

PRESENTACIÓN DE CASO

Tumores malignos del mediastino en niños: un problema clínico urgente

Iliana De los Reyes¹, Carlos Saavedra², Sandra Quijano³, Alexander Varón¹,
Clara Eugenia Moreno¹, Matilde Jurado¹

¹ Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, D.C., Colombia

² Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

³ Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia

Los tumores de mediastino conforman un grupo heterogéneo de enfermedades. La localización de la masa se relaciona con las características clínicas y la aparición de complicaciones. Las masas malignas del mediastino anterior más frecuentes en niños son las neoplasias de precursores linfoides tipo leucemia/linfoma linfoblástico T, el linfoma de Hodgkin y los tumores germinales. El manejo de la urgencia oncológica producida por el efecto compresivo de la masa requiere una evaluación exhaustiva y una rápida intervención, que permita salvaguardar la vida del paciente sin sacrificar el tratamiento óptimo posterior. El síndrome de la vena cava superior, el taponamiento cardíaco y otros hacen parte de las urgencias mecánicas más frecuentes.

Se presenta el caso de un niño de ocho años de edad con síntomas respiratorios y presencia de masa en el mediastino anterior, confirmada por citometría de flujo como linfoma linfoblástico, que requirió manejo con esteroides y quimioterapia para citorreducción y mejoría de las complicaciones.

Palabras clave: tumor de mediastino, citometría de flujo.

Malignant tumors of the mediastinum in children: an urgent clinical problem

Mediastinal tumors represent a heterogeneous group of diseases. The location of the mass is related to the clinical features and complications. Malignant masses of the anterior mediastinum are most frequent in children of precursor lymphoid neoplasms type leukemia/lymphoma, T lymphoma, Hodgkin's lymphoma and germ-cell tumors. The emergency management of cancer caused by the compressive effect of the mass requires a comprehensive assessment and rapid intervention in order to preserve the patient's life without sacrificing the optimal treatment later on. The superior vena cava syndrome, cardiac tamponade, and others are part of the most common mechanical emergencies.

We present the a case of an 8 years old boy with respiratory symptoms, and the presence of an anterior mediastinal mass confirmed by flow cytometry as lymphoblastic lymphoma, who required treatment with steroids and chemotherapy for cytoreduction and improvement of complications.

Key words: mediastinal neoplasms, flow cytometry.

Se presenta el caso de un paciente de ocho años de edad que presentó, un mes antes del diagnóstico, pérdida de peso de cuatro kilogramos en dos semanas, sudoración nocturna, tos, edema facial y palpebral; fue manejado con antitusivos. El cuadro se agudizó en una semana y presentó disnea.

En el examen físico de ingreso se encontró palidez, adinamia y disminución de la entrada de aire al pulmón derecho. En la radiografía de tórax se reportó derrame pleural bilateral y el diagnóstico

de ingreso fue neumonía complicada, por lo que se inició terapia con ceftriaxona y vancomicina.

El paciente requirió asistencia respiratoria mecánica por falla respiratoria y se atendió en la unidad pediátrica de cuidados intensivos. En el ecocardiograma se encontró derrame pericárdico de más de 80%, que se manejó con pericardiocentesis, y se practicaron repetidas toracentesis por presencia de derrame pleural.

El estudio del líquido pleural describió un exudado; se descartó enfermedad infecciosa e inmunológica, sin que se precisara el diagnóstico etiológico.

Al sexto día de su salida de la unidad de cuidados intensivos, presentó disnea, circulación colateral en la zona anterior del tórax e insuficiencia respiratoria

Correspondencia:

Iliana De los Reyes, Carrera 7 N° 40-62, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 320 8320, extensión 4710; fax: 320 8320, extensión 4695

Ilianadelosreyesoncol@yahoo.com

que requirió una nueva intubación y asistencia respiratoria mecánica. El ecocardiograma demostró nuevamente derrame pericárdico (figura 1A) y en la tomografía computadorizada de tórax se informó una masa en el mediastino anterior que comprometía el cayado de la aorta y la vena cava superior (figura 2A). En la médula ósea y el líquido cefalorraquídeo se descartó infiltración por células malignas; los marcadores tumorales alfa-fetoproteína, hormona gonadotropina coriónica y antígeno carcinoembrionario fueron normales. El compromiso de los grandes vasos adyacentes a la masa del mediastino y el riesgo anestésico contraindicaron la cirugía.

