

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Linfoma de Burkitt con infiltración a canal medular. Presentación de un caso

Burkitt lymphoma with medullary cavity infiltration. A case report

Luis Enrique Juárez Villegas, Stanislaw Sadowinski-Pine, Daniel Ibarra-Ríos, Mariana Sánchez-Curiel Loyo

Presentación del caso

Paciente femenina de 3 años 10 meses de edad referida de hospital de segundo nivel por dificultad para la marcha, anuria, edema palpebral de miembros superiores e inferiores y distensión abdominal.

Es producto del primer embarazo de madre de 24 años, con tabaquismo positivo hasta el tercer mes de embarazo, aparentemente sana. Padre de 25 años, campesino, alcoholismo cada semana de 10 años de evolución hasta la embriaguez, tabaquismo de 8 años de evolución, media cajetilla diaria, aparentemente sano. Originaria y residente de Ignacio Zaragoza, Durango; habita casa propia con todos los servicios básicos de urbanización. Alimentada con fórmula de inicio hasta los 6 meses de edad, ablactación a los 6 meses con frutas y verduras e integración a la dieta familiar a los 2 años. Desarrollo psicomotor adecuado, esquema de inmunizaciones al corriente de acuerdo a cartilla del esquema nacional de vacunación.

Padecimiento actual. De 20 días de evolución con dificultad para la deambulación, así como caída desde su propia altura. Tres días después se

agregan anuria, edema palpebral de miembros superiores e inferiores y distensión abdominal. En el hospital de referencia se realiza diálisis y se transfunde paquete globular.

Exploración física. Paciente con palidez generalizada de piel y tegumentos, equimosis de labio inferior, bien hidratada. Somatometría y signos vitales: peso 16 kg, talla 100 cm, FC 140x', FR 26x', TA 110/60 mmHg, temperatura 36.5 °C. Normocéfala, ojos con pupilas isocóricas y normorefléxicas con adecuada respuesta al estímulo luminoso, conductos auditivos permeables con membranas timpánicas íntegras, caries dental en segundos molares, faringe sin hiperemia y sin descarga posterior, cuello cilíndrico central sin adenomegalias, presenta plétora yugular, tórax con ruidos cardíacos rítmicos con tendencia a la taquicardia, campos pulmonares limpios con adecuada entrada y salida de aire, sin fenómenos agregados. Abdomen blando deprimible, globoso, catéter blando tipo Tenckhoff. La piel circundante en mal estado con presencia de fuga de líquido de diálisis. Genitales fenotípicamente femeninos. Extremidades íntegras con adecuado llenado capilar, sin edema, arcos de movilidad conservados. Presenta disminución de fuerza y sensibilidad en extremidades inferiores. No tolera el plano de sustentación.

Neurología considera cuadro compatible con polineuropatía de neurona motora inferior asociada a

¹ Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 08-12-09

Fecha de aceptación: 12-01-10

la hiperazoemia y solicita potenciales somatosensoriales y velocidad de conducción.

Se inició tratamiento con dieta blanda hiposódica, líquidos totales 400 mL/m²/d, omeprazol 0.7 mg/kg/d, diálisis peritoneal 500 ml de solución hipertónica 4.25% para 30 minutos en cavidad abdominal. A los tres días se agregan polivitamínicos 1 tableta cada 24 horas, ácido fólico 5 mg cada 24 horas, carbonato de calcio 500 mg cada 8 horas; se inicia diálisis peritoneal a 30 mL/kg con solución estándar 1.5% para permanecer 45 minutos en cavidad.

Evolución. En los días posteriores se presenta descompensación hídrica y metabólica, cursando con deshidratación, hipotensión y acidosis metabólica. Se retira catéter de Tenckhoff por disfunción, colocándose catéter Mahurkar para hemodiálisis.

Nueve días después de su ingreso se realiza resonancia magnética de columna que reporta masa homogénea isointensa en T1 y T2, que se extiende desde el cuerpo vertebral de L1 y hasta L4 y que penetra hacia el agujero intervertebral, contactando y desplazando la médula espinal y las raíces nerviosas. Oncología sugiere la posibilidad de linfoma no Hodgkin tipo Burkitt. Se insiste en la necesidad de realizar biopsia de tumor urgente por la compresión de cauda equina. El aspirado de médula ósea se refiere normal. Se realiza biopsia renal derecha por trucut. Se inicia quimioterapia empírica por la urgencia oncológica con ciclofosfamida 300 mg/m²/d y dexametasona 1 mg/m²/d.

La paciente presenta crisis convulsiva que cede de forma espontánea; posteriormente, irritabilidad, cianosis y deterioro neurológico por lo que se intuba. Ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) donde presenta hipotensión de 40/30 mmHg, taquicardia, palidez y disociación ventilatoria por lo que se suspende hemodiálisis. Al colocar el catéter yugular interno derecho se pierde accidentalmente la guía; es imposible su extracción, por lo que permanece en yugular interna así como cava superior y atrio derecho. Ésta se retira en sala de hemodinamia sin complicaciones al día siguiente. Presenta fiebre, por lo que se inicia vancomicina y

cefotaxima. Presenta paro cardiorrespiratorio de 6 minutos de duración que responde a 3 ciclos de maniobras de reanimación y 3 dosis de adrenalina y se suspende hemodiálisis. Por la fiebre se inicia tratamiento con cefepime a 150 mg/kg/d y amikacina 15 mg/kg/d. El reporte de la biopsia renal es compatible con linfoma no Hodgkin linfoblástico de células B. La paciente presenta elevación de enzimas pancreáticas y persiste con elevación del ácido úrico hasta en 22.6 mg/dL. La creatinina en estos momentos está en 2.0 mg/dL, con sodio en 132 mEq/L, potasio 3.0 mEq/L, DHL 5887 U/L, TGO 338 U, TGP 147 U, albúmina 1.0 g/dL. Se recibe hemocultivo central positivo a levaduras, así como prueba de aglutinación en látex positiva para *Candida*; se retira catéter venoso central y se inicia anfotericina 1 mg/kg/d. En radiografía de tórax se describe atelectasia total derecha. Reinicia quimioterapia ante la evidencia de progresión de enfermedad con vincristina 1 mg, ciclofosfamida 500 mg, adriamicina 30 mg y dexametasona 8 mg al día. Se agrega trimetoprim con sulfametoxazol por presentar inmunofluorescencia positiva para *Pneumocystis jirovecii*. Como parte del estudio de la paciente, el servicio de cirugía de tórax realiza laringoscopia a través de cánula y encuentra lesiones longitudinales eritematosas fácilmente sangrantes y gran cantidad de moco espeso en bronquio inferior izquierdo. Se aísla *Candida tropicalis* en catéter venoso central por lo que se continúa con anfotericina, incrementando la dosis a 1.5 mg/kg/d. Se agrega meropenem 100 mg/kg/d por presentar neutropenia profunda y riesgo de infección por gérmenes nosocomiales multiresistentes. En nueva tomografía se encuentran imágenes renales compatibles con microabscesos. Se extuba de forma programada sin tolerancia, por lo que se reintuba el mismo día (21 Julio). Se retira catéter Mahurkar y se coloca nuevo catéter venoso central.

Se reporta reacción en cadena de polimerasa en tiempo real positiva para virus de Epstein-Barr (VEB), con 1070 copias en sangre periférica y 472 en plasma. Se extuba a la paciente y se inicia con apoyo ventilatorio con BPAP. Se agrega gammaglobulina

a 400 mg/kg cada 48 horas. El servicio de Infectología disminuye la dosis de anfotericina a 1 mg/kg por descartar aspergilosis, basados en mejoría de radiografías. En estos días la creatinina continúa en 2.1 mg/dL con sodio 133 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 88 mEq/L y Ca 8.6 mg/dL. Tiene Hb 8.9 g/dL, leucocitos 200/mm³ y plaquetas 33,000. La DHL disminuyó a 342 U/L así como la TGO 10 U/L y TGP 22 U/L. Continúa con hemocultivos positivos a *Candida tropicalis* en catéter central, periférico y de Mahurkar, por lo que se retiran; por lo tanto, se suspenden las sesiones de hemodiálisis; además, también se suspende anfotericina B y se inicia caspofungina 70 mg/m²scd. Se inicia furosemide para forzar diuresis. Por deterioro ventilatorio se reinicia ventilación asistida. Se coloca catéter Mahurkar en safena derecha, reiniciando la hemodiálisis tres días después del retiro del anterior. En la UTIP se inicia infusión con dobutamina a 5 mg/kg/min y norepinefrina a 0.1 mg/kg/min por presentar hipotensión con cifras tensionales medias de 35 mmHg. Se aumentan los parámetros ventilatorios por presentar oxemias de 47% y se coloca catéter yugular izquierdo ante la

necesidad de nuevo acceso central. Se decide colocar en posición prona como medida de reclutamiento alveolar con lo que se observa mejoría en oxemias y se suspenden las aminas. Persisten gasometrías con hipoxemia requiriendo PEEP altos, frecuencias elevadas y acidosis respiratorias. Se decide cambio a modalidad de ventilación de alta frecuencia oscilatoria con FIO₂ 60%, PIM 19, PEEP 28, TI 33. Se realiza ecocardiograma con FE 70% con imagen refringente de 6x3mm de diámetro en ventrículo derecho sugerente de endocarditis.

