

Ateneo de residentes de Clínica Pediátrica HNRG

SECCIÓN A CARGO DE *JULIA DVORKIN* Y *MARÍA VICTORIA LÓPEZ (CODEI)*

AMANDA SAUCEDO^a, AMPARO ONAÍNDIA^a, ERNESTINA RUSS^b, GONZALO BESSEGHINE^c, MIRANDA LUCÍA FERNÁNDEZ^d, SOFÍA FERNÁNDEZ BERISSO^d

Nombre y apellido: S. B.

Edad: 7 años.

Procedencia: Chacabuco, Buenos Aires.

Motivo de consulta: Dolor abdominal.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 7 años de edad, previamente sano, consultó por dolor en hipocondrio derecho de 11 días de evolución, intermitente, no asociado a la alimentación ni al hábito catártico, en una institución cercana a su domicilio, donde se internó por abdomen agudo. Allí le realizaron una ecografía abdominal que evidenció escaso líquido libre y un análisis de sangre con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina (FAL) como único dato positivo (GOT: 171 U/l, GPT: 316 U/l, FAL: 1335 U/l, Bilirrubina Total (BT): 0,75 mg/dl, Bilirrubina Directa (BD): 0,45 mg/dl). El cuadro se interpretó como una hepatitis aguda y se otorgó el egreso hospitalario a las 24 horas con pautas de alarma y control ambulatorio. El paciente persistió con dolor abdominal intermitente y una semana posterior al alta presentó ictericia, coluria, acolia/hipocolia y vómitos aislados. Consultó nuevamente en la misma institución, donde los estudios correspondientes confirmaron hepatitis con patrón colestásico e injuria renal (Creatinina: 1.83 mg/dl, BT: 18.9 mg/dl, BD: 12.1 mg/dl, GPT: 560 U/l, GOT: 523 U/l), motivo por el cual fue derivado al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) para diagnóstico y tratamiento.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO

Paciente en regular estado general. Hemodinámicamente compensado. Lúcido y orientado. Afebril. Taquicárdico (110 lpm), R1 y R2 en 4 focos, silencios libres. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Relleno capilar menor a 2 segundos. Buena mecánica ventilatoria, buena entrada de aire bilateral, hipoventilación en base pulmonar derecha sin ruidos agregados. Ictericia mucocutánea generalizada. Abdomen levemente distendido, blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho. Sin visceromegalias. Coluria e hipocolia, ritmo diurético y catártico conservados. Resto del examen físico dentro de límites normales.

Antropometría: Peso: 32.200 kg (pc >97, Z +2). Talla: 122.5 cm (pc 50 - 75). IMC: 21.4 (pc >97, Z +2 a +3). SC: 1,1 m².

ANTECEDENTES PERSONALES

- Vacunas completas.
- Escolaridad: segundo grado en forma virtual, con buen desempeño.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Padre tabaquista.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Al ingreso en nuestro Hospital, por las características clínicas del paciente (regular estado general, ictericia y dolor abdominal persistente), se realizaron exámenes de laboratorio que evidenciaron elevación de transaminasas (GPT 470 U/l, GOT 462 U/l), bilirrubina (BT 14.8 mg/dl, BD 13.5 mg/dl) y LDH (2422 U/l), con resto de parámetros dentro de límites normales incluyendo coagulograma y hemograma. Se interpretó el cuadro como un síndrome colestásico. Se solicitaron para la búsqueda de su etiología: serologías virales, causa frecuen-

a. Residente de primer año de clínica pediátrica, HNRG.

b. Jefa de residentes de clínica pediátrica, HNRG.

c. Residente de segundo año de clínica pediátrica, HNRG.

d. Residente de cuarto año de clínica pediátrica, HNRG.

te de daño hepático en pacientes pediátricos, que fueron negativas (Hepatitis A negativo, Hepatitis B anti-core negativo, Hepatitis C negativo, Virus de Epstein Barr IgG positivo, Citomegalovirus IgG negativo), y ecografía abdominal, a fin de descartar afección anatómica de las vías biliares.