En el estudio del líquido pleural en bloque de parafina se encontraron linfoblastos (figura 3) y el estudio de inmunohistoquímica mostró positividad de estas células para la transferasa deoxinucleótido terminal o TdT.

La citometría del líquido pleural confirmó un linfoma linfoblástico de linaje T, con presencia de 95,3% de linfoblastos T que, en el inmunofenotipo, se caracterizaron por expresión débil de CD45, junto con positividad para los marcadores CD3 citoplasmático, CD38, CD34, CD10 y TdT, más expresión parcial de CD4. Las células del líquido pleural fueron negativas para los marcadores CD3 (superficie), CD8, CD19, CD20, HLA-DR, CD123, y CD30 (figura 4).

Se inició tratamiento empírico con una dosis de 0,3 mg/kg de dexametasona endovenosa cada 8

horas y se ordenó radioterapia, la cual no se hizo dado que en el hospital no existía el recurso y las condiciones generales del paciente impedían que pudiera ser remitido. Se prescribió quimioterapia con seis dosis de ciclofosfamida cada una de 300 mg/m² cada 12 horas como tratamiento citorreductor de urgencia y, una vez confirmado el diagnóstico, el paciente continuó con la fase de inducción del protocolo para linfoma no Hodgkin del grupo de Berlín-Frankfurt Münster (BFM-90). A las 72 horas de la terapia se observó mejoría y remisión de la masa (figuras 1B y 2B).

Discusión

Las partes laterales de la cavidad torácica, ocupadas por los pulmones y por las pleuras, constituyen las regiones pleuropulmonares. El mediastino es la región media del tórax, que separa una región pleuropulmonar de otra (1). Este espacio está limitado por el plastrón esternocostal por delante, la columna vertebral por atrás, las pleuras y los pulmones por los lados, el diafragma por abajo y la base del cuello por arriba. El límite superior del mediastino es totalmente ficticio, porque el extremo superior de esta región es un lugar de paso para los órganos que se extienden desde el tórax hacia el cuello y los miembros superiores, o a la inversa (1).

El mediastino está dividido en el mediastino superior, que se extiende desde la abertura superior del tórax hasta un plano transversal que pasa por el ángulo del esternón, y el mediastino inferior que se continúa desde este mismo nivel hasta el