Después de 49 días de estancia hospitalaria, la paciente presenta hipotermia durante 7 horas y bradicardia, que evoluciona hasta paro cardiorrespiratorio que no responde a maniobras avanzadas de reanimación practicadas durante 20 minutos.

Se realizó hemodiálisis cada 24 a 48 h durante toda la estancia de la paciente, además de mantenerse anúrica hasta dos días previos a su muerte.

Presentación de hallazgos radiológicos

Dra. Mariana Sánchez Curiel Loyo. El paciente cuenta con un archivo radiológico muy extenso. Se presentan las imágenes más importantes para el padecimiento. El 23 de junio se le solicitó un ultrasonido renal. Llama la atención el aumento importante en el tamaño de ambos riñones, con dimensiones de 12x7cm cada uno en sus ejes longitudinal y anteroposterior, respectivamente (Fig. 1). Además, se observa hipoecogenicidad de los mismos en relación al



Figura 1. Ultrasonido renal que muestra aumento de tamaño de ambos riñones.

hígado adyacente, así como la pérdida de la relación córtico medular. La vejiga pobremente está distendida por lo que es poco valorable. Se le tomaron espectros a las arterias renales. Los índices de resistencia están discretamente elevados para la edad de la paciente, datos compatibles con un daño renal difuso de etiología a determinar. Posteriormente, el 30 de Junio se solicitó una resonancia magnética toraco-lumbar de columna donde llama la atención el incremento de tamaño de ambos riñones, con algunas áreas mixtas de mayor y menor intensidad de

señal en las secuencias T1 y T2 (Fig. 2) así como una masa paravertebral derecha (Fig. 3). Se observan cambios en la intensidad de señal de la trabécula ósea y de los cuerpos vertebrales, principalmente en L2 y L4. Se identifica una masa redondeada en hueso pélvico que se observa en las dos secuencias, con un contenido heterointenso. En cuanto a la masa paravertebral vemos que tiene una extensión a través de los agujeros de L2 y L3 hacia el canal medular, comprimiendo al saco y desplazándolo en sentido lateral. La masa abarcaba aproximadamente



30/junio/2008
RM

Figura 2. Resonancia magnética que muestra incremento de tamaño de ambos riñones, con imágenes heterointensas en su interior.

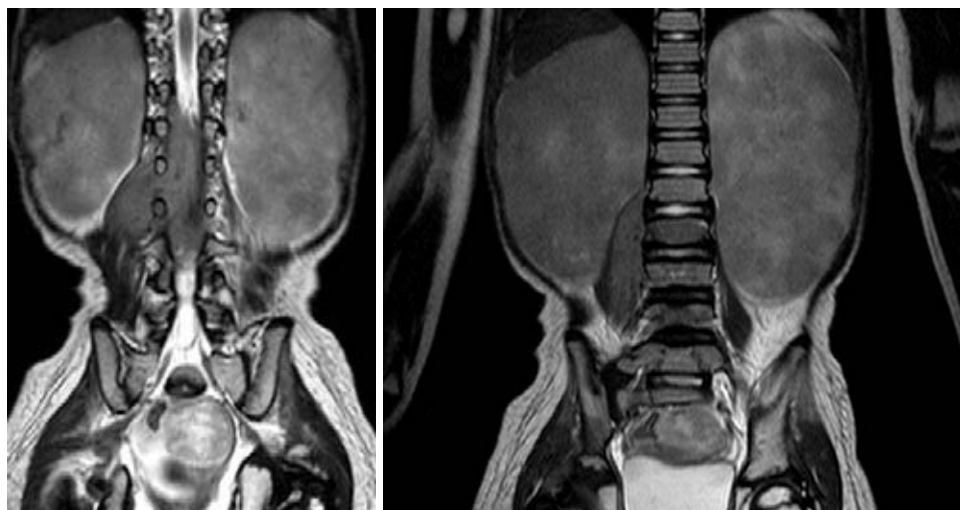


Figura 3. Resonancia magnética que muestra tumor paravertebral derecho.

cuatro cuerpos vertebrales. A esta edad, los cuerpos vertebrales miden entre 1 y 1.5 cm de altura. La masa paravertebral medía dos o dos y medio cuerpos vertebrales (Fig. 4). Esta masa es isointensa en relación al músculo psoas, al cual desplaza en sentido lateral. También persiste la imagen de aumento de tamaño de ambos riñones en ambas secuencias.

El 7 de julio se realizó una tomografía toraco-abdominal con contraste endovenoso y para parénquima pulmonar. En esta ventana pulmonar llama la atención la presencia de un patrón pulmonar mixto caracterizado por un infiltrado nodular distribuido en la base del pulmón izquierdo, y otro de tipo broncoalveolar que se identifica mejor en esta ventana para mediastino, con escaso broncograma aéreo, también de predominio izquierdo. Existe engrosamiento pleural ipsilateral. En mediastino no hay adenopatías. En el abdomen persisten aumentados de tamaño ambos riñones, se observan imágenes hiperdenas que pueden relacionarse a calcificaciones. Hay líquido periesplénico. En la tomografía del 23 de julio, 15 días después, persiste el patrón nodular que se ha extendido al pulmón derecho; aparecen imágenes en vidrio despulido en las bases, hacia los segmentos posteriores, y una a nivel apical en el lado derecho. El hígado está aumentado de tamaño, mide

20 cm con líquido libre a su alrededor y captación heterogénea posterior al contraste endovenoso caracterizado por imágenes nodulares. Se identifica zona de hipodensidad periportal, muy probablemente en relación a edema periportal y líquido libre en hueco pélvico. En la última TAC, el patrón que muestran los pulmones es de daño crónico con destrucción caracterizada por un patrón mixto intersticial broncoalveolar (Fig. 5). Persiste hepatomegalia, más líquido pélvico con la masa antes descrita. Como diagnósticos radiológicos finales: engrosamiento y derrame pleural bilateral, neumonía de focos múltiples bilateral que progresó a una ocupación bilateral y simétrica probablemente por hemorragia, nefromegalia bilateral probablemente secundaria a proceso infiltrativo, proceso ocupativo paravertebral e intrarraquídeo derecho, con involucro de los cuerpos vertebrales L2 a L4, líquido libre en cavidad abdominopélvica, masa en hueco pélvico de etiología a determinar.

Discusión del caso clínico

Dr. Daniel Ibarra Ríos. Se va a discutir el caso de una preescolar de 3 años 10 meses. Originaria y residente de Ignacio Zaragoza Durango, ejido fundado el 4 de febrero de 1929 por el general Plu-

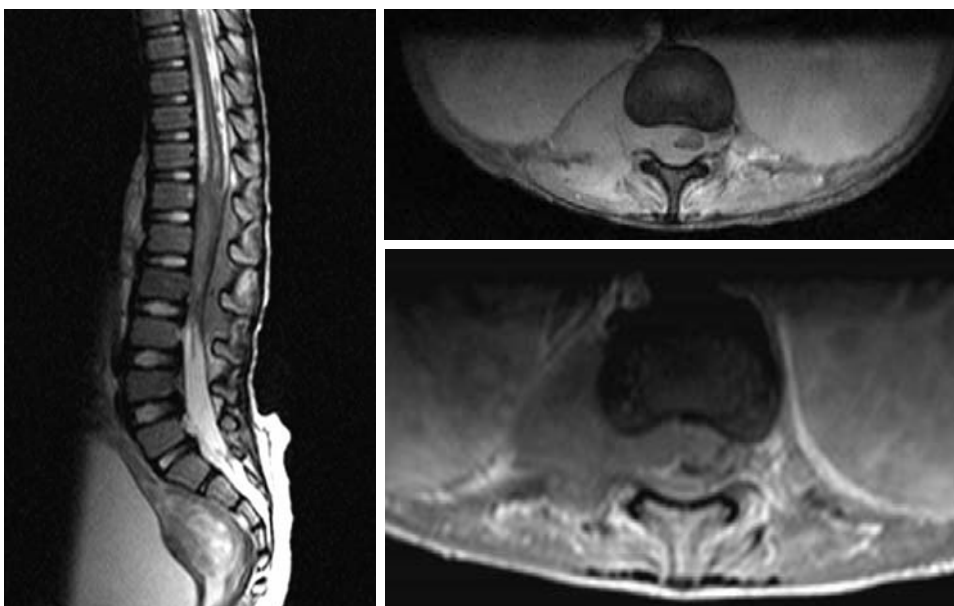


Figura 4. Resonancia magnética que muestra el mismo tumor paravertebral con extensión a través de los agujeros intervertebrales.

