



Osteosarcoma multicéntrico sincrónico en paciente pediátrico: reporte de un caso

Synchronous multicenter osteosarcoma in a pediatric patient: Report of a case

Jorge Bustamante^{1,a}, Daniella Arenas-Siles^{2,a}, Steven Valcarcel-Valdivia^{2,a}, Darwin V. Salazar-Salazar^{3,a}, Roy C. Arangoytia-Arias^{3,a}, Oscar Huapaya-Huertas^{4,a}.

1. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.
 2. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.
 3. Servicio de Ortopedia Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú.
 4. Clínica Jesús del Norte, Lima-Perú.
- a. Médico cirujano.

Correspondencia

Bryan Steven Valcarcel Valdivia
bryan.valcarcel@gmail.com

Recibido: 11/03/2018

Arbitrado por pares

Aprobado: 30/05/2018

Citar como: Bustamante J, Arenas-Siles D, Valcarcel-Valdivia S, Salazar-Salazar DV, Arangoytia-Arias RC, Huapaya-Huertas O. Osteosarcoma multicéntrico sincrónico en paciente pediátrico: reporte de un caso. *Acta Med Peru.* 2018;35(2):127-32

RESUMEN

El osteosarcoma es una neoplasia maligna común del tejido óseo. No obstante, la variante denominada multicéntrica o multifocal, es una entidad rara. Además, si al momento del diagnóstico se identifica más de una lesión se le añade el término sincrónico. Se presenta el primer caso en el Perú de una paciente pediátrica de 9 años referida a nuestro instituto con imágenes radiológicas sugestivas de neoplasia ósea en fémur distal derecho. Posteriormente, se diagnosticó osteosarcoma multicéntrico sincrónico mediante biopsia y exámenes imagenológicos. Recibió tratamiento quimioterapéutico triple con ifosfamida, doxorubicina y cisplatino, sin mejora en la condición clínica. Posteriormente, desarrolló metástasis pulmonar y recibió tratamiento paliativo con ciclofosfamida. En conclusión, el osteosarcoma multicéntrico sincrónico es un tipo de neoplasia ósea maligna, altamente agresiva y de mal pronóstico. Nuestra experiencia con esta triple terapia de quimioterapia no tuvo una buena respuesta clínica. Sugerimos una evaluación individual para el tratamiento de esta variante.

Palabras clave: Osteosarcoma; Pediatría; Fémur (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Osteosarcoma is a common malignancy affecting bones. However, the multicenter or multifocal variety is a rare condition. Also, if at the time of diagnosis more than one lesion is identified, then the 'synchronous' term is added to the case definition. We present the first case described in Peru of a 9-year old patient who was referred to our institution with radiological images suggesting a bone malignancy in her distal right femur. Afterwards, a synchronous multicenter sarcoma was diagnosed with biopsy and image studies. She received triple chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and cisplatin, but there was no improvement in her clinical status. Later she developed lung metastases and she received palliative therapy with cyclophosphamide. In conclusion, synchronous multicenter osteosarcoma is a highly aggressive bone malignancy with a poor prognosis. Our experience with triple therapy did not lead to a good clinical response. We suggest individual assessment for treating this variant.

Keyword: Osteosarcoma; Pediatrics, Femur (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno cuyas células neoplásicas producen matriz ósea. Es una de las neoplasias más frecuentes en población pediátrica con una incidencia de 1 por 100 000 casos ^[1]. Además, es la neoplasia maligna primaria que afecta el hueso más frecuente en la infancia y adolescencia -alrededor del 20% ^[2].

Esta neoplasia posee determinadas características. Por ejemplo, tiene un comportamiento agresivo, con tendencia a la invasión local y metástasis tempranas. Además, algunos pacientes pueden desarrollar múltiples focos neoplásicos confinados al tejido óseo sin metástasis visceral, condición que se denomina osteosarcoma multicéntrico o multifocal ^[3]. Adicionalmente, esta neoplasia cuenta con dos variantes: sincrónica y metacrónica. La primera implica la presencia de más de una lesión al momento del diagnóstico, la segunda, la aparición de una lesión posterior a la instauración del tratamiento inicial ^[3,4].