En la ecografía abdominal se observó un hígado heterogéneo a predominio de área periportal, vena porta con contenido ecogénico y sin flujo en su interior (sugestivo de trombosis), imagen particulada, heterogénea en segmentos VII y VIII de 24 x 21 mm, sugestiva de absceso. Vías biliares intra y extrahepáticas no dilatadas. Bazo de forma regular, tamaño en el límite superior de la normalidad (103 mm) y ecoestructura conservada. Moderado líquido anecogénico a predominio interasas y subfrénico. Páncreas y retroperitoneo no valorables por abundante meteorismo. Despegamiento pleural anecoico de 18 mm en base derecha sugerente de derrame pleural derecho moderado.

En la radiografía de tórax frente se observó un aumento difuso de la opacidad a nivel de base pulmonar derecha, con cúpula diafragmática homolateral elevada (Imagen 1).

Imagen 1. Radiografía de tórax frente donde se observa un aumento difuso de la opacidad a nivel de base pulmonar derecha con despegamiento pleural y cúpula diafragmática homolateral elevada.

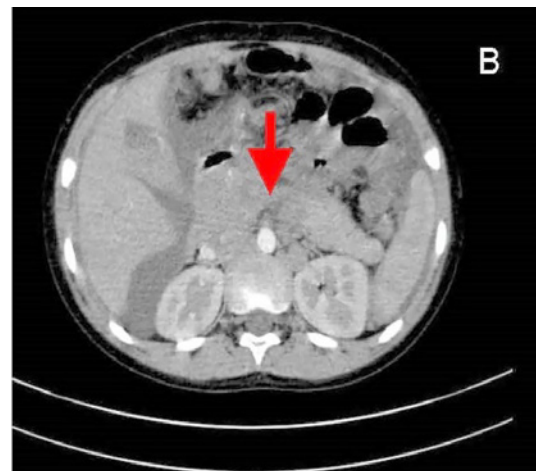
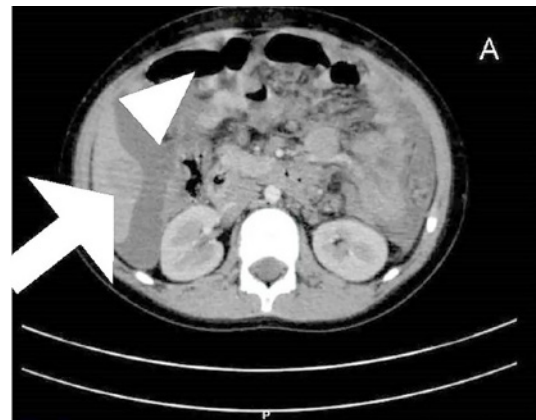


Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales:

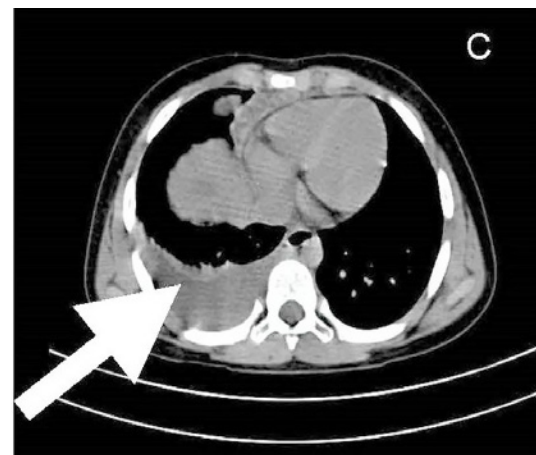
- Patología de origen infeccioso (absceso hepático o quiste hidatídico).
- Patología de origen oncológico (hepatocarcinoma, hepatoblastoma, metástasis).

Por presentar una imagen sugestiva de absceso hepático en la ecografía se realizaron hemocultivos pareados y se inició tratamiento con Cefotaxime y Clindamicina cubriendo gérmenes gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus*

Imagen 2.