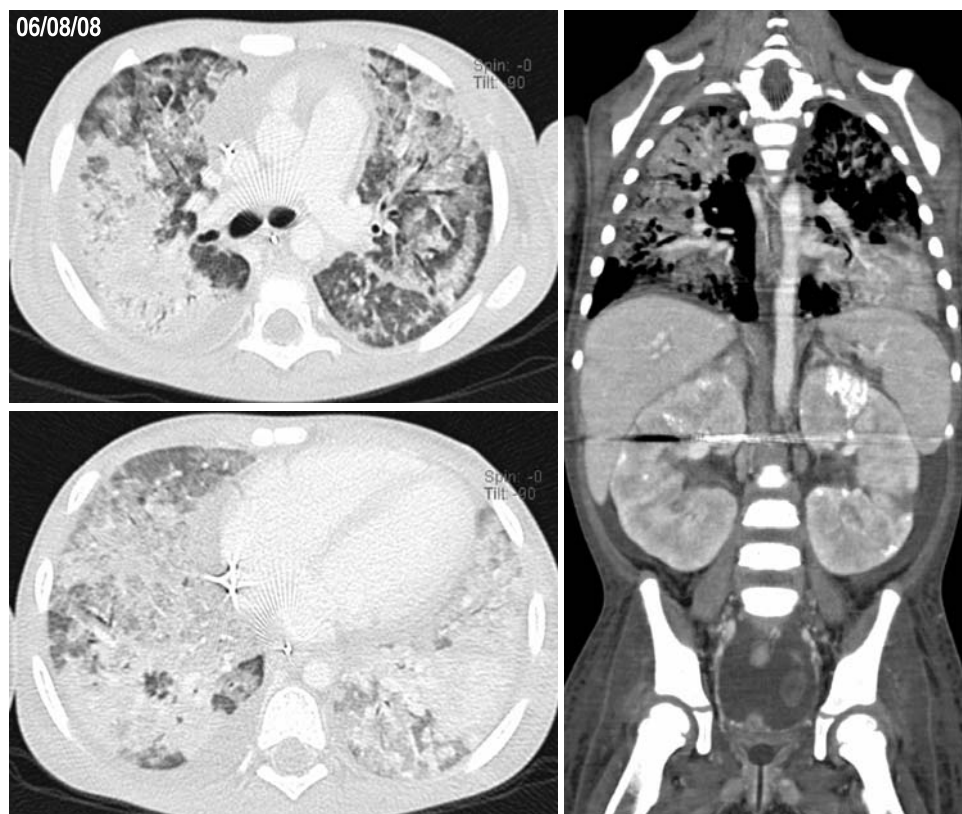


Figura 5. Imagen de tomografía computada de tórax que muestra patrón pulmonar de daño crónico con destrucción.

tarco Elías Calles; cuenta con 3 047 habitantes cuyas principales actividades son la ganadera y avícola. Existe una telesecundaria fundada en 1984 y un telebachillerato fundado en 1996. La red eléctrica se inauguró hasta 1998.¹ En el Centro Estatal de Cancerología de Durango hay actualmente 132 casos de cáncer en niños. De estos, la mitad son leucemias; el 30% proviene del centro, el 20% de Zacatecas y el 50% del interior de Durango.

Expuesta al humo del tabaco ya que la madre y el padre fumaban. Hay 4 000 compuestos en el humo del tabaco de los cuales 60 son carcinógenos confirmados o sospechosos. Se han hecho muchos estudios que relacionan la exposición *in utero* y postnatal de humo de tabaco con leucemias y linfomas. Aunque los resultados son inconsistentes, la mutagenicidad y genotoxicidad causada por la exposición transplacentaria han sido bien documentadas.^{2,3} Producto de término por parto de 4 kilos de peso; por los antecedentes familiares debió haberse buscado diabetes en la madre. Pre-

sentó aspiración de meconio y síndrome de aspiración por lo que estuvo hospitalizada 15 días; esto pudo incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar y problemas pulmonares subclínicos residuales que pudieron haber contribuido al desenlace ventilatorio en su internamiento.

Por tener padres campesinos, existe la posibilidad de exposición a pesticidas.⁴ Hay estudios, con resultados estadísticamente significativos, que relacionan la exposición a pesticidas con linfomas, como el realizado en el 2004 por Flower y cols.⁵ con una razón estandarizada de incidencia de 1.36; esto significa que se observan 1.36 casos más de los esperados al entrar en contacto con pesticidas. También existe asociación con leucemias; en un estudio de Ma y Buffer del 2002 con una razón de probabilidades de 2.8; el riesgo mayor se encontró cuando había exposición intradomiciliaria durante el embarazo.⁶

Con desarrollo psicomotor normal. Esquema de vacunación completo para las recomendaciones de 1999, ya que para el 2004 se agrega la vacunación

para influenza A y en el 2007 se introduce la vacuna para rotavirus y neumococo heptavalente, así como el refuerzo de la pentavalente a los 18 meses.

En algún punto de su vida tuvo contacto con el virus Epstein Barr, como lo demuestra la amplificación por PCR reportada en el caso. Se necesitaría una antigenemia para establecer temporalidad. Estudios seroepidemiológicos han demostrado que el virus infecta virtualmente a todo el mundo, causando generalmente enfermedades subclínicas en los niños. Dependiendo de la población estudiada, la tasa de infección varía del 20 al 80% a la edad de 3 años. Tras una infección primaria, este virus infecta de manera latente los linfocitos B y se esparce a la saliva y secreciones genitales. La diseminación del virus se asocia al bajo estado socioeconómico, hacinamiento y pobre higiene. Al residir en células B en descanso en sangre periférica, permanece virtualmente invisible para el sistema inmune ya que expresa pocas proteínas virales. La infección in vitro de células B por el virus resulta en la inmortalización de las células y la expresión de numerosas moléculas de activación y adhesión. Hay por lo menos 11 genes en el genoma de virus que tienen que ver con la replicación como el EBNA1, la activación de la célula B como la LMP-1 y la progresión en el ciclo celular como el ABNA-2.⁷

De esta manera, se desarrolló una proliferación linfocitaria que provocó dos urgencias oncológicas que considero que explican la fisiopatología del padecimiento actual. Primero, un síndrome de lisis tumoral que provocó una insuficiencia renal aguda en un riñón previamente infiltrado y en segundo lugar, una compresión medular, también por infiltración, que provocó el síndrome de neurona motora inferior detectado a su ingreso.

Antes de su ingreso a nuestra institución fue vista en un hospital de segundo nivel, donde se integró un síndrome de insuficiencia renal: Para corregir alteraciones metabólicas se inició un procedimiento dialítico y se transfundió un paquete globular. A su ingreso en nuestra institución se encuentra eutrófica, con 100% de peso y talla para la edad, considerando el

peso extra que condicionaba el líquido de diálisis al ser pesada. A partir de aquí, quiero dividir la discusión en 3 partes considerando la patología renal, la neoplasia y finalmente, las complicaciones infecciosas.

Patología renal

Considero que pudo ser un síndrome nefrótico secundario a infiltración.⁸ El desarrollo de daño glomerular en el contexto de las neoplasias está bien establecido en la literatura médica aunque la verdadera incidencia en niños se desconoce, ya que en muchos pacientes con alteraciones urinarias menores rara vez se realiza una investigación invasiva. La insuficiencia renal *per se* puede generar una pérdida de proteínas y llevar a una fisiopatología similar a la del síndrome nefrótico.