En 1936, Silverman describió el primer caso de osteosarcoma multicéntrico ^[5]. A partir de esa fecha, se han realizado algunos reportes de casos; sin embargo, debido a su baja prevalencia, existe poca información al respecto ^[6]. Además, se estima que la variedad multicéntrica es muy rara, con una incidencia de entre el 1 y el 2% ^[2]. Por ello, no hay consenso en su manejo médico-quirúrgico específico ^[7,8]. En este contexto, presentamos nuestra experiencia clínica y terapéutica con la presentación del primer caso en el Perú de osteosarcoma multicéntrico con comportamiento sincrónico y metástasis en una paciente pediátrica, así como una breve revisión de la literatura.

REPORTE DE CASO

Paciente de sexo femenino de nueve años de edad, sin otros antecedentes de importancia salvo la presencia de dolor de ocho meses de antigüedad localizado en rodilla derecha que no limitaba la marcha y que la motivó a acudir a un establecimiento de salud privado. En dicho nosocomio se le administró tratamiento sintomático (ibuprofeno por 5 días) sin presentar mejoría clínica.

Un mes antes del ingreso al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), luego de sufrir un traumatismo, la paciente indicó la presencia de dolor de moderada intensidad y aumento de volumen en rodilla derecha. El médico del establecimiento privado ordenó la toma una radiografía del fémur y una tomografía espiral multicorte (TEM) sin contraste con reconstrucción en 3D del muslo, pruebas que permitieron la identificación de una lesión osteoblástica sugerente de neoplasia, razón por la que fue referida al INEN para manejo especializado.

El examen físico del ingreso resaltó el aumento de volumen a nivel de fémur distal derecho, con una circunferencia de aproximadamente 42 cm en comparación con los 34 cm del miembro contralateral. Se halló dolor a la palpación, sin presencia de circulación colateral o adenopatías regionales. El resto del examen físico estuvo dentro del rango de lo normal.

La radiografía de fémur anteriormente tomada mostraba una lesión osteoblástica a nivel distal con reacción perióstica "en sol radiante". La TEM revelaba una extensa reacción perióstica espiculada con compromiso de la cortical ósea en la zonas media y distal de la diáfisis del fémur derecho, asociado a gran compromiso de partes blandas. Posteriormente se le realizó una resonancia magnética (RMN) de miembros inferiores que expuso una lesión sugestiva de osteosarcoma en hueso femoral derecho con signos de infiltración secundaria en la epífisis de la tibia derecha, cabeza de peroné derecho, metáfisis proximal de la tibia izquierda y compromiso perineural (Figura 1).

Con el fin de identificar otras estructuras óseas comprometidas, se realizó un tamizaje óseo en donde solo se encontró compromiso del fémur derecho (Figura 2). Para completar el diagnóstico, se practicó una biopsia quirúrgica de la lesión en miembro inferior derecho. El informe de patología confirmó el diagnóstico de osteosarcoma. Una TEM de tórax sin contraste no mostró lesiones anormales.

Al cabo de 17 días luego del ingreso, la paciente presentó un puntaje de 60 en la escala de Lansky. Posteriormente, se realizó la desarticulación del miembro inferior derecho y una biopsia ósea de tibia proximal izquierda. El estudio anatomopatológico del miembro inferior izquierdo informó osteosarcoma de tipo histológico intramedular de alto grado (mixoide 50%, condroblástico 20%, osteoblástico 30%), área de necrosis 25% (tumor viable 75%), grado histológico G3 pobremente diferenciado, con extensión a partes blandas e invasión linfocelular (Figura 3). El informe de patología de la biopsia de tibia proximal izquierda concluyó la presencia de osteosarcoma mixoide.