A y B: TAC de abdomen con contraste EV donde se observa lesión nodular hepática con refuerzo heterogéneo (flecha), líquido libre perihepático (punta de flecha) y lesión infiltrativa que compromete cabeza de páncreas e hilio hepático (flecha roja).



C: TAC de tórax donde se evidencia derrame pleural derecho (flecha).

y anaerobios. Asimismo, por sospecha de masa de origen oncológico se realizó dosaje de alfa-fetoproteína y Gonadotropina coriónica humana fracción beta (B-HCG), ambos dentro de límites normales, Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso, y angio-TAC de abdomen que evidenció una lesión infiltrativa con densidad de partes blandas que comprometía la cabeza de páncreas y se extendía hacia el hilio hepático siguiendo el trayecto de la vena porta y sus ramas a las cuales englobaba. Hígado de forma y tamaño conservados con imagen nodular con refuerzo heterogéneo con el contraste endovenoso en segmento VI. Líquido libre en cavidad abdominal. Derrame pleural derecho. Parénquima pulmonar sin evidencia de lesión (*Imagen 2*).

Ante la sospecha de debut oncológico, Neuroblastoma versus Linfoma por la localización de la masa tumoral, con elevado riesgo de lisis tumoral, se inició hiperhidratación con solución fisiológica y alopurinol 10 mg/kg/día. Se presentó el paciente en un ateneo interdisciplinario donde se definió realizar punción del líquido abdominal, pleural y punción aspiración de médula ósea (PAMO) en un mismo acto quirúrgico. La citometría de flujo de estas muestras informó células compatibles con Linfoma de Burkitt.

DIAGNÓSTICO FINAL

- Linfoma de Burkitt.
- Síndrome colestásico.
- Alto riesgo de lisis tumoral.

Se indicó tratamiento quimioterápico el mismo día del diagnóstico y ante el alto riesgo de síndrome de lisis tumoral se indicó hiperhidratación con solución fisiológica y alopurinol y se realizaron laboratorios cada 12 horas durante los primeros 5 días de tratamiento. No presentó alteración en los parámetros de laboratorio. Permaneció 28 días internado para completar estudios de debut onco-hematológico y para recibir primer ciclo de quimioterapia. Con el inicio de éste tratamiento se evidenció una franca mejoría de la colestasis con un laboratorio al egreso con BT: 1,3 mg/dl, BD: 1 mg/dl, GPT: 42 U/l, GOT: 15 U/l y LDH: 158 U/l.

DISCUSIÓN

Los linfomas constituyen la tercera causa de cáncer infantil en la Argentina. Entre los años 2000 y 2016 representaron en el Registro Onco Hematológico Argentino un 11,7 % de todos los casos de

cáncer infantil. De éste porcentaje un 60% corresponde a Linfomas no Hodgkin (LNH) y los diferentes subtipos corresponden a Linfoma de Burkitt, Linfoma difuso B de células grandes, Linfoma Linfoblástico y Linfoma Anaplásico de Grandes Células.¹

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin de células B, altamente agresivo, caracterizado por la translocación y desregulación del oncogen c- myc. Es el tumor humano de más rápido crecimiento, con un tiempo de duplicación celular de 24 a 48 horas. Asimismo, también fue el primer tumor pediátrico con respuesta a la quimioterapia como único tratamiento. La Organización Mundial de la Salud describe tres variantes clínicas de presentación del Linfoma de Burkitt: endémico, esporádico y asociado a inmunodeficiencias. La variante endémica se asocia a la malaria, se observa en África y en un alto porcentaje se aisló el Virus Epstein Barr (VEB) en células tumorales. Su localización habitual es la mandíbula. El Linfoma de Burkitt esporádico tiene distribución mundial y raramente se asocia al VEB. El asociado a inmunodeficiencias se vincula a la infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).²

El Linfoma de Burkitt esporádico se presenta habitualmente en niños entre 3-12 años de edad y es más frecuente en varones que en mujeres (3,5:1). La localización más frecuente es la abdominal. Puede manifestarse clínicamente con dolor abdominal, náuseas, vómitos o masa palpable. Otro sitio de afectación menos frecuente es la cabeza y cuello, pudiendo presentarse con adenopatías, compromiso nasal o de la orofaringe. Algunos casos comprometen la médula ósea y pueden manifestarse con dolor óseo.²