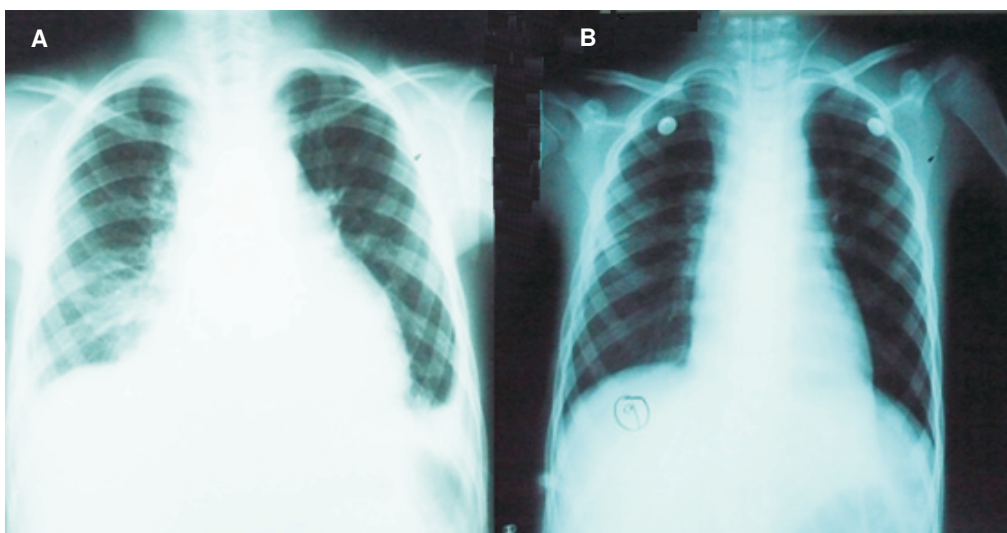


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección postero-anterior. A) Nótese el ensanchamiento del mediastino con aumento del índice cardiotorácico y obliteración de los ángulos costofrénicos bilaterales. B) A las 72 horas de iniciada la terapia, la radiografía postero-anterior de tórax es reportada como normal.

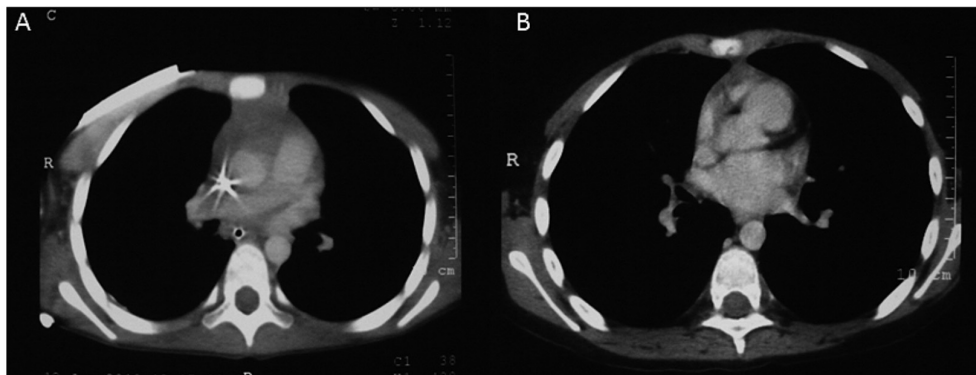


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax con contraste. A) Ventana para mediastino: se observa una masa en mediastino anterior, de densidad heterogénea con algunas áreas hipodensas por posible necrosis. No se evidencia obliteración de la vena cava superior. B) Tomografía computarizada de tórax con contraste a las 72 horas de la terapia: nótese la disminución importante del tamaño de la masa de mediastino. El contorno del mediastino es normal para la edad.

diafragma. El mediastino inferior se divide, a su vez, en mediastino anterior, medio y posterior (2). Estos compartimentos se simplifican con base en puntos estructurales de la radiografía lateral del tórax. El mediastino anterior está ubicado entre el esternón, la cara anterior del pericardio y los grandes vasos; el mediastino medio está delimitado en la parte anterior por el pericardio y los grandes vasos y, en la parte posterior, por la tráquea. El mediastino posterior se encuentra detrás del mediastino medio y anterior a la columna vertebral.

El mediastino anterior contiene el timo o sus vestigios adiposos y ganglios linfáticos. El mediastino medio abarca el corazón, el pericardio, la aorta ascendente y transversa, las venas braquiocefálicas, la tráquea, los bronquios y los ganglios linfáticos. El mediastino posterior incluye la aorta descendente torácica, el esófago, las venas ácigos, los nervios y ganglios linfáticos torácicos y la grasa.

Tumores del mediastino en niños

Los tumores primarios y quísticos del mediastino son poco comunes en niños y representan 1 de 1.076 a 3.400 de las admisiones a los centros de atención médica y corresponden a 3% de los tumores del tórax, aproximadamente (3-6). Las masas tienen un origen y patogénesis diversos, y pueden derivarse de un tejido u órgano específico del mediastino.