Con base a los resultados, dos semanas después de la desarticulación, se programaron nueve ciclos de quimioterapia triple con el esquema propio del INEN (ifosfamida, doxorubicina y cisplatino). La dosis fue de acuerdo con lo siguiente: ifosfamida 1800 mg/m² de superficie corporal, cisplatino 120 mg/m² y doxorubicina 75 mg/m² ^[8].

Cuatro semanas después de la desarticulación, una RMN de control evidenció múltiples implantes secundarios en fémur distal, tibia proximal y tibia distal izquierda que rompían tejido cortical e infiltraban el tejido celular subcutáneo y piel. En la gammagrafía se apreció un cuadro metastásico caracterizado por presencia de lesiones secundarias a nivel de la séptima y décima vértebra dorsal, en hueso de la pelvis, en ambos húmeros y la tibia izquierda. Debido a esto, se realizó una nueva TEM de tórax que mostró afectación pulmonar a nivel de lóbulo inferior izquierdo y se confirmó la infiltración vertebral (Figura 4).

A pesar del tratamiento, la enfermedad progresó. Ocho meses después de la desarticulación, se registró compresión medular a nivel de columna lumbosacra. Asimismo, la paciente presentó fractura patológica de cadera izquierda. En este contexto, se evaluaron diferentes posibilidades de tratamiento. Finalmente, se optó por quimioterapia paliativa con ciclofosfamida.

