

Caso Clínico

Exoftalmos unilateral de corta evolución. Una forma de debut de un neuroblastoma

R. GONZÁLEZ ESCUDERO¹, V. GÓMEZ DERMIT², R. LÓPEZ ALMARAZ³

¹Centro de Salud Bajo Pas. Renedo de Piélagos (Cantabria). ²Unidad de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ³Servicio de Oncología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia.

RESUMEN

El neuroblastoma (NB) es el tumor extracranial sólido más frecuente en la infancia. Representa el 7% de los cánceres pediátricos. Se origina de la cresta neural, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática, así como en la glándula suprarrenal. El 90% ocurre en menores de 5 años. Presenta un amplio espectro de comportamiento clínico. Los estudios muestran metástasis orbitarias en el 10-20% de los casos. La proptosis y equimosis periorbitaria son consideradas dos de los signos clásicos del neuroblastoma en niños.

Presentamos el caso de una paciente de 4 años de edad con un neuroblastoma metastásico que se manifestó como una proptosis de corta evolución al diagnóstico, sin otro tipo de sintomatología ni hallazgos en la exploración física. Tras las pruebas complementarias, se la diagnosticó de neuroblastoma estadio IV de la INSS (*The International Neuroblastoma Staging System*). No se localizó el tumor primario. Se realizó tratamiento con quimioterapia de inducción, terapia de acondicionamiento y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, entrando en remisión completa. Posteriormente inmunoterapia, manteniendo enfermedad residual negativa.

Queremos destacar la importancia de un diagnóstico precoz en esta patología de cara a la supervivencia del paciente, y que siempre debe considerarse el diagnóstico de NB ante un exoftalmos en un paciente previamente sano. El tratamiento de los pacientes con neuroblastoma de alto

riesgo es multimodal, habiendo mejorado el pronóstico el uso combinado de inmunoterapia, ácido 13 cis-retinoico y trasplante autólogo de médula ósea.

Palabras clave: Neuroblastoma; Proptosis; Exoftalmos.

ABSTRACT

Neuroblastoma (NB) is an extracranial solid brain tumor found most frequently during childhood. It represents 7% of the pediatric cancers. It originates in the neural crest and can appear in any part of the anatomy along the ganglionic sympathetic chain, as well as in the adrenal gland. 90% of cases occur in children under the age of 5. It presents a broad spectrum of behavior. Studies have shown orbital metastases in 10-20% of cases. Proptosis and ecchymosis periorbitary are considered two classic signs of neuroblastoma in children.

We are presenting a case of a 4 year old female patient with metastatic neuroblastoma that manifested like a proptosis of short evolution to its diagnosis, without any other type of symptomatology or findings in the physical exploration. After complementary tests she was diagnosed with stage IV neuroblastoma in the INSS (*The International Neuroblastoma Staging System*). The primary tumor was not located. Complete remission was obtained using induction chemotherapy, conditioning therapy and autologous hematopoietic progenitors transplant. After immunotherapy negative residual disease was maintained.

Correspondencia: Rosario González Escudero. Centro de Salud Bajo Pas. 39470 Renedo de Piélagos (Cantabria).
Correo electrónico: saryjon@hotmail.com

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



Figura 1. Masa que infiltra la pared de la órbita izquierda, bien delimitada.

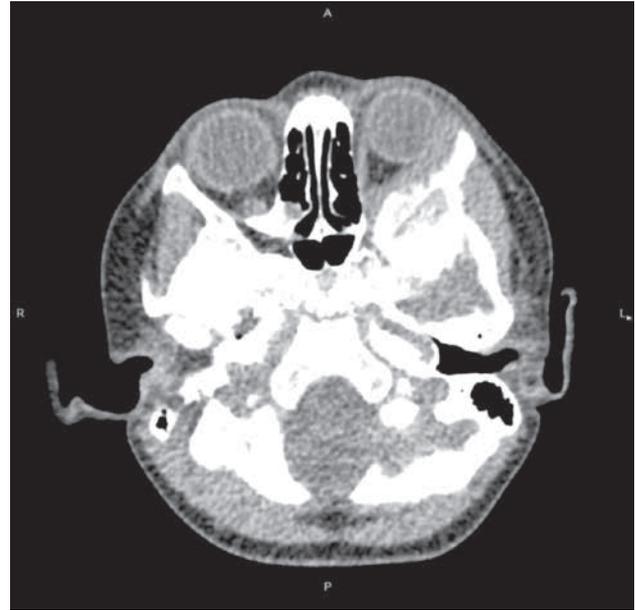


Figura 2. Masa que infiltra la pared lateral de la órbita izquierda.