El diagnóstico diferencial incluye: neoplasias, inflamación, trauma, tumor cardiovascular, pseudotumor y variaciones no patológicas en el crecimiento y desarrollo de las estructuras normales del tórax (7,8). Las masas mediastinales se pueden presentar a cualquier edad que, generalmente, varía entre los dos meses y los 15 años, con un promedio de edad

de ocho años (7,9). Los signos y síntomas están relacionados con la lesión primaria y el estado funcional de los órganos o tejidos afectados; los síntomas más frecuentes son: tos, disnea, disfagia y ortopnea, debidos a la obstrucción producida por la masa, lo cual se considera una urgencia.

El síndrome de la vena cava superior, el síndrome de mediastino, el derrame pleural, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, hacen parte del grupo de urgencias cardiorácicas originadas por el efecto compresivo de la masa (7,10). El síndrome de la vena cava superior se debe a la compresión, invasión o formación de un trombo en la vena cava superior. El progreso de la obstrucción de la vena cava determina la gravedad y los cambios asociados con el flujo venoso (11,12). La neoplasia de precursores T (leucemia/linfoma linfoblástico) es la primera causa de masa del mediastino anterior asociada a síndrome de la

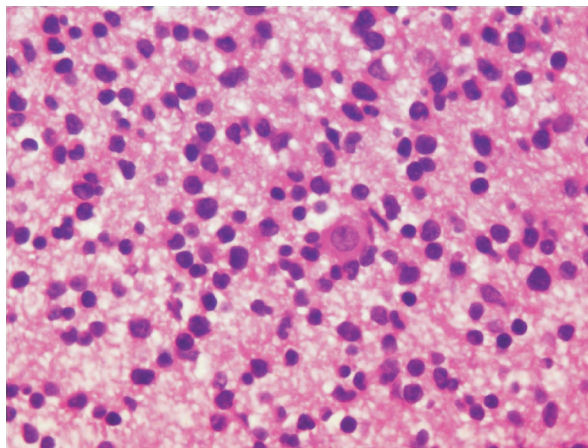


Figura 3. Líquido pleural con presencia de linfoblastos en una biopsia en parafina. Hematoxilina eosina, 40X.

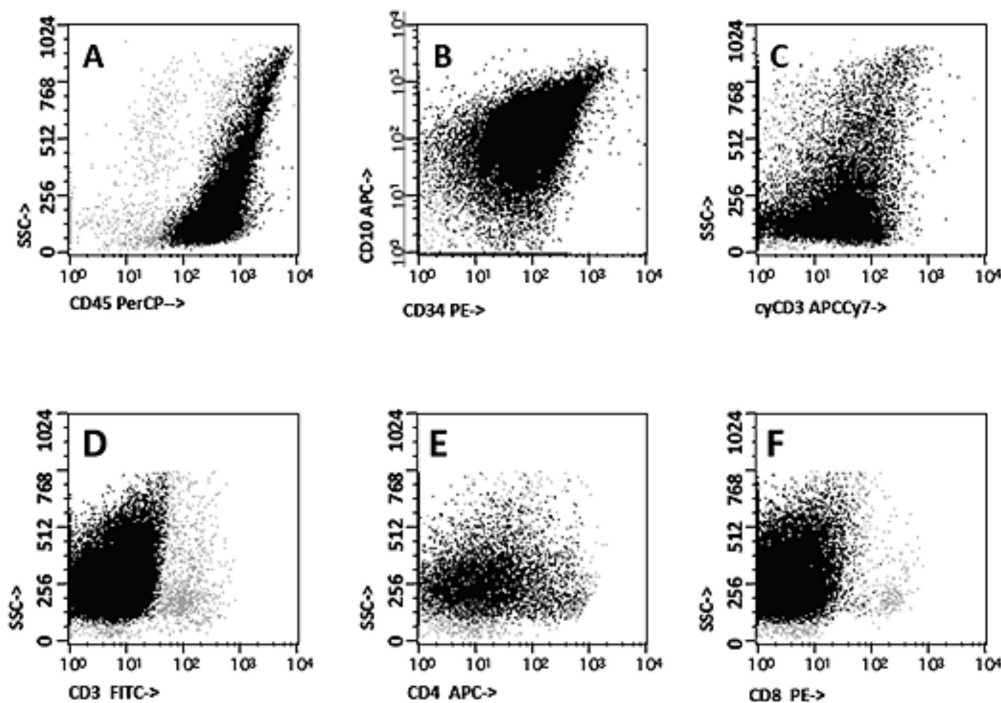


Figura 4. Análisis por inmunofenotipo del líquido pleural en el que se evidencia infiltración, aproximadamente, de 95,3% de linfoblastos T CD45+. Expresión de marcadores: A) CD45; B) CD34+/CD10+; C) cyCD3-/+ (citoplasma); D) sCD3- (superficie); E) CD4-/+ y F) CD8-.

