

Trombosis en paciente pediátrico con osteosarcoma

(Thrombosis in pediatric patient with osteosarcoma)

Yendry Jiménez-Rodríguez,¹ Karla Garita-Muñoz,² Danny Ugalde-Solera²

Resumen

Paciente masculino de 12 años, con cuadro de 2 meses de evolución de dolor en cadera derecha y claudicación, con circulación colateral abdominal y edema de miembro inferior derecho al examen físico, con radiografías de pelvis que muestran masa en cresta iliaca derecha; ultrasonido de abdomen y miembro inferior derecho (con *doppler*) con masa en cresta iliaca derecha asociada a trombo oclusivo total de vena iliaca común derecha, hasta vena cava inferior en su desembocadura en aurícula derecha; además, tomografía de tórax con múltiples vasos de circulación colateral con extenso trombo en la vena cava inferior, que se extiende a la aurícula derecha, cruzando la válvula tricúspide e insinuándose en el ventrículo derecho, con múltiples nódulos pulmonares bilaterales, que por sus características, son altamente sugestivos de lesiones metastásicas, y tomografía de pelvis que muestra extensa lesión infiltrante del hueso iliaco derecho, la cual compromete la totalidad del hueso hasta la altura del techo acetabular. Además, se documenta masa de tejido blando que desplaza músculos adyacentes, estructuras vasculares y vísceras de la pelvis hacia la izquierda, con patrón blástico, con áreas líticas que comprometen el aspecto lateral derecho de S3 y S4, encontrándose también infiltradas por la neoplasia. Debido al patrón de destrucción ósea y aspecto morfológico del trombo, se desaconseja trombectomía, y se realiza biopsia tumoral, con reporte de osteosarcoma; se inicia quimioterapia.

Descriptor: Osteosarcoma, metástasis, trombosis venosa.

Abstract

A 12-year-old male patient, with a 2-month history of pain in the right hip and claudication, with collateral

abdominal circulation and lower right limb edema on physical examination, with pelvic radiographs showing a right iliac crest mass; ultrasound of abdomen and lower right limb (with Doppler) with right iliac crest mass associated with total occlusive thrombus of right common iliac vein, to inferior vena cava at its right atrial outlet; also chest tomography with multiple collateral circulation vessels with extensive thrombus in the inferior vena cava, extending to the right atrium, crossing the tricuspid valve and insinuating itself in the right ventricle, with multiple bilateral pulmonary nodules that, because of their characteristics are highly suggestive of metastatic lesions, and pelvic tomography which shows extensive infiltrating lesion of the right iliac bone, which compromises the entire bone to the height of the acetabular roof; in addition, a mass of soft tissue is documented that displaces adjacent muscles, vascular structures and viscera of the pelvis to the left, with blastic pattern, with lithic areas that compromise the right lateral aspect of S3 and S4, being also infiltrated by the neoplasia. Due to the bone destruction pattern and the morphological aspect of the thrombus, thrombectomy is advised against and tumor biopsy is performed with osteosarcoma report and chemotherapy is initiated.

Keywords: Osteosarcoma, metastasis, venous thrombosis.

Fecha recibido: 03 de noviembre de 2016 *Fecha aprobado:* 06 de abril de 2017

Los aspectos clínicos de trombosis asociada a cáncer se han descrito desde 1865 por Armand Trousseau, quien asocia el cáncer con el riesgo de trombosis, por la relación existente en pacientes oncológicos con hipercoagulabilidad, daño de la pared venosa y estasis venosa por compresión directa de la masa tumoral.¹ Se ha reportando una incidencia de trombosis venosa sintomática en pacientes oncológicos entre un 2,1% hasta un 16%, y una incidencia de pacientes asintomáticos de un 40%.² Según estudios previos, se han analizado los casos de pacientes con cáncer que desarrollan trombosis venosa sintomática, documentándose que obedecen en un 50% a colocación de catéteres venosos centrales, por lo cual se ha analizado y estudiado los casos de trombosis sin causa aparente, lo que conlleva a estudiar diferentes factores de riesgo en los pacientes pediátricos oncológicos.² Según estudios retrospectivos y prospectivos, se han analizado los factores de riesgo en este tipo de pacientes, donde se han considerado: la edad del paciente, el tipo de cáncer, el estadiaje, la localización de la trombosis,