La ictericia como forma de presentación en LNH ha sido poco descrita en la bibliografía. Su causa más frecuente es la obstrucción del árbol biliar secundaria a una masa tumoral. Sin embargo, también puede ocurrir por afectación del parénquima hepático, colestasis idiopática, hemólisis o hepatitis viral coexistente.³

El paciente presentado inició el cuadro con dolor abdominal y vómitos, síntomas más frecuentes del Linfoma de Burkitt, que evolucionó a un síndrome colestásico secundario a la afectación del parénquima hepático por infiltración, forma de presentación poco frecuente.

El diagnóstico se realiza con histopatología e inmunopatología.³ La recolección de la muestra debe ser efectuada considerando el modo menos invasivo posible, preferentemente de un tejido ac-

cesible.^{2,4} En el caso del paciente que se presenta, las mismas se realizaron del líquido ascítico y pleural para el diagnóstico etiológico.

Debido a que el Linfoma de Burkitt presenta un rápido crecimiento tumoral, muchos pacientes se encuentran en riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) espontáneo con valores de lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico muy elevados, por lo que el tratamiento profiláctico debe ser instaurado en cuanto se sospeche este diagnóstico oncológico.⁴

El SLT se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que ocurren por la liberación de sustancias intracelulares secundaria a la destrucción de las células tumorales, ya sea de manera espontánea o secundaria a quimioterapia.⁵ La destrucción de las células tumorales ocasiona la liberación masiva de electrolitos, proteínas y ácidos nucleicos a la sangre. Las proteínas y los ácidos nucleicos son metabolizados a nivel hepático por la xantina oxidasa en ácido úrico generando así hiperuricemia.⁶ El ácido úrico es eliminado a nivel renal, sin embargo, una vez que se saturan los sistemas de compensación se cristaliza y provoca injuria renal.⁵ Asimismo, con la lisis tumoral también se liberan al torrente sanguíneo potasio y fósforo.⁷

En una primera etapa el SLT es asintomático. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto de los diferentes iones y metabolitos:

- Hiperkalemia: arritmias, síncope, debilidad muscular y parestesias.
- Hiperfosfatemia: insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina sérica, oligoanuria, náuseas, vómitos, letargo, y síntomas de sobrecarga de volumen desde hipertensión hasta insuficiencia cardíaca congestiva.⁸
- Hipocalcemia: síntomas digestivos, tetania y calambres musculares, parestesias, arritmias, convulsiones y síncope.⁸
- Hiperuricemia: nefropatía aguda que desencadena una insuficiencia renal.⁸

El sistema de Cairo y Bishop es el más utilizado actualmente para diagnóstico de SLT. Este se divide en parámetros clínicos y de laboratorio que se muestran en la *Tabla 1*.

El diagnóstico de SLT se realiza con dos o más criterios de laboratorio y el SLT clínico ante cualquier sintomatología incluida en los criterios clínicos junto con las alteraciones de laboratorio ya descritas.⁷ El paciente tuvo una presentación atípica de debut oncológico con alteraciones clínicas y de laboratorio compatibles con un síndrome colestásico, y en su evolución mantuvo siempre parámetros analíticos de lisis tumoral por debajo del umbral diagnóstico establecidos por Cairo y Bishop (*Tabla 1*).

pica de debut oncológico con alteraciones clínicas y de laboratorio compatibles con un síndrome colestásico, y en su evolución mantuvo siempre parámetros analíticos de lisis tumoral por debajo del umbral diagnóstico establecidos por Cairo y Bishop (*Tabla 1*).

Tabla 1. Criterios de Cairo y Bishop 2004.