vena cava superior. Los síntomas más frecuentes en este síndrome son disnea, tos, edema facial, plétora facial y circulación colateral (10,13)

Las imágenes diagnósticas para la evaluación deben identificar la masa, determinar la localización dentro del mediastino, definir la morfología, delinear la extensión así como el crecimiento, y ser eficientes y costo-efectivas. La radiografía de tórax identifica y localiza la masa en uno de los compartimentos del mediastino, pero ofrece limitada información acerca de la morfología y extensión de la lesión. La tomografía computadorizada es el método de imágenes más usado para el diagnóstico de las masas del mediastino en niños. La resonancia magnética requiere más tiempo de exposición que la tomografía y es de muy alto costo, pero se resalta su utilidad en las lesiones del mediastino posterior, donde puede definir la extensión intraespinal y la distinción entre estructuras vasculares y tejidos blandos (7).

La obtención de tejido linfático proveniente de los ganglios y el estudio medular por aspiración o biopsia, pueden descartar o confirmar el origen de la lesión. Los marcadores, como alfa-fetoproteína, hormona gonadotropina coriónica y antígeno carcinoembrionario, evalúan la presencia

de un tumor germinal. La biopsia de la masa es imperativa, pero puede estar condicionada por las complicaciones cardiovasculares del paciente y el riesgo del acto anestésico; cuando la muestra no se pueda tomar directamente del mediastino, la disponibilidad de cualquier otro tejido, incluido el líquido pleural y el pericárdico, puede ayudar al diagnóstico. La citometría de flujo es una técnica útil para el diagnóstico de estos tumores, porque permite un informe rápido y confiable y requiere cantidades pequeñas del material (líquidos corporales o tejidos), especialmente, en cuadros agudos en los que se necesita un tratamiento inmediato (14,15).

El tratamiento de los pacientes pediátricos con masas del mediastino implica un alto riesgo anestésico, dado que el uso de ciertos elementos para la anestesia puede facilitar la obstrucción de la tráquea o de los bronquios principales y el desarrollo de hipoxemia grave por compresión de los grandes vasos. Aunque el alto riesgo no puede evitarse, la anticipación de estas complicaciones puede facilitar el tratamiento. Las recomendaciones incluyen: mantener la respiración espontánea hasta donde sea posible, inducir y mantener la anestesia en posición sentado, obtener accesos

vasculares en los miembros inferiores y, en algunos casos, podría ser necesario la instalación urgente de un *bypass* cardiopulmonar (16). En todo momento se debe tener en cuenta el cambio de posición del paciente como medida salvadora de las complicaciones cardiopulmonares, si éstas se presentan. La sedación con anestesia local para los procedimientos, está limitada en pacientes pediátricos poco colaboradores.

En general, es necesario tener un diagnóstico tisular antes de un tratamiento empírico (radioterapia, quimioterapia), pues éste reduce tanto la lesión que puede hacer imposible obtener un diagnóstico celular preciso, lo cual altera el tratamiento posterior y ensombrece el pronóstico (16). La terapia de irradiación es exitosa en las primeras 12 horas y permite alcanzar remisión completa en los linfomas, aun con dosis menores de 200 cGy (10). Se ha observado que, en los pacientes sometidos en forma inicial a la radioterapia y a los esteroides, se puede dificultar el diagnóstico anatomopatológico posterior de la lesión por la presencia de tejido inflamatorio o fibroso secundario a la terapia (16). Otra alternativa a la irradiación es la quimioterapia (esteroides, ciclofosfamida, antraciclinas), que logra un beneficio citorrreductor pero, infortunadamente, también imposibilita una aproximación diagnóstica por la formación de tejido necrótico y aumenta el riesgo de urgencias metabólicas al acelerar la destrucción celular (10).