Afiliación de los autores: ¹Universidad de Costa Rica. ²Departamento de Oncohematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Abreviaturas: VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; TNF, factor de necrosis tumoral; IL-1, interleukina 1; PAI1, inhibidor de activador de plasminogeno 1; HNN, Hospital de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

✉ yendryjiro@yahoo.com

ISSN 0001-6012/2017/59/3/113-116

Acta Médica Costarricense, © 2017

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

la terapéutica utilizada (cirugías y quimioterapia), condiciones que aumenten el riesgo de trombosis, así como las prevenciones en estos casos.²⁻³

En la población pediátrica, el osteosarcoma es el tumor óseo más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Antes de 1970, el tratamiento primario incluía la resección quirúrgica, hasta la introducción de la quimioterapia, que conllevó al mejor pronóstico y supervivencia de los pacientes con osteosarcoma. La presentación clínica del osteosarcoma es típica de dolor óseo intenso que los despierta en la noche, presentándose de un 15% hasta un 20%, con detección de metástasis al diagnóstico, y reportándose en estudios previos el sitio más frecuente de metástasis, en un 85%, en el pulmón, y como segundo sitio más común de enfermedad, a distancia el hueso,⁴ con un alto riesgo de trombosis, debido a los múltiples factores, como alto grado de invasión, daño endotelial y estasis.

Caso clínico

Paciente masculino de 12 años y 8 meses, sin antecedentes patológicos conocidos, con cuadro de 2 meses de evolución de dolor en cadera derecha y claudicación, asociado a 15 días de edema de miembro inferior derecho, sin pérdida de peso, ni fiebre, por lo cual consulta inicialmente a su clínica local, donde se trata con antiinflamatorios no esteroideos, y por persistencia del cuadro, a pesar de tratamiento, consulta al Hospital de Quepos. En el Hospital de Quepos se presenta con hallazgos al examen físico: circulación colateral abdominal y edema de miembro inferior derecho, sin alteración en laboratorios (Cuadro 1), por lo cual se realiza radiografías de pelvis y se documenta masa en cresta iliaca derecha; se efectúa ultrasonido de abdomen y miembro inferior derecho (con *doppler*), con imagen de masa en cresta iliaca derecha con erosión significativa del hueso y aumento de densidad de tejidos blandos. Además, presenta trombo oclusivo total de vena iliaca común derecha, hasta vena cava inferior en su desembocadura en aurícula derecha, con únicamente una escasa circulación periférica desde las venas hepáticas, y además, miembro inferior derecho sin trombos. Se realiza radiografía de tórax con cardiomegalia, sin otras alteraciones.

Al ingresar al Hospital de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con laboratorio sin alteraciones (Cuadro 1), se inicia anticoagulación con heparina (10 U/kg/h) IV, y se realiza tomografía toracoabdominal con múltiples vasos de circulación colateral en pared torácica y abdominal anterior, con extenso trombo en la vena cava inferior, que se extiende a la aurícula derecha, cruzando la válvula tricúspide e insinuándose en el ventrículo derecho; el trombo intracardíaco mide 42x25 mm, y en región abdominal muestra que el trombo de vena cava inferior es altamente vascularizado, coherente con trombo tumoral, asociado a múltiples nódulos pulmonares bilaterales que, por sus características, son sugestivos de lesiones metastásicas; la tomografía de pelvis muestra extensa lesión infiltrante del hueso iliaco derecho, que compromete la totalidad del hueso hasta la altura del techo acetabular, múltiples zonas de ruptura de la cortical y extenso componente blástico, asociado a una marcada reacción perióstica espiculada y en rayos de sol. Además, se documenta masa de tejido blando que mide aproximadamente 130 x 85,4 mm y desplaza músculos adyacentes sin infiltrarlos, desplazando estructuras vasculares y vísceras de la pelvis hacia la izquierda. Con patrón blástico con áreas líticas que comprometen el aspecto lateral derecho de S3 y S4, encontrándose también infiltradas por la neoplasia (Figura 1). Con extenso trombo francamente vascularizado (mural) que compromete las venas: cava inferior, iliaca común, iliaca externa derecha, hasta cerca de 1 cm por encima del ligamento inguinal. Debido al patrón de destrucción ósea y aspecto morfológico en hueso iliaco derecho, edad del paciente y extenso componente blástico se considera osteosarcoma como primera posibilidad, asociado a sospecha de metástasis pulmonar con trombo altamente vascularizado; se realiza reunión interdisciplinaria, donde se refiere que el trombo impresiona antiguo (calcificaciones, circulación colateral), por lo que se desaconseja trombectomía y debido a la anticoagulación con heparina, se realiza traslape a clexane. Se presentan audiometría normal, con pruebas de función pulmonar normales, electrocardiograma normal, DHL, CPK y troponina A normal; se realiza biopsia tumoral, además se reporta biopsia compatible con osteosarcoma y se inicia quimioterapia con metrotexate a 12 g/m².