El segundo insulto fue un síndrome de lisis tumoral que precipitó la insuficiencia renal aguda; a su ingreso, con un Schwartz de 11.7, con hiperuricemia, hiperkalemia e hiperfosfatemia que, aunque no cumplen los valores establecidos por la sociedad americana de oncología, hay que tomar en cuenta el evento dialítico previo. El síndrome de lisis tumoral se describe como el conjunto de alteraciones bioquímicas que se asocian a una rápida destrucción celular. Los tipos de cáncer mas asociados son los linfomas no Hodgkin y las leucemias. En un estudio realizado en Nigeria de 1994 al 2003, se estudiaron 123 niños que se presentaron con insuficiencia renal aguda; el 29% de casos con etiologías primarias, y de éstas, la principal fue el linfoma de Burkitt en 47.2%.⁹ Se continúa la diálisis peritoneal, mejoran los parámetros bioquímicos y se compensa la acidosis metabólica. El 29 de junio se coloca un catéter Mahurkar y se realiza hemodiálisis cada 24 a 48 horas de manera dinámica, siendo las principales indicaciones hiperuricemia e hiperfosfatemia. Finalmente, mejora la función renal; el último Schwartz es de 34.3. Considero que la diálisis fue el manejo indicado, aunque generalmente se prefiere la hemodiálisis ya que se pueden corregir las alteraciones metabólicas más rápidamente. Se ha propuesto como método, incluso preventivo, el someter al pa-

ciente a hemodiafiltración venosa continua de manera profiláctica en pacientes con linfoma de Burkitt, antes de iniciar quimioterapia. La clave es el reconocimiento temprano de la lisis tumoral y la insuficiencia renal. Manejar soluciones de hiperhidratación, alcalinizar la orina y el manejo específico de potasio, fósforo y ácido úrico con alopurinol.¹⁰ La posición actual sigue siendo iniciar la diálisis de manera temprana ante hiperpotasemia refractaria, hiperfosfatemia mayor a 10 mg/dL, ácido úrico mayor a 10 mg/dL, hipervolemia, síndrome urémico, acidosis metabólica y diuresis horaria menor a 100 mL/m²/sc a pesar de hiperhidratación. Daños adicionales a tener en cuenta son: la sepsis que disminuye el flujo sanguíneo, perpetuando la insuficiencia renal al disminuir el volumen circulante; los efectos directos de las endo y exotoxinas como el factor de necrosis tumoral, numerosas citocinas así como disfunción de la vía del óxido nítrico.¹¹ La infección por *Candida* puede afectar todas las estructuras, incluyendo glomérulos, túbulos, sistemas colectores, ureteros y vejiga. Se pueden formar microabscesos en el parénquima renal y se puede generar obstrucción a cualquier nivel.

Neoplasia

El término leucemia se utiliza para describir neoplasias linfoides que se presentan con involucro de la médula ósea, generalmente acompañados por la presencia de un gran número de células tumorales en sangre periférica. Por otro lado, el término linfoma se utiliza para describir proliferaciones que provienen de masas de tejido. En algunas ocasiones, la línea entre leucemias linfoblásticas y los linfomas no es muy clara y muchas veces describen únicamente la distribución histológica al momento del diagnóstico. La clasificación de la OMS califica las neoplasias linfoides en cinco amplias categorías que son las de células B inmaduras, las de células B maduras, las de células T inmaduras, las de células T maduras y asesinas naturales y el linfoma de Hodgkin.¹² Las leucemias son la neoplasia mas frecuente de la infancia; en México representan entre el 30 y 34% del total de casos nuevos.

El 80% corresponde a leucemia aguda linfoblástica. Los linfomas representan del 10 al 15% de todos los cánceres de la infancia; la incidencia anual es de 1-2.6 casos por millón. El rango de edad varía de los tres años a la adolescencia con una media de 7 años. Los linfomas no Hodgkin son un grupo de enfermedades con características histopatológicas difusas, que presentan cuadros clínicos característicos. El manejo adecuado inicia con un diagnóstico preciso. El diagnóstico se debe basar en la biopsia excisional de un ganglio linfático. En la población pediátrica, las cuatro variedades mas frecuentes son el linfoma de Burkitt (40%), el linfoma linfoblástico (30%), el linfoma difuso de células B grandes (20%) y el linfoma anaplásico (10%). El abordaje inicial de todo linfoma no Hodgkin incluye una BH, EGO, ES, PFH, PFR, DHL, AMO, LCR e inicialmente una radiografía de tórax y una TAC. Tras definir si el tumor primario se encuentra en mediastino, abdomen o cabeza-cuello, se pueden considerar otros estudios como son la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones.¹³ Considero que el abordaje inicial con biopsia renal percutánea, AMO y toma de líquido cefalorraquídeo fue adecuado, debido a que cursaba con dos urgencias oncológicas así como inestabilidad hemodinámica y se necesitaba un diagnóstico urgente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la pequeña cantidad de tejido dificulta el diagnóstico. Se inicia con una quimioterapia de amplio espectro con esteroide y un agente alquilante. Era esencial el inicio de esteroide ya que, en base a debilidad simétrica profunda de miembros pélvicos inferiores, reflejos tendinosos seguramente ausentes, con una respuesta extensora de Babinski, progresión rápida y aún no existir afección de esfínteres, se podía integrar una infiltración medular. El síndrome de compresión medular debe ser rápidamente reconocido en el entorno de un paciente con cáncer, ya que los niños, a diferencia de los adultos, tienen la posibilidad de recuperar sus funciones al 100% con un tratamiento oportuno. Éste es común en las leucemias con involucro linfomatoso. Un examen neurológico con los elementos antes

mencionados puede orientar la localización de la compresión. La terapéutica de urgencias es la administración de dexametasona. En la actualidad se puede considerar una laminectomía por parte de los servicios neuroquirúrgicos. A los 7 días el efecto mielosupresor de la quimioterapia se puede ver claramente en los laboratorios del 9 de julio. La elevación de la deshidrogenasa láctica refleja la amplia carga de destrucción tumoral. Posteriormente se agrega al manejo un inhibidor de microtúbulos y un antracíclico. Considero que el diagnóstico diferencial de este linfoma de células B debe incluir: 1. Un linfoma no Hodgkin de tipo Burkitt, apoyado por la presentación clínica. El linfoma abdominal es la presentación mas habitual del linfoma no Hodgkin en México y la infiltración renal es común. 2. Un linfoma linfoblástico de células B, aunque sería una presentación sumamente inusual por varias razones: primero, el 85% de estos linfomas son de células T y segundo, la presentación abdominal es infrecuente ya que generalmente tienen una presentación torácica. 3. Una leucemia linfoblástica de células B con involucro linfomatoso es siempre una posibilidad, aunque no cuento con un AMO; hay que tener en cuenta la infiltración del canal medular.

Complicaciones infecciosas

La paciente tenía los siguientes factores de riesgo: al inicio de la enfermedad cursaba con alteraciones cualitativas de los neutrófilos, con disminución de la quimiotaxis, la actividad bactericida y la producción de radicales superóxido. Por la nefrosis, tenía pérdida de inmunoglobulinas, factor B y alteración en la función de las células T. Aunado a esto, al iniciar la quimioterapia, ocurre la mielosupresión generalizada y también disminuye la migración leucocitaria, el efecto fagocitario y los procesos de opsonización. Al inicio, las infecciones a las que estaba expuesta provenían del medio externo; posteriormente, los accesos vasculares y el catéter abdominal constituían puertas de entrada a otras infecciones. Una vez iniciada la quimioterapia, que rompe barreras naturales, la endoflora juega un papel predominante. Inicialmente cubierto con una