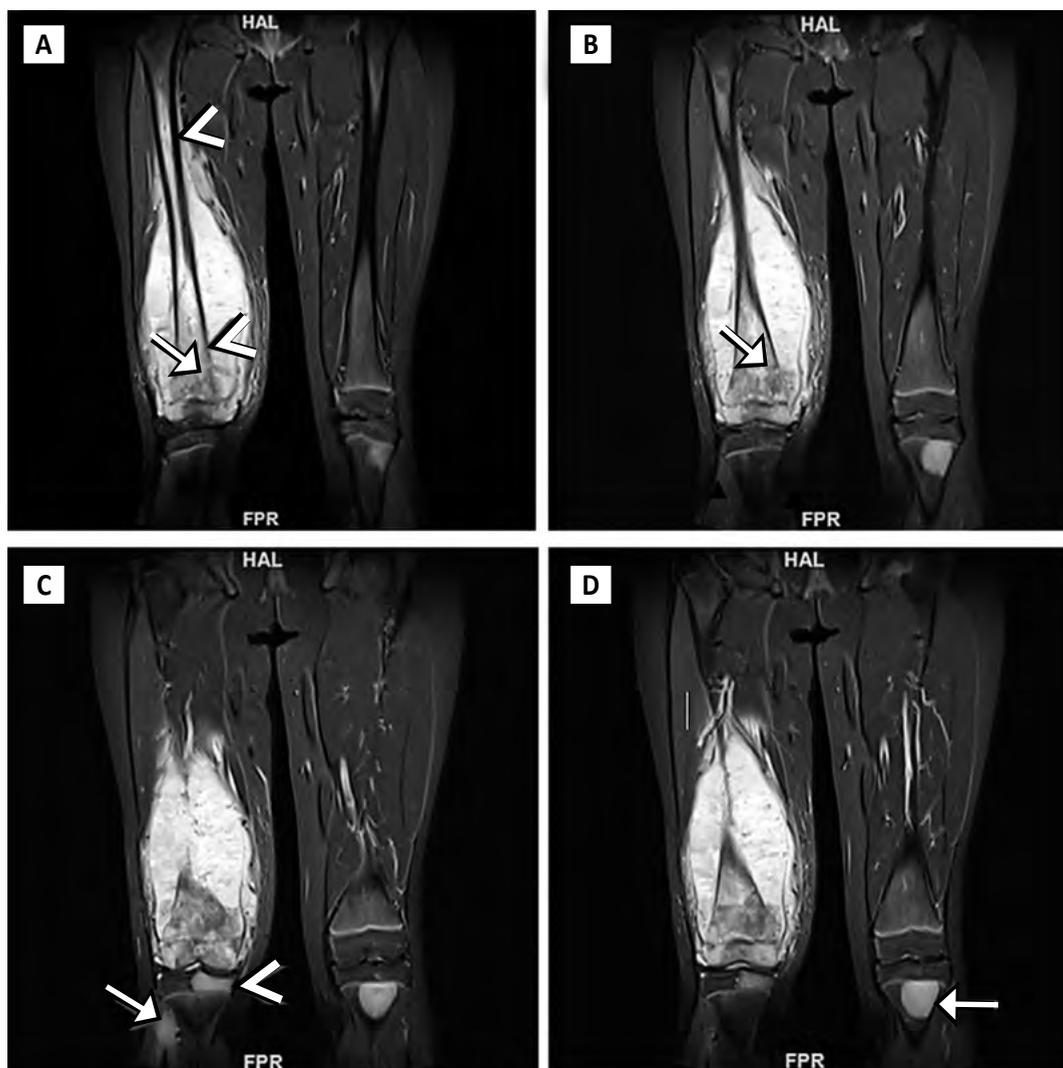


Figura 1. **A.** Lesión con componente de partes blandas, dependiente de la región metafisiaria o diafisiaria proximal del hueso femoral derecho (cabeza de flecha). Se acompaña de reacción perióstica en sol naciente (flecha). **B.** Lesión en sol naciente, con mala zona de transición, ocupa una longitud de aproximadamente 26 cm y un diámetro transversal de 8,4 cm y desplaza, mediante un efecto de masa, las estructuras adyacentes. Hallazgos sugestivos de osteosarcoma. **C.** Lesión análoga en epífisis de tibia derecha cabeza (cabeza de flecha) y peroné derecho de 2,9 cm (flecha), compatible focos metastásicos. **D.** Lesión de 3 cm, con características morfológicas similares, redondeada y dependiente de la región metafisiaria del hueso tibial izquierdo (flecha).

DISCUSIÓN

El osteosarcoma multicéntrico sincrónico es una enfermedad infrecuente [2]. Actualmente, existe controversia sobre el origen de este tipo de osteosarcoma. Entre los factores desencadenantes se propone la exposición previa a radiación; asimismo, en algunos casos se destacan, como posibles factores relacionados, la existencia previa del síndrome de Rothmund-Thomson, la enfermedad de Paget e incluso mutaciones en el gen p53 [2,6,7]. En el presente caso, la paciente no presentó antecedentes de importancia, lo cual nos motiva a plantear la posibilidad de que sea portadora de una mutación genética. Los pacientes que presentan esta neoplasia tienen una progresión rápida de enfermedad y un mal pronóstico de vida [9,10].

Sobre la clasificación del osteosarcoma sincrónico multicéntrico, aún no se precisa si la presentación es producto de múltiples metástasis óseas de un osteosarcoma primario convencional con comportamiento agresivo o si es una entidad tumoral primaria independiente [2]. Se plantea que en el primer caso existiría una lesión dominante sobre otras que serían metástasis originadas de la primera; por otro lado, respaldan a la segunda hipótesis los reportes de casos que indican la presencia de lesiones que comparten las características histológicas del osteosarcoma convencional, con crecimiento simultáneo, simétrico y rápido, con rara presencia de lesiones metastásicas y baja evidencia de metástasis pulmonar [3].

Nuestra paciente presentó más de dos lesiones al momento del diagnóstico. Una dominante ubicada en la región distal



Figura 2. Se evidencia lesión mixta a predominio blástico, localizada a nivel diafiso – metafisiario, circunferencial, con zona de transición amplia, asociado a reacción perióstica en “sol radiante” (flecha blanca), y laminar con triángulo de Codman (cabeza de flecha blanca), que rompe cortical a nivel del aspecto lateral del fémur distal, asociado a afectación de partes blandas. No se evidencia alteración las radiografías restantes.