Cuadro 1. Resumen de resultados de laboratorio

Cuadro 1. Resumen de resultados de laboratorio	
A. Laboratorios de Hospital de Quepos	
Hemograma	Hemoglobina 10,5 g/dL Leucocitos 7300 Plaquetas 199000
Gases	pH 7,41 HCO ₃ 25,2mmol/L PCO ₂ 41,2mmHg
B. Laboratorios del Hospital de Niños	
Hemograma	Leucocitos 10160 Neutrófilos absolutos 6604 Monocitos absolutos 817 Plaquetas 160 000
Control metabólico	Glicemia 113mg/dL Nitrógeno Ureico 13 mg/dL Creatinina 0,55 mg/dL Sodio 136 mmol/L Potasio 3,9 mmol/L Cloruro 102 mmol/L Calcio 9,9 mmol/L Fósforo 4,7 mmol/L Magnesio 2,2 mmol/L Bilirubinas Totales 0.3 mg/dL Bilirubina Indirecta 0,2 mg/dL Bilirubina Directa 0,1 mg/dL AST 26 ALT 16 DHL 474 Alb 4,7 AU 3,5 Fosfatasa Alkalina 1539 PCR Negativa
Tiempos de coagulación	TP 88% TPT 31,5 segundos Fibrinógeno 388 Dímero D 3.17

Discusión

Las imágenes de la tomografía axial computarizada del caso reportado con lesión primaria con patrón destructivo óseo y extenso componente blástico, con lesiones pulmonares metastásicas es muy sugestiva de osteosarcoma con enfermedad pulmonar a distancia, considerándose como alto riesgo para manejo, tratamiento y complicaciones.

Se ha estudiado en múltiples ocasiones el cáncer en niños, y se ha identificado el riesgo relativo elevado de tromboembolismo venoso.⁵ En el caso reportado se presenta asociado al osteosarcoma, la trombosis extensa antigua que abarca estructuras vitales (trombo intracardiaco).

Considerando la patología de fondo del paciente (osteosarcoma) asociado a trombosis, en múltiples ocasiones se ha relacionado esta situación con el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos, frecuente en leucemias, seguido de linfomas y sarcomas, debido a múltiples causas que caracterizan estos tipos de tumores, como son el aumento de la actividad endotelial (activación de factor tisular, activación de plaquetas y citocinas proinflamatorias), la activación directa de citocinas inflamatorias (VEGF, TNF alfa, IL-1, activación de coagulación), la producción del efecto en proteínas hemostáticas (activación de procoagulantes, inhibe el sistema fibrinolítico con PAI1), y además, el efecto mecánico con estasis (compresión vascular, invasión e hiperviscosidad).^{1,3}

El riesgo de trombosis en pacientes con cáncer se ha identificado más comúnmente con la colocación de líneas venosas centrales; existe una incidencia de un 50% de los casos de trombosis sintomáticas debidas a la colocación de líneas venosas centrales con alteración del flujo sanguíneo, reportándose con más frecuencia en los casos con mayor viscosidad sanguínea.^{2,3}