cefalosporina de tercera generación y un glucopéptido, el primer choque séptico se reporta el 9 de julio, el cual se manifiesta como un choque caliente manejado con cristaloides y norepinefrina; en este choque presenta el primer paro cardiorrespiratorio que requirió maniobras avanzadas. Se inicia una cefalosporina de cuarta generación y un aminoglucósido integrando una infección relacionada a catéter. También se iniciando amplia cobertura para gram-positivos meticilino sensibles, enterobacterias y pseudomonas. Se realiza el primer aislamiento de levaduras con prueba de aglutinación en látex positiva para *Candida*, por lo que se agrega anfotericina. Al encontrarse inmunofluorescencia positiva para *Pneumocystis jirovecii*, se inicia trimetoprim-sulfametoxazol. Se aísla *Candida tropicalis*. Mucho se ha publicado en nuestra institución acerca de las infecciones micóticas. En 1997, Pacheco y cols. determinaron la mortalidad asociada en pacientes pediátricos hospitalizados con candidiasis sistémica y encontraron en 2 años, 71 aislamientos con 46.5% de casos fatales.¹⁴ El hallazgo más importante encontrado fue que cada día que se retrasaba el tratamiento, incrementaba significativamente la mortalidad, con una razón de probabilidad de 1.12. Guzmán, en su tesis de infectología pediátrica, reporta un incremento en la frecuencia de infecciones por especies no *albicans* en la sala de cuidados intensivos neonatales en 52% de los casos.¹⁵ Esta situación se ha visto repetida en todo el mundo. En un artículo del Pediatrics se analiza la caracterización molecular y la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes pediátricos y neonatales en Australia por un periodo de 4 años con 1 005 casos 33 sucediendo en neonatos, 110 en niños y 862 en adultos. Como factores de riesgo significativos en niños se incluyen en orden de importancia la neutropenia, el padecer un cáncer hematológico, el padecer una enfermedad renal o urológica y el estar sometido a hemodiálisis, todos compartidos por nuestra paciente.¹⁶ En un estudio en curso en el departamento de infectología se estudiaron 96 pacientes de los cuales 53% tenían una candidemia y 46% tenían una candidiasis diseminada. Las especies encontradas son *C. albicans* en 51%, *C. tropi-*

calis en 27%, *C. parapsilosis* en 10% y *C. glabrata* en 7%. El 25% se encontró en pacientes con leucemias y linfomas. A pesar que en la literatura internacional se ha descrito falla terapéutica con anfotericina hasta en 75% por varias especies de *Candida* con concentraciones inhibitorias mínimas mayores a 1 mg/dL, esto no se ha corroborado aquí en el hospital. Tampoco se ha establecido que la sensibilidad de las especies de *Candida* sea dependiente de la dosis. El cambio de antifúngico por caspofungina considero que fue adecuado por su menor perfil de toxicidad, como lo demuestra un ensayo clínico controlado realizado en Chicago en el 2007 con 82 niños, encontrando tasas de evolución favorable similares (46.4% para caspofungina y 32% para anfotericina B) y efectos adversos mucho menores en el grupo de la caspofungina (1.2% contra 11.5%).¹⁷ Posteriormente, por continuar con respuesta inflamatoria sistémica con neutropenia profunda, se decide ampliar el esquema empírico para Gram negativos resistentes con carbapenem. Se encuentran imágenes compatibles con microabscesos en riñón y la sospecha de endocarditis. Dentro de los últimos recursos terapéuticos se aplicó gammaglobulina con el objetivo de proveer inmunidad pasiva e incrementar títulos de anticuerpos, así como el potencial de reacción antígeno anticuerpo. La sepsis progresó a falla orgánica múltiple de la siguiente manera: disfunción cardiovascular progresiva que requirió manejo de volumen y aminas vasoactivas intentando aumentar la contractilidad y cronotropismo, y elevando las resistencias vasculares periféricas con una bomba íntegra, como lo refleja la fracción de eyección un día antes de su muerte, pero con un patrón distributivo que no pudo ser controlado por la profunda inmunosupresión. Disfunción ventilatoria que evolucionó de un daño pulmonar agudo a un SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), con deterioro progresivo de los índices de oxigenación que no respondió a maniobras habituales de reclutamiento alveolar; finalmente, ameritó ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Como observamos en la presentación de radiología, las imágenes pulmonares podían tener

etiologías múltiples como son infecciosas, progresión de la enfermedad, reacciones a fármacos, émbolos y hemorragias. Disfunción hematológica con pancitopenia y coagulopatía de consumo. Disfunción renal, la cual se estabiliza los últimos días ya sin criterios metabólicos para diálisis, lo que se puede considerar una mejoría en la insuficiencia renal aguda planteada en un inicio.

Los diagnósticos finales son:

- Preescolar femenino eutrófico.
- Infección por virus Epstein-Barr.
- Neoplasia linfóide a descartar: linfoma de Burkitt estadio III vs linfoma linfoblástico de células B estadio III vs leucemia linfoblástica aguda de células B.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Síndrome de compresión medular.
- Síndrome nefrótico secundario a infiltración.
- Insuficiencia renal aguda.
- Infección relacionada a catéter.
- Candidiasis diseminada profunda.
- Neumonía nosocomial tardía asociada a ventilador.
- Choque séptico.
- Falla orgánica múltiple con disfunción cardiovascular, respiratoria, hematológica y renal.

Hallazgos de patología

Dr. Stanislaw Sadowinski Pine. El primer contacto que tuvimos con la paciente en el departamento de Patología fue a través de una biopsia renal por punción, que muestra infiltración difusa en el intersticio por células pequeñas redondas, que presentan un patrón discreto en cielo estrellado con macrófagos que están fagocitando detritus celulares y, en algunas partes, se observan células epiteliales de los túmulos renales; por inmunohistoquímica las célu-

las son positivas para CD19 y CD20 y negativas para CD3, Bcl2 y Tdt, lo que corresponde a un linfoma no Hodgkin con patrón compatible con linfoma de Burkitt. Las células que expresan CD20 representan a la mayoría de las células que infiltran el parénquima renal y también se observan algunas células T, CD3 positivas (Fig. 6). También se recibió una biopsia de médula ósea que muestra disminución de la población normal (celularidad del 20%) con presencia de precursores de las series megacariocítica, granulocítica y eritroide y no se encontró infiltración por células del linfoma.

En la autopsia, los riñones están aumentados de tamaño y peso; el derecho pesa 250 g, el izquierdo 308 g (peso esperado 90 g); al corte con pobre demarcación entre la corteza y la médula y múltiples calcificaciones blanco amarillentas; no se encontraron abscesos. Microscópicamente se puede observar la gran cantidad de calcificaciones y necrosis de 90% de las células neoplásicas, principalmente en la corteza; los glomérulos sin cambios y existen algunas células inflamatorias en el intersticio. El estudio de inmunohistoquímica demostró via-

bilidad en aproximadamente el 10% de las células del linfoma que expresan CD20. En otras áreas se observa que la necrosis de las células de linfoma, secundaria a la quimioterapia, precipitó el DNA en la membrana basal de los túbulos y en las paredes de algunos vasos capilares. Este fenómeno se describió originalmente en los carcinomas de células pequeñas de pulmón en pacientes adultos y es conocido como fenómeno de Azzopardi (Fig. 7). Otros cambios presentes son necrosis tubular aguda y nefropatía hipokalémica.

El cerebro está atrófico, con dilatación de los ventrículos laterales; en el espacio subaracnoideo se demostró la infiltración por células de linfoma las cuales expresan CD19 y CD20 (Fig. 8), distinguiéndose como el sitio con mayor viabilidad tumoral; también había diseminación del linfoma al tubo digestivo y ovario izquierdo, donde se observaron células neoplásicas y extensas áreas de calcificación.

El hígado pesa el doble de lo esperado, con discreta congestión vascular y dilatación de los sinusoides; el bazo también aumentado de tamaño congestivo y ambos sin infiltración por linfoma.

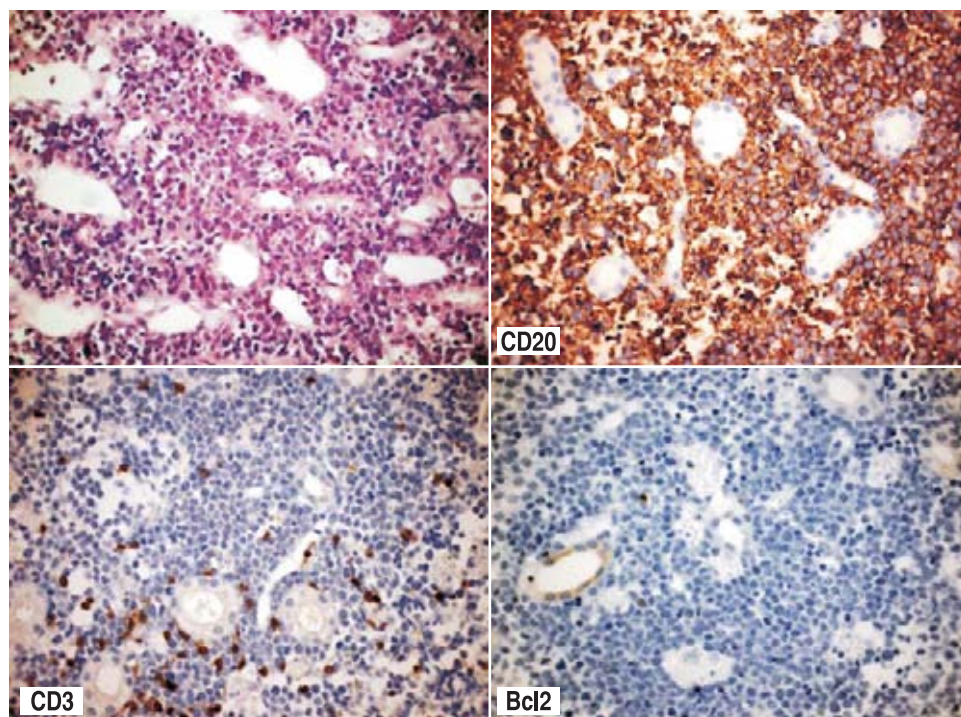


Figura 6. a) Parénquima renal con infiltración difusa por células linfoides (HE 400X). b) Expresión citoplásmica de CD20 con patrón de membrana. c), d) Las células neoplásicas son negativas para CD3 y Bcl2 (inmunohistoquímica 400X).