A. Criterios Analíticos	
Ácido úrico	≥8 mg/dl o 25 % de incremento del basal
Potasio	≥6 mEq/L o 25 % de incremento del basal
Fósforo	≥6.5 mg/dl (niños) o 25 % de incremento del basal
Calcio	≥25% de descenso del basal
B. Criterios Clínicos	
Creatinina 1.5 veces mayor al límite superior normal	
Arritmias cardíacas/muerte súbita	
Convulsiones	

Adaptada de: Cairo MS, Bishop M. Síndrome de lisis tumoral nuevas estrategias terapéuticas y clasificación.⁷

Los cuadros clínicos se clasifican de acuerdo al riesgo de desarrollar SLT como alto, moderado o bajo, según el tipo y volumen del tumor, la tasa de proliferación y otras características propias del paciente como puede ser el estado de hidratación basal y/o la función renal previa.^{5,6,8} En pediatría el SLT se observa con mayor frecuencia en neoplasias hematológicas, principalmente leucemias agudas y linfomas con una incidencia de un 8 % aproximadamente; es infrecuente en pacientes con tumores sólidos. La clasificación de riesgo en leucemias tiene también en cuenta el recuento de glóbulos blancos y el nivel de LDH al momento del diagnóstico.⁵ En el caso de este paciente, a pesar de que no presentaba criterios clínicos ni bioquímicos de SLT, se asumió como un cuadro con alto riesgo de desarrollarlo por presentar niveles elevados de LDH y sospecha diagnóstica de Linfoma de Burkitt.

La terapéutica del SLT se basa en la prevención y detección temprana, por lo cual es importante contar con un alto índice de sospecha, especialmente en los pacientes con alto riesgo. Uno de los grandes pilares del tratamiento consiste en aumentar el volumen intravascular con el fin de fa-

vorecer la excreción renal de ácido úrico y fosfatos. Para aumentar el flujo urinario de sugiere indicar hiperhidratación con 3000 ml/m²/día o, en menores de 10 kg, 200 ml/kg/día, para lograr un ritmo diurético de 100 ml/m²/hora o 3 ml/kg/hora. No se recomienda agregar potasio a los planes de hidratación ni alcalinizar la orina.^{5,6,8}

Con respecto a la hiperuricemia, se sugiere la administración de alopurinol (inhibe la producción de nuevo ácido úrico) en pacientes con riesgo intermedio/elevado de SLT con niveles normales o levemente elevados de ácido úrico. En aquellos casos que se presentan con hiperuricemia ya instaurada se utiliza el rasburicase, una enzima recombinante urato oxidasa, que convierte el ácido úrico en alantoína, que es 5 a 10 veces más soluble y más fácil de excretar a nivel renal.^{5,6,8} En el caso presentado, siguiendo las recomendaciones mencionadas, se inició hiperhidratación con solución fisiológica a 3000 ml/m² y tratamiento con alopurinol a 10 mg/kg/día en carácter preventivo ya que presentaba niveles normales de ácido úrico al momento del diagnóstico.

CONCLUSIÓN

Los linfomas son la tercera causa de cáncer infantil en la Argentina. Es crucial el rol del pediatra en el diagnóstico temprano y la derivación oportuna al especialista ante la sospecha de debut oncológico. Así mismo es necesario que el clínico conozca los riesgos y las potenciales complicaciones que pueden presentar los pacientes para instaurar las medidas profilácticas adecuadas. El caso expuesto fue un desafío diagnóstico debido a que por su forma presentación poco frecuente se debieron considerar y descartar otros diagnósticos diferenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catueño S, Gutiérrez F, Wittmund L, et al. Linfoma no Hodgkin en niños. Experiencia y actualización de una institución. *Hematología* 2018;22 (2):206-10.
2. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; 379(9822):1234-44.
3. Ghosh I, Bakhshi S. Jaundice as a presenting manifestation of pediatric Non-Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32 (4):e131-5.
4. Velez MC. Consultation with the specialist: lymphomas. *Pediatr Rev.* 2003;24 (11):380-6.
5. Russell TB, Kram DE. Tumour Lysis Syndrome. *Pediatr Rev.* 2020;1(41):20-5.
6. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: Tumour Lysis Syndrome. *Br J Haematol.* 2020; 188(4): 494-500.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour Lysis Syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3-11.
8. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118 (2):S59-S53.