También se han identificado como factor de riesgo para trombosis en pacientes oncológicos pediátricos, las lesiones tumorales extensas, vinculadas con un aumento de estasis venosa secundaria a compresión, por alteración en el flujo sanguíneo o invasión tumoral directa, que conlleva a un aumento de riesgo de trombosis venosa. Como se reporta en el caso, la lesión extensa en hueso iliaco derecho con mecanismo compresivo de estructuras cercanas, con lesiones metastásicas en pulmón, lo que conlleva a mayor riesgo de trombosis venosa, tanto por estasis venosa como por lesión de pared vascular e invasión tumoral directa.^{2,3}

La incidencia de trombosis aumenta si hay trombofilia congénita o adquirida. Se ha identificado que uno de los mayores factores de riesgo de trombosis en niños con cáncer es la quimioterapia, la cual induce un estado protrombótico, causando trombosis en estos pacientes, asociada mayormente al uso de esteroides o de asparaginasa, con mayor riesgo si se utilizan simultáneos, por lo cual se presenta mayor riesgo en pacientes con leucemia. Los agentes antineoplásicos pueden producir un estado protrombótico, por efecto directo o indirecto en las células sanguíneas (activación y agregación plaquetaria, activación macrocítica o monocítica), daño o activación endotelial o alteración en los niveles de proteínas de coagulación (antitrombina), lo que conlleva a un estado de hipercoagulabilidad, y aumento de riesgo de trombosis.^{1-3,5}

Tomando en cuenta los factores de riesgo para trombosis en pacientes pediátricos oncológicos, se debe considerar el riesgo de mortalidad que existe en estos pacientes con tromboembolismo, donde se reporta un aumento de 2-6 veces la mortalidad en cáncer.¹

Es de gran importancia para futuras investigaciones considerar el riesgo de trombosis en estos pacientes pediátricos oncológicos, debido al riesgo de mortalidad que conlleva, además del riesgo relativo de trombosis que existe al iniciar