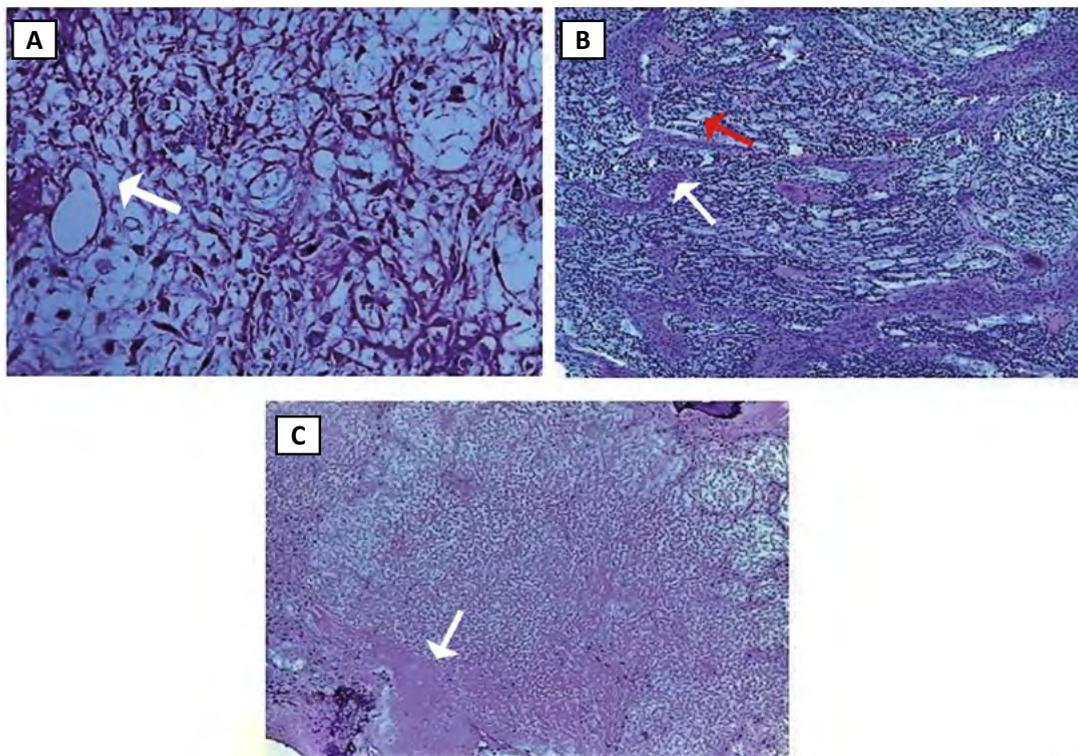


Figura 3. **A.** Neoplasia maligna de alto grado que muestra formación de material osteoide y matriz (flecha blanca). **B.** Osteosarcoma predominantemente mixoide (flecha roja, x40 H-E), con focos de formación de matriz osteoide (flecha blanca, x10 H-E). **C.** Osteosarcoma, predominantemente osteoblástico (flecha blanca, x10 H-E).