We would like to highlight the importance of early diagnosis in this pathology facing the patient's survival and must always consider the NB diagnosis when an exophthalmos presents in a previously healthy patient. Treatment in patients with high risk neuroblastoma is multimodal, having improved the prognosis by using a combination of immunotherapy, 13-cis-retinoic acid and the autologous bone marrow transplant.

Key words: Neuroblastoma; Proptosis; Exophthalmos.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma (NB) es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia. Representa el 7% de los cánceres pediátricos. Se origina de la cresta neural, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática, así como en la glándula suprarrenal. El 90% ocurre en menores de 5 años. Presenta un amplio espectro de comportamiento clínico. Los estudios muestran metástasis orbitarias en el 10-20% de los casos. La proptosis y equimosis periorbitaria son consideradas dos de los signos clásicos del neuroblastoma en niños. El objetivo del presente caso clínico es recordar que ante la presencia de un exoftalmos siempre se debe considerar un neuroblastoma como diagnóstico, puesto que la detección precoz de este cuadro va a ser decisiva de cara a la supervivencia del paciente.

CASO CLÍNICO

Niña de 4 años de vida, que acudió al hospital por presentar una proptosis en el ojo izquierdo de 1 mes de evolución. No presentaba dolor, diplopía ni otra sintomatología. La exploración física era normal, salvo por presentar una mínima limitación de la desviación lateral izquierda del ojo izquierdo. Se realizaron los siguientes estudios: hemograma, velocidad de sedimentación globular y bioquímica: normales, catecolaminas en orina: 5-hidroxiindolacético, ácido vanilmandélico y ácido homovanílico elevados, radiografía de tórax, normal. Se completó el estudio con TAC y RMN craneal, encontrándose una masa que infiltraba la pared de la órbita izquierda y masa de partes blandas. En la RMN de abdomen, se encontró a nivel suprarrenal derecho una lesión nodular de diámetro máximo de 1 cm. Se realizó gammagrafía con meta-yodobencilguanidina, objetivándose captación intensa del radiotrazador en el ala izquierda del esfenoides, y captaciones focales en ambas tuberosidades tibiales bilaterales, con captación difusa en toda la médula ósea. No se observó captación en ningún momento por las glándulas suprarrenales ni de la lesión descrita previamente en la imagen de RMN. La paciente fue derivada en ese momento a la Unidad de Oncología Infantil de referencia en su área. Al no objetivarse captación en las suprarrenales, no se realizó biopsia de la zona. Se consideró en el centro de referencia en el que se completó el estudio que no existía tumor prima-

rio. Se realizaron aspirados medulares bilaterales con severa infiltración metastásica de NB. Las biopsias de médula ósea bilaterales tuvieron el siguiente resultado: infiltración medular por NB indiferenciado, heterogeneidad genética intratumoral del MYCN (no amplificado en la izquierda, y ganancia del MYCN en la derecha), integridad de 11q. Con el diagnóstico de neuroblastoma estadio IV de la INSS (metástasis en médula ósea y hueso con ausencia de tumor primario), se realizó tratamiento con quimioterapia de inducción, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica y terapia de mantenimiento con ácido retinoico, IL-2 y anti-GD2, presentando enfermedad residual negativa al fin del tratamiento.

DISCUSIÓN

El neuroblastoma es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia, y el cuarto en frecuencia del cómputo total de neoplasias después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas⁽¹⁾. Es el tumor más frecuente en menores de un año. Representa el 7% de los cánceres pediátricos y es la causa del 15% del total de muertes por procesos oncológicos en la infancia. Presenta un amplio espectro de comportamiento, ya que es la neoplasia en que se han demostrado más casos de regresión espontánea y diferenciación a tumor benigno, mientras que en algunos niños con formas metastásicas puede causar fallecimiento⁽¹⁾. Se origina de la cresta neural, durante la embriogénesis, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática desde el cuello a la pelvis, así como en la glándula suprarrenal. El 95% de los casos se diagnostica antes de los 10 años y el 90% ocurre en menores de 5 años. Existen formas familiares del NB pero representan menos del 2% de los casos⁽²⁾.