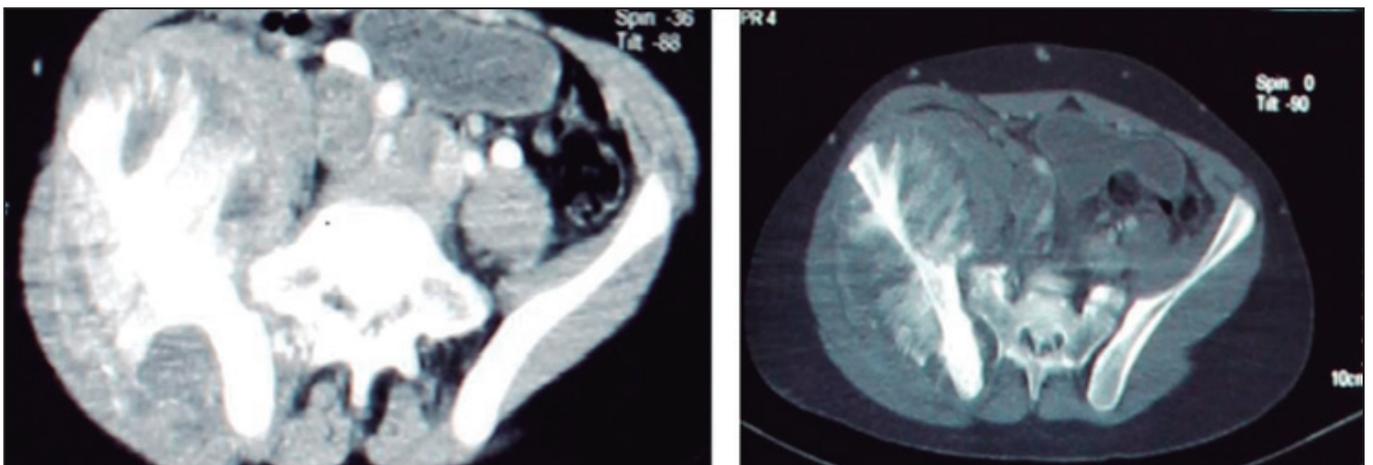


Figura 1. Tomografía axial computarizada realizada al paciente en el HNN que muestra extensa lesión infiltrante del hueso iliaco derecho, con patrón permeativo, múltiples zonas de ruptura de la cortical y extenso componente blástico, asociado a una marcada reacción perióstica espiculada y en rayos de sol, con masa de tejido blando que mide aproximadamente 130 x 85,4 mm y desplaza músculos adyacentes sin infiltrarlos, desplazando estructuras vasculares y vísceras de la pelvis hacia la izquierda. Con patrón blástico y áreas líticas apolilladas que comprometen el aspecto lateral derecho de S3 y S4, encontrándose también infiltradas por la neoplasia.

antineoplásicos, así como no hay suficiente evidencia para justificar la anticoagulación profiláctica.⁵

Referencias

1. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, *et al.* Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9:714-777.
2. Piovesan D, Attard C, Monage P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014; 111: 1015-1021
3. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Esper Rev Hematol* 2013; 6: 599-609
4. Isakoff MS. Osteosarcoma: Current treatment and a collaborative pathway to success. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3029-3035
5. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF. Venous thromboembolism in children with cancer: a population based cohort study. *Thromb res.* 2014; 133: 340-344

Carta al editor

“Vacunación en adultos”

Señores editores:

Esta revisión bibliográfica y las recomendaciones de los autores: Dra. María del Rosario Espinoza Mora, Dr. Gustavo Lazo-Páez y Dr. Christian Schauer, me llevaron a reflexionar sobre los cambios en actitud respecto a la relevancia de la vacunación que he visto a través de los años, y es posible que algunos lectores de la revista compartan la misma experiencia.

Recuerdo haber vivido en las décadas de los 50 y 60 el *boom* de las vacunaciones masivas contra: la poliomielitis, la fiebre amarilla, la difteria, la viruela y la tuberculosis, ya para los años 70. La gente hacía cola para aplicarse las vacunaciones. Recién desarrollada la vacuna de Salk tuvo la fortuna de recibirla de primero entre un millón de habitantes de la ciudad de Medellín, en Colombia. Indudablemente, la vacunación masiva ha sido un factor importante en mi sobrevivencia por efecto secundario, en especial por ser paciente con características de inmunodeficiencia primaria, lo que involucra lógicamente una mala respuesta defensiva ante microorganismos patógenos.

De manera lamentable, parece existir un declive y muchas veces hasta un rechazo por el uso de vacunas, lo que llega incluso hasta la falsa desacreditación. Hay una pérdida de memoria histórica respecto a cómo se logró el control de epidemias y lo que representa el alto costo social y económico de no realizar medicina preventiva. Posiciones fundamentalistas de corte religioso y naturalista, propagan por Internet la idea de que las vacunas son dañinas, los gobiernos conciben la vacunación como un gasto y no un ahorro, y los mismos médicos parecen a veces olvidar su valor. En un curso para médicos de empresa, les exponía la posición privilegiada de ellos de propiciar el uso de vacunas en ambientes organizacionales, con el fin de evitar incapacidades por cosas tan simples como cuadros de influenza, o más complicadas, como neumonías. Me di cuenta de que no lo hacían.

De ahí, en buena hora la publicación del artículo, felicito a los autores por el tema escogido.

Álvaro Campos Miranda
Psicólogo Profesor e Investigador Universidad de Costa Rica

Nota: No guardo ningún tipo interés particular con los autores del artículo ni ligamen alguno con el tema de vacunas.

Fe de erratas:

1. En el artículo Vacunación en adultos, publicado en la revista 59(2):50-59, por error en la línea 1 del párrafo 3 de la columna derecha en la página 53, aparece como subtítulo “Vacunas antihelmínticas (PCV13 y PPSV23)”, cuando lo correcto es: **“Vacunas antineumocócicas (PCV13 y PPSV23)”**.