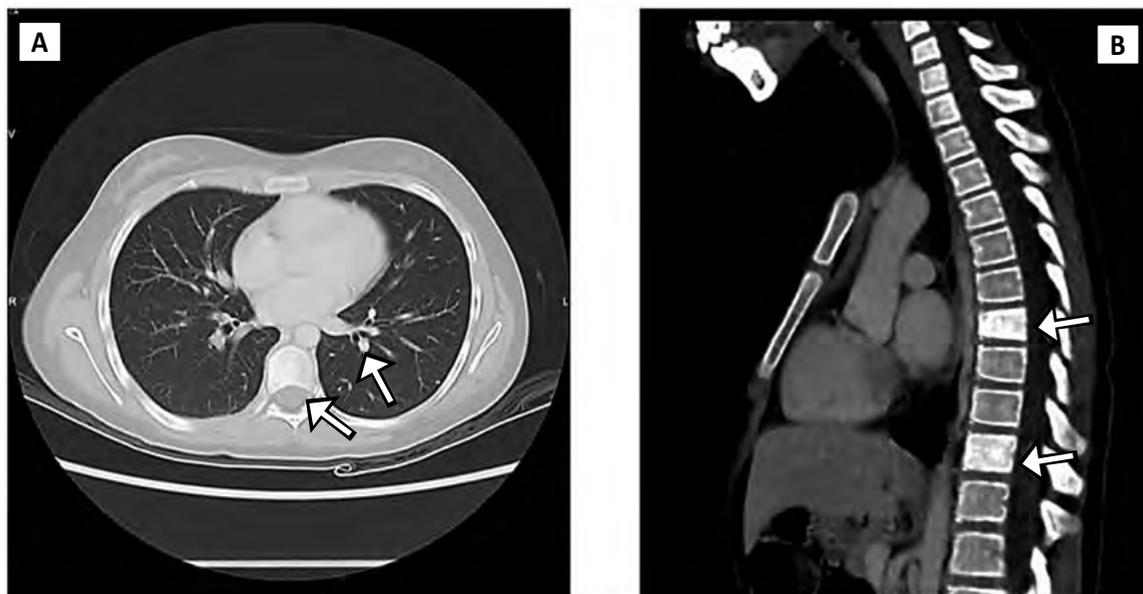


Figura 4. A. Nódulo de 3 mm de diámetro mayor, con calcificación en su interior, ubicado a nivel del segmento apical del lóbulo superior izquierdo (flecha), compatible con metástasis. **B.** A nivel de los cuerpos vertebrales T7 y T10 se identifica lesiones blásticas en sus interiores (flechas), compatible con metástasis.

del fémur derecho y múltiples lesiones en la cabeza femoral derecha y en la epífisis de la tibia derecha. Clasificado como un osteosarcoma sincrónico multicéntrico, se vio que la neoplasia era mayoritariamente mixoide, situación poco reportada en la literatura [6].

En el año 1969, Amstutz clasificó a los osteosarcomas multicéntricos según tres patrones clínicos: 1) tipo I, si las lesiones son sincrónicas, de alto grado y se presentan generalmente en niños y adolescentes. Además, poseen un mal pronóstico, con una supervivencia menor a los seis meses; 2) tipo II, si las lesiones son sincrónicas de bajo grado, limitadas al esqueleto axial, con mayor frecuencia en adultos. Presentan una de entre los cinco y los 72 meses; y 3) tipo III, si las lesiones son metacrónicas, las cuales se presentan mayormente en adultos y afectan huesos planos y largos. Aproximadamente, la supervivencia es de dos años y medio [2]. De acuerdo con esta clasificación, nuestra paciente pertenecía al tipo I.

Silverman caracterizó al osteosarcoma sincrónico multicéntrico como una entidad sin compromiso metastásico pulmonar [5]. No obstante, existe evidencia de metástasis a los conductos linfáticos hiliares pulmonares [10], así como al parénquima pulmonar y cerebral [3,6]. La primera TEM de tórax de nuestra paciente no evidenció compromiso del parénquima pulmonar; sin embargo, luego de cinco meses, el TEM de control identificó invasión pulmonar a nivel del lóbulo inferior izquierdo, sugerente de metástasis. Con esto resaltamos que la clasificación actual no abarca el espectro completo de la presentación clínica e imagenológica de este tipo de osteosarcoma.

En cuanto al tratamiento se consideró, con base al protocolo institucional, la decisión quirúrgica sin neoadyuvancia. De este

modo, se pudo evidenciar la presencia de infiltración perineural que es un criterio para realizar la amputación inmediata [11]. Por otro lado, en pacientes que presenten osteosarcoma en extremidades sin metástasis detectable al diagnóstico, la combinación de quimioterapia más cirugía muestra un éxito de 60% - 70% comparado con el 10% - 20% en aquellos tratados solo con cirugía [12].