Se manifiesta como masa tumoral asintomática dura y fija a lo largo de las vías simpáticas, más frecuente en abdomen⁽³⁾. Las lesiones cutáneas y de tejidos blandos, pueden confundirse con lesiones por traumas y maltrato infantil^(3,9). El neuroblastoma torácico es, por lo general, un hallazgo radiográfico y raramente ocasiona un síndrome de la vena cava superior (puede manifestarse como dificultad respiratoria). En la pelvis puede producir alteraciones vesicales o intestinales debidas a compresión de órganos por la masa. Es rara la obstrucción intestinal. En el 60-65% de los casos existe enfermedad metastásica al diagnóstico, presentando pérdida de peso, anorexia, compromiso del estado general y fiebre. Otros signos y síntomas son astenia, irritabilidad, letargia, dolor óseo y adenopatías. También se pueden presentar

signos y síntomas de excesiva secreción de catecolaminas, como diaforesis, palidez, hipertensión, falta de crecimiento, cefalea, rubor facial, palpitaciones, distensión abdominal, diarrea acuosa e hipopotasemia⁽³⁾.

La afectación orbitaria es un indicador de enfermedad metastásica. Las manifestaciones orbitarias son bien conocidas e incluyen proptosis, equimosis periorbitaria, síndrome de Horner, síndrome opsoclono/mioclono, defectos de la motilidad ocular, ptosis y ceguera⁽⁴⁾.

Los estudios muestran metástasis orbitarias en el 10-20% de los casos de neuroblastoma⁽⁴⁾, la equimosis periorbitaria se conoce como ojos de mapache⁽⁵⁾.

En una equimosis palpebral en un niño previamente sano debe descartarse siempre el maltrato, el trauma craneal y la fractura de base del cráneo⁽³⁾.

Para el diagnóstico hace falta cumplir uno de estos 2 criterios:

1. El diagnóstico anatomopatológico del tumor con o sin aumento de la excreción de catecolaminas o sus metabolitos en la orina.
2. Biopsia o aspirado de médula ósea positiva para células con positividad simultánea de las catecolaminas o sus metabolitos en orina o suero.

Hay que tener en cuenta que el 10% de los NB no producen catecolaminas⁽³⁾.

Las imágenes se recomiendan tanto para el diagnóstico como para definir la extensión tumoral, siendo la tomografía axial computarizada, la resonancia nuclear magnética y la gammagrafía con meta-yodobenzilguanidina los estudios de mayor utilidad.

En el 1% de los NB no se localiza el tumor primario⁽¹⁾, como nuestro caso.

Los pacientes con neuroblastoma se asignan a diferentes grupos de riesgo en función a las variables clínico patológicas que presentan, como puede ser el estadio (clasificación INSS), la edad al diagnóstico, la amplificación del oncogén MYCN, la histología del tumor (clasificación Shimada) y la ploidía del ADN. Mientras que la supervivencia de los pacientes de bajo riesgo e intermedio es excelente, los pacientes de alto riesgo tienen mal pronóstico y requieren regímenes intensos de quimioterapia. A pesar del tratamiento intensivo, más del 60% de los niños con neuroblastoma no se curan⁽⁶⁾.

Los factores pronósticos más importantes son la edad y el estadio al diagnóstico. Dentro de los factores biológicos, los más importantes son la amplificación del proto-oncogén MYCN, la clasificación histopatológica y el contenido del ADN (ploidía). En cuanto al estadio, se utiliza *The International Neuroblastoma Staging System* (INSS) (Tabla I)⁽⁹⁾. En

TABLA I. SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN DEL NEUROBLASTOMA (INSS)

El INSS combina ciertas características de los sistemas *Pediatric Oncology Group* y *Children's Cancer Group*, que se empleaban anteriormente, y ha identificado a grupos con pronósticos definidos.

Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, microscópicamente negativos para el tumor (como los nódulos adheridos al tumor primario y extirpados junto con este, pueden ser positivos).
Estadio 2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
Estadio 2B	Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta; ganglios linfáticos ipsilaterales, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor irresecable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin esta; o tumor unilateral localizado con afectación de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irresecable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral.
Estadio 4	Todo tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, huesos, la médula ósea, hígado, piel u otros órganos, con excepción de lo definido para el estadio 4S.
Estadio 4S	Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A o 2B, con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea. La afectación medular debe ser mínima (o sea, < 10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Una afectación más extensa de la médula ósea se consideraría como enfermedad en estadio IV. Los resultados de la gammagrafía con metayodobencilguanidina, en caso de que se efectúe, deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

cuanto a la edad, los últimos estudios indican que el punto de corte para un peor pronóstico es la edad de 18 meses⁽⁷⁾. La hiperdiploidía está asociada en general a buen pronóstico, mientras que la diploidía a menudo se asocia a fallos del tratamiento⁽⁸⁾. La amplificación del proto-oncogén MYCN se asocia con estadios avanzados de la enfermedad y una rápida progresión.

Nuestra paciente, en base a su histología, edad y heterogeneidad intratumoral del MYCN, se clasificó como neuroblastoma de alto riesgo.

La secuencia de tratamiento que se aplica al neuroblastoma de alto riesgo consiste en varias fases. Los neuroblastomas con posibilidad de extirpación quirúrgica se someten a cirugía, realizándose previamente un período de quimioterapia enfocado a reducir el tamaño del tumor primario. Tras la cirugía, el tratamiento entra en la fase de consolidación con altas dosis de quimioterapia mieloablativa para seguir con un autotrasplante de células madre hematopoyéticas⁽⁶⁾. Tras la recuperación se suele aplicar radioterapia focal en el lugar del tumor primario. Por último, se recurre al uso de agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedad residual con inmunoterapia, anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos del NB (p.ej., anticuerpos antigangliósido anti-GD 2) y el ácido 13 cis-retinoico, como agente diferenciador, sólo o en combinación con IL-2, que ayuda a activar el sistema inmunitario^(6,8,9). El ácido retinoico es un inhibidor del creci-

miento de las células del NB⁽⁸⁾. A pesar de los tratamientos combinatorios, el 60% de los pacientes desarrollan recidivas.

Como conclusión, recordamos con este caso la importancia de tener presente el diagnóstico de un posible neuroblastoma ante un exoftalmos de corta evolución en un paciente por lo demás asintomático, de cara a que el diagnóstico precoz es clave en la supervivencia de este tumor, iniciando de forma precoz un tratamiento individualizado ajustado al riesgo. Aún son necesarios más estudios que aporten información con respecto al papel de marcadores moleculares aún no conocidos para estratificar el riesgo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balaguer J, Castel V. Neuroblastoma. *An Pediatr Contin* 2008; 6: 276-83.
2. Nai-Kong Ch, Dyer M. Neuroblastoma: Developmental biology, cancer genomics, and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 397-411.
3. Zúñiga, I, Pacheco S, Plaza G, Rosales O, Varela J, Rostion CG. Neuroblastoma: El cáncer como diagnóstico diferencial del Maltrato Infantil. *Rev Ped Elec*. 2006; 3: 18-25.
4. Smith SJ, Diehl NN, Smith BD, Mohny BG. Incidence, ocular manifestations, and survival in children with neuroblastoma: A population-based study. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 677-82.

5. Bay A, Faik Oner A. Raccoon eyes. *Indian Pediatr.* 2005; 42: 949.
6. Boloix A, París-Coderch L, Soriano A, Roma J, Gallego S, Sánchez de Toledo J, et al. Nuevas estrategias terapéuticas para el neuroblastoma basadas en el uso de microRNAs. *An Pediatr (Barc).* 2016; 85: 109.e1-6.
7. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 2-14.
8. Peinemann F, van Dalen EC, Tushabe DA, Berthold F. Retenoic acid post consolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (1): CD010685.
9. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist.* 2003; 8: 278-92.