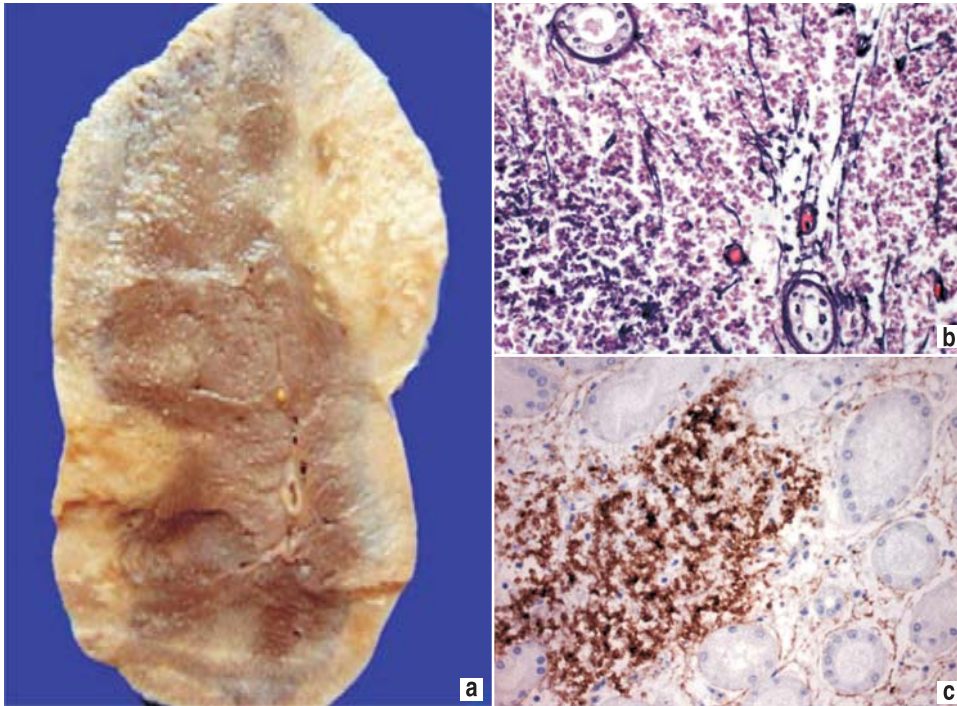


Figura 7. a) Riñón al corte donde se observan múltiples calcificaciones en corteza y médula. b) Necrosis coagulativa de las células neoplásicas y calcificación en paredes vasculares y túbulos (HE 400X). c) Grupos de células neoplásicas CD19 positivas (inmunohistoquímica 400X).

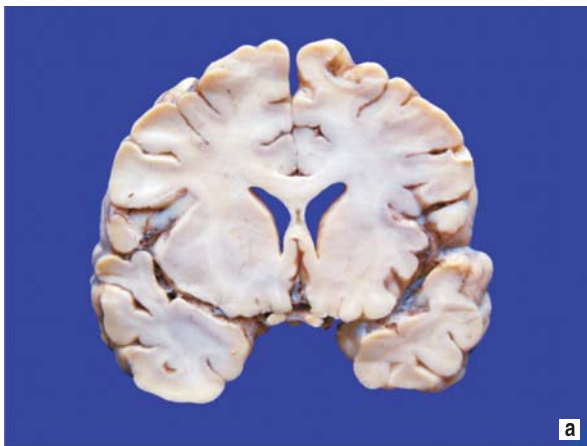
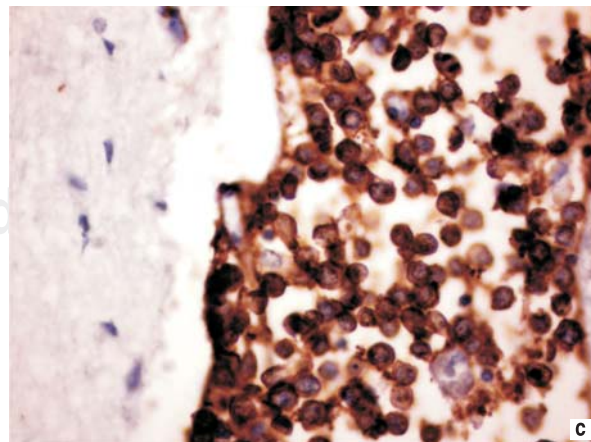
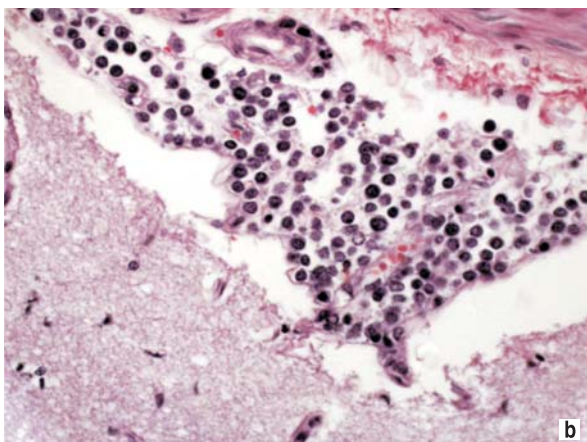


Figura 8. a) Foto macroscópica del cerebro al corte. Se observan surcos profundos y dilatación de los ventrículos laterales por atrofia. b) Infiltrado por células linfoides viables en leptomeninges (HE 400X). c) Las células muestran expresión para CD20 por inmunohistoquímica.



Los pulmones con consolidación del parénquima y aspecto empedrado por áreas amarillentas que alternan con áreas oscuras y forman nódulos (Fig. 9). Histológicamente hay tapones de moco en bronquios y bronquiolos, no se observa aereación, las paredes alveolares muestran una coloración amarillenta en la tinción de HE y en la tinción de von Kossa. Estas áreas corresponden a calcificaciones, lo que ocasiona ruptura de los capilares alveolares, hemorragia, organización y fibrosis. Esta calcificación no sólo se observa en la pared de los tabiques alveolares, sino también en la membrana basal de los bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios, así como en la pared de las arterias.

En otros cortes de pulmón se observa daño pulmonar difuso con formación de membranas hialinas y neumocitos con numerosas inclusiones virales intranucleares y citoplasmáticas por citomegalovirus (CMV), además de bronquiolitis obliterante con formación de estructuras polipoides,

que afectan los bronquiolos, conductos y sacos alveolares (Fig. 10). En ninguno de los cortes se encontró evidencia de infección micótica o infiltración por linfoma.

En la historia se menciona la existencia de endocarditis. El corazón está aumentado de tamaño, sin embargo, no se encontraron vegetaciones en ninguna de las cavidades cardíacas; en la pared de la aurícula izquierda se observan placas amarillentas confluentes que corresponden a calcificaciones, que afectan incluso la arteria coronaria (Fig. 11).

Las glándulas paratiroides pesan en su conjunto 300 g (el peso esperado para su edad es 60 g); han perdido su forma elongada por una nodular y muestran aumento de las células principales y ausencia de adipositos (Fig. 12).

Esta paciente también presentó pancreatitis por CMV. Se observa la gran cantidad de inclusiones virales con infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear.