Respecto al osteosarcoma multicéntrico sincrónico, no existen investigaciones concluyentes sobre los resultados en la supervivencia y recaídas con el tratamiento quimioterapéutico y quirúrgico combinados. Los resultados de un estudio en 42 pacientes con osteosarcoma multicéntrico sincrónico indicaron que el pronóstico es extremadamente pobre, a pesar de brindar quimioterapia y cirugía combinada. En esta serie, solo tres pacientes permanecieron por cinco o más años libres de la enfermedad, mientras que el resto falleció [9].

A nuestra paciente se le administró un tratamiento quimioterapéutico con la combinación de tres agentes (ifosfamida, doxorubicina y cisplatino) utilizado para tumores con necrosis menor al 60% [9]. A pesar del tratamiento recibido, no se pudo evitar la progresión de la enfermedad. Cabe mencionar que la paciente no recibió radioterapia porque el tumor era resistente a ella. Actualmente, no existe un régimen internacional metódico establecido sobre el uso de los agentes quimioterapéuticos. Sí se tiene el consenso que deben usarse como mínimo tres de los siguientes cuatro: ifosfamida, doxorubicina, cisplatino y altas dosis de metotrexate con rescate de leucovorina. No obstante, los estudios reportan su uso en otras variantes de osteosarcoma, con poca información en el osteosarcoma multicéntrico sincrónico [12].

En resumen, se presenta el caso de una paciente pediátrica, sin antecedentes de importancia, quien desarrolló osteosarcoma multicéntrico sincrónico con metástasis pulmonar. Se destaca que es el primer caso peruano reportado de osteosarcoma con este tipo de variante y asociado a metástasis. En conclusión, esta variante de osteosarcoma es altamente agresiva con mal pronóstico. Nuestra experiencia con el uso de terapia quimioterapéutica triple (ifosfamida, doxorubicina y cisplatino) no tuvo una respuesta exitosa, por lo que se otorgó una terapéutica paliativa con ciclofosfamida. Ante la falta de evidencia en el manejo médico-quirúrgico, se recomienda evaluación individual en tratamiento de esta variante.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2015 [citado el 17 enero de 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/>
2. Hameed S, Vijayan S, Naik M, Rao S. Multicentric osteosarcoma. *Singapore Med J.* 2012;53(10):e214-7.
3. Rossier-Guillot LA, Tecualt-Gómez R, Amaya-Cepeda R, Barrera-García MI. Osteosarcoma multicéntrico sincrónico con múltiples tumores primarios o enfermedad metastásica: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Ortop Mex.* 2014;28(3):179-82.
4. Gupta MM, Bahri NU, Parekh HP, Watal P, Chudasama SL. Synchronous multifocal osteogenic sarcoma on multimodality imaging including bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med.* 2014;29(3):185.
5. Silverman G. Multiple osteogenic sarcoma. *Arch Pathol.* 1936;21:88-95.
6. Corradi D, Wenger DE, Bertoni F, Bacchini P, Bosio S, Goldoni M, et al. Multicentric osteosarcoma: clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(5):799-807.
7. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, Grimer R, Judson I, Morland B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6(1):7.
8. Singapore Cancer Network Sarcoma Workgroup. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis, and Management of Extremity Soft Tissue Sarcoma and Osteosarcoma. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44(10):474-83.
9. Bacci G, Fabbri N, Balladelli A, Forni C, Palmerini E, Picci P. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(8):1071-5.
10. Hatori M, Ohtani H, Yamada N, Uzuki M, Kokubun S. Synchronous multifocal osteosarcoma with lymphatic spread in the lung: an autopsy case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(11):562-6.
11. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Protocolo 08-56: Tratamiento Multidisciplinario de Osteosarcoma en Pacientes Menores de 15 Años. Lima: INEN; 2008.
12. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(4):523-32.

Las ediciones anteriores de Acta Médica Peruana
están disponibles en:

www.scielo.org.pe