Conclusiones

Las masas malignas del mediastino en niños representan una urgencia para el médico tratante, por los efectos compresivos que pueden llevar a desenlaces fatales. La remisión de la masa con el manejo de urgencia puede limitar el diagnóstico imperativo y el tratamiento definitivo; sin embargo, la vida del paciente prima y cuando se puede obtener un diagnóstico previo, la terapia futura debe estar dirigida a la causa específica. La citología del líquido pleural apoya el diagnóstico de linfoma cuando sólo se cuenta con esa muestra y no hay otros tejidos disponibles; por ello, se debe trabajar al máximo el material, tanto en los estudios citológicos de rutina como en los complementarios, como la citometría de flujo.

Agradecimientos

A Adriana Cobos del Hospital San Rafael y al Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos

Pediátricos de la Clínica Colsubsidio Infantil, Bogotá, D.C.

Referencias

1. **Rouvière H, Delmas A.** Nómima anatómica; contenido de la cavidad torácica. En: Rouvière-Delmas, Anatomía Humana. 11ª edición. Barcelona: Masson; 2005. p. 361-4.
2. **Fraser RS, Paré JAP, Fraser RG.** The normal chest. In: Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, editors. Synopsis of diseases of the chest. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994. p. 1-116.
3. **Heimburger I, Battersby J, Vellios F.** Primary neoplasms of the mediastinum: a fifteen year experience. Arch Surg. 1963;86:120-6.
4. **Rubush JL, Gardner I, Boyd WC, Ehrenhaftl JL.** Mediastinal tumors: review of 186 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1973; 65:216-22.
5. **Silverman NA, Sabiston DC Jr.** Mediastinal masses. Surg Clin North Am. 1980;60:757-77.
6. **Wongsangiem M, Tangthangtham A.** Primary tumors of the mediastinum: 190 cases analysis (1975-1995). J Med Assoc Thai. 1996;79:689-97.
7. **Merten DF.** Diagnostic imaging of mediastinal masses in children. AJR. 1992;158:825-32.
8. **Temes R, Allen N, Chavez T, Crowell R, Key C, Wernly J.** Primary mediastinal malignancies in children. Report of 22 patients and comparison to 197 adults. The Oncol. 2000;5:179-84.
9. **Tansel T, Onursal E, Dayioğlu E, Başaran M, Sungur Z, Çamci E, et al.** Childhood mediastinal masses in infants and children. Turk J Pediatr. 2006;48:8-12.
10. **Rheingold SR, Lange BJ.** Oncologic emergencies. In: Pizzo PH, Polack D. Principles and practice of pediatric oncology. Fifth edition. Barcelona: Lippincott Williams Wilkins; 2001. p. 1202-30.
11. **Porte H, Metois D, Finzi L, Lebuffe G, Guidat A, Conti M, et al.** Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure for which diagnosis? Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17:384-8.
12. **Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y.** Superior vena cava syndrome. The myths – the facts. Am Rev Respir Dis. 1990;141:114-8.
13. **Bagheri R, Rahim M, Rezaeetalab F, Akbari H, Shojaian R.** Malignant superior vena cava syndrome: is this a medical emergency? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009;15:89-92.
14. **Almonacid GV, García A, Denninghoff V.** La citometría de flujo en el estudio de tumores mediastinales ricos en elementos linfoides. Med. 2008; 68:43-7.
15. **Lana S, Plaza S, Hampe K.** Diagnosis of mediastinal masses in dogs by flow cytometry. J Vet Intern Med. 2006;20:1161-5.
16. **Ferrari LR, Bedford RF.** General anesthesia prior to treatment of anterior mediastinal masses in pediatric cancer patients. Anesth. 1990;72:991-5.