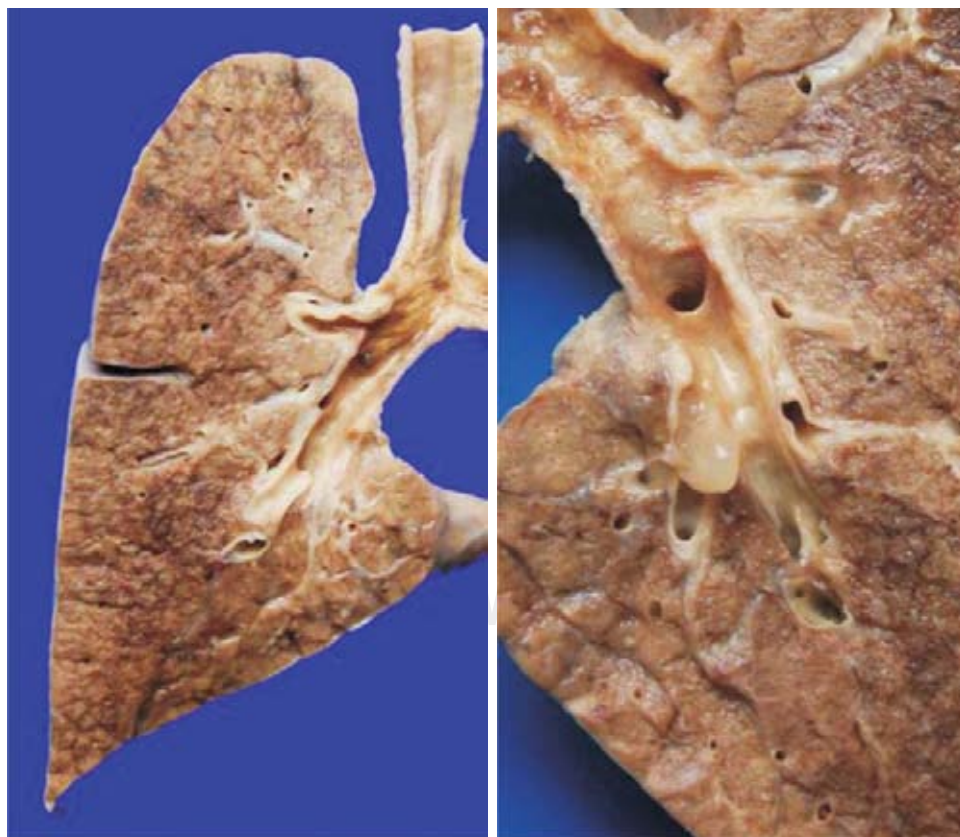


Figura 9. Pulmones al corte con consolidación y aspecto empedrado del parénquima y tapones mucosos en bronquios.

En la médula espinal se encontraron las neuronas de las astas anteriores normales sin desmielinización de las raíces raquídeas; estos hallazgos descartan la polirradiculopatía secundaria a azotemia descrita en la historia clínica.

El timo también atrófico, con ausencia casi completa de linfocitos T; los corpúsculos de Hassall calcificados y otros dilatados.

La médula ósea negativa a infiltración por linfoma; la muestra para este fin se toma de los

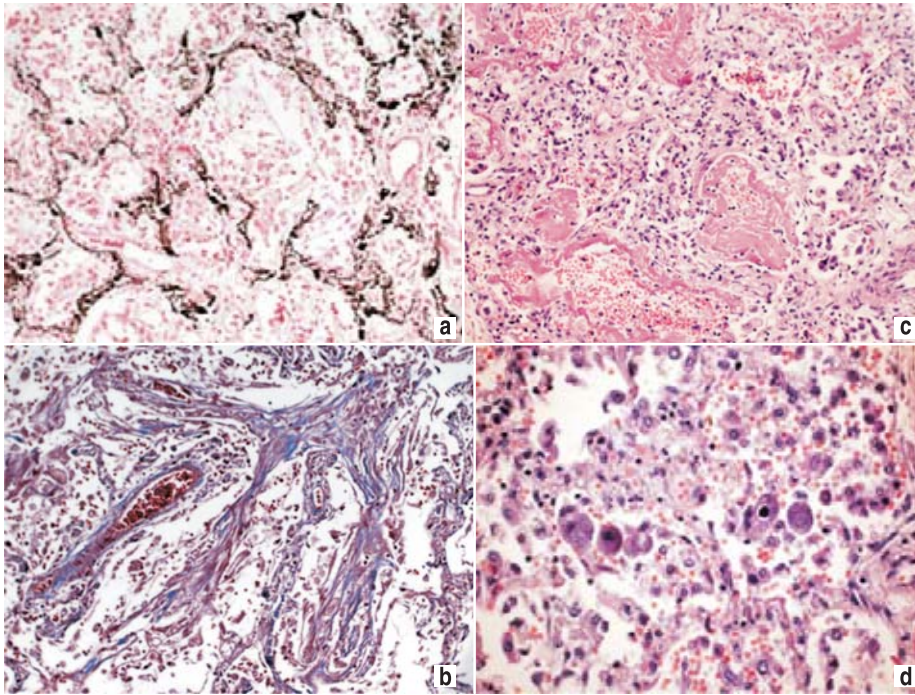


Figura 10. a) Tabiques alveolares calcificados (tinción de von Kossa 400X). b) Membranas hialinas en sacos y conductos alveolares y hemorragia reciente intraalveolar (HE 400X). c) Microfotografía que muestra estructuras polipoides organizadas en sacos y conductos alveolares (trícromico de Masson 400X). d) Neumocitos con inclusiones intranucleares por CMV (HE 400X).

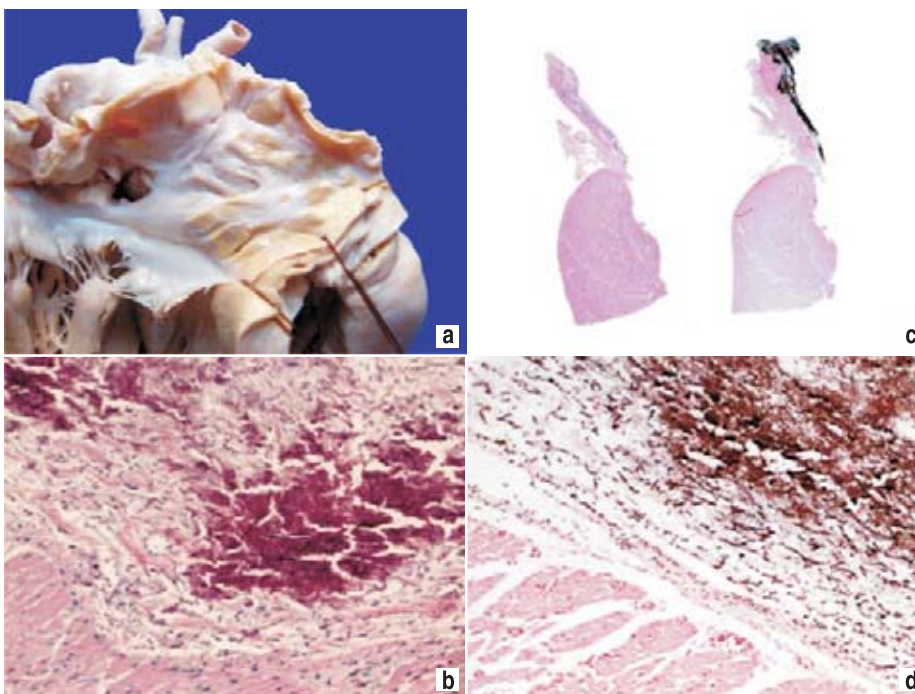


Figura 11. a) Superficie interna de aurícula izquierda con placas amarillentas calcificadas. b) Montaje de corte de aurícula y ventrículo izquierdo con calcificación de la pared de la aurícula (tinción de von Kossa). c) Miocardio con calcificación metastásica (HE 400X). d) El depósito de calcio se tiñe de color negro (Von Kossa 400X).

huesos de los cuerpos vertebrales, costales y de cresta iliaca.

Los diagnósticos histopatológicos son:

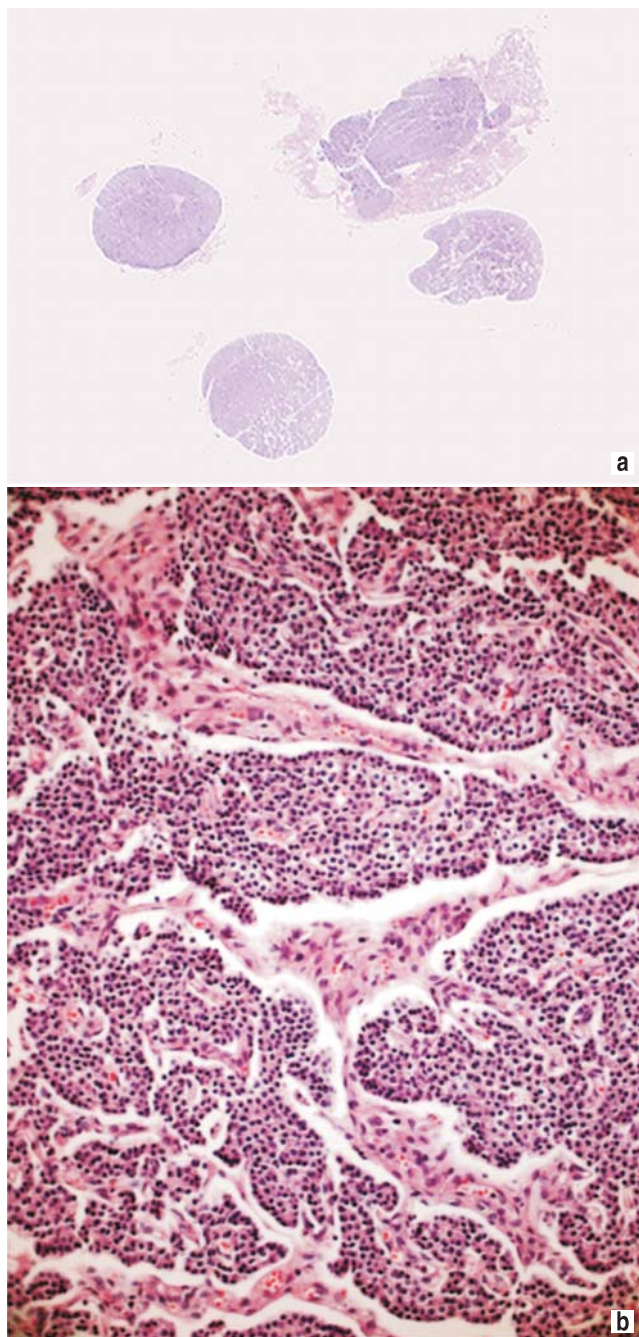


Figura 12. a) Fotomicrografía de paratiroides, las cuatro están aumentadas de tamaño (HE). b) Histología de una de las glándulas con hiperplasia de células principales y ausencia de adipocitos (HE 250X).

- Linfoma de Burkitt, con infiltración a riñones, ovario izquierdo, intestino delgado, colon y leptomeninges.
- Necrosis de 90% de las células neoplásicas secundaria a quimioterapia, con calcificación distrófica.
- Nefromegalia bilateral.
- Hiperparatiroidismo secundario con hiperplasia de las glándulas paratiroides.
- Calcificaciones metastásicas en tabiques alveolares, bronquios, bronquiolos, vasos pulmonares, aurícula izquierda y coronarias.
- Daño pulmonar agudo caracterizado por daño alveolar difuso y bronquiolitis obliterante.
- Infección por CMV en pulmones y páncreas.
- Síndrome hemofagocítico secundario a infección por CMV.
- Cardiomegalia.
- Atrofia del timo.
- Atrofia cerebral con dilatación de ventrículos.
- Necrosis tubular.
- Hidrotórax bilateral.
- Cultivos postmortem positivos para *Enterococcus* sp. en sangre y para *Enterococcus faecium* en intestino delgado y colon. Negativos en LCR, pulmón, bazo e hígado.

Comentarios sobre urgencias oncológicas

Dra. Rebeca Gomezchico Velasco. Los pacientes con linfoma presentan alteraciones renales de varios tipos; esta paciente, considerando el rápido crecimiento del linfoma de Burkitt, seguramente cursó con síndrome de lisis tumoral previo, lo que ocasionó la insuficiencia renal con la que llegó. Debemos ser muy cuidadosos con los datos clínicos, ya que con una buena exploración física se hubieran podido palpar los riñones porque estaban muy crecidos; el daño renal sin causa precipitante tendría que ser valorado con otros estudios, incluso un ultraso-

nido renal. Las alteraciones renales en un examen general de orina se pueden manifestar con leucocituria, proteinuria, presencia de cilindros, etc. Otras manifestaciones de alteración renal puede ser la anuria secundaria a la compresión por el linfoma y la trombosis de arteria o vena renal.

No se sabe la incidencia de las alteraciones renales en los pacientes con linfoma de Burkitt, aunque se considera de hasta el 50%, ya sea con manifestaciones evidentes u ocultas.

En cuanto al abordaje del paciente en el hospital de referencia, encontraron ya instalada la insuficiencia renal por lo que iniciaron la diálisis, que es sumamente necesaria para tratar de limitar los daños secundarios al síndrome de lisis tumoral, que son los que complican este tipo de casos.

Dr. José Loeza Oliva. Es importante comentar que muchos de los pacientes oncológicos de reciente diagnóstico pueden presentarse con una o varias urgencias de las denominadas oncológicas. En el caso de nuestra paciente, se presentaron el síndrome de lisis tumoral y el de compresión medular; la lisis tumoral se presenta en pacientes con tumores de rápido crecimiento como el linfoma de Burkitt y leucemias linfoblásticas de células T. En cuanto al síndrome de compresión medular, los tumores que más se relacionan son nuevamente el linfoma, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma y osteosarcomas.

La importancia de conocer estas urgencias es tratar de identificarlas de manera oportuna, para que el tratamiento pueda modificar el mal pronóstico que se puede relacionar con la presencia de éstas. En el caso de nuestra paciente, seguramente existió dolor radicular antes de presentarse con alteraciones en la deambulaci3n al ingreso hospitalario, lo que obliga a descartar la presencia de compresión medular y a realizar estudios de imagen como la resonancia magnética e incluso iniciar el tratamiento con esteroides.

La paciente al ingreso llegó con diálisis peritoneal. Desconozco los valores de laboratorio y el número de diálisis realizadas, sin embargo, la paciente seguramente ya había presentado hiperfosfatemia, hiperkalemia e hiperuricemia, que no se identificaron a tiempo. Es importante recalcar que el tratamiento del síndrome de lisis tumoral es preventivo, con hiperhidrataci3n, alcalinizaci3n de la orina y manejo de las alteraciones metab3licas.

En el caso de nuestra paciente, el desenlace fue fatal a pesar de que las posibilidades de curaci3n de la neoplasia son mayores al 90% Ahí radica la importancia de el tratamiento preventivo y curativo de las urgencias oncológicas.

Autor de correspondencia: Dr. Luis Enrique Juárez Villegas
Correo electrónico: luisjuarez13@hotmail.com

Referencias

1. Ignacio Zaragoza, Durango. Disponible en: <http://mexico.pueblosamerica.com/i/ignacio-zaragoza-23/>
2. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007;115:138-145.
3. Reardon JZ. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. *Clin Chest Med* 2007;28:559-573.
4. Buka I, Koranteng S, Osornio-Vargas AR. Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages. *Pediatr Clin North Am* 2007;54:177-203.
5. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect* 2004;112:631-635.
6. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002;110:955-960.
7. Rezk S, Weiss L. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 2007;38:1293-1304.
8. Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome. *Pediatr Rev* 2009;30:94-105.
9. Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int* 2004;66:1541-1548.

10. Coiffier B, Altman A, Pui C, Younes A, Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778.
11. Mukherjee E, Mukherji D, Jayawardene SA, Kon SP. Tumor lysis syndrome and acute renal failure: an increasing spectrum of presentations. *Clin Nephrol* 2007;68:186-189.
12. Good DJ, Gascoyne RD. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:781-805.
13. Matasar M, Zelenetz A. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am* 2008;46:175-198.
14. Pacheco RA, Ávila FC, Nobigrot KD, Santos JL. Mortality associated with systemic candidiasis in children. *Arch Med Res* 1997;28:229-232.
15. Guzmán B. Frecuencia de especies y patrón de susceptibilidades de *Candida* spp. aisladas de sitios estériles en pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales en un periodo de cuatro años. Tesis para obtener el título de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil de México 2008.
16. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Mariott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:1360-1368.
17. Maertens J, Madero L, Reilly A, Lehrnbecher T, Groll A, Jafri H, et al. A randomized, double blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) versus liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAFRx) of pediatric patients with persistent fever and neutropenia (PFN). In: Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society of Microbiology, Washington, DC 2007. Abstr. M-621, p. 435.