

Actualización: Neuroblastoma.

Amaral D¹, Mancuso R¹, Silva Gomez A¹, Golman W², Cafferata C², Navaquia D³, Zerba M⁴

Resumen

El neuroblastoma es un tumor sólido frecuente en pediatría, que en ocasiones no se tiene en cuenta como diagnóstico diferencial en la consulta pediátrica. Se origina en las células de la cresta neural del sistema nervioso periférico simpático, por lo que se puede presentar en cualquier localización desde el cuello hasta el abdomen, aunque se encuentra con mayor frecuencia en la glándula suprarrenal y en el tórax. El conocimiento de esta patología permite su sospecha y diagnóstico temprano en la consulta pediátrica.

Summary

Neuroblastoma is a common pediatric solid tumor that is not taken into account as differential diagnosis in pediatric practice. It originates from the neural crest cells of the peripheral sympathetic nervous system, and can occur in any location from the neck to the abdomen, although most commonly found in the adrenal gland and chest. The understanding of this condition allows suspicion and early diagnosis in pediatric practice.

Introducción

Los tumores pediátricos malignos aon clínica, histopatológica y biológicamente diferente a los tumores de los adultos.

El neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos más frecuente en pediatría. Dos tercios de los casos se manifiestan en niños menores de 5 años. La edad media de presentación es a los 20 meses de vida. Según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), en el período 2000-2007 se diagnosticaron 565 casos nuevos, con un promedio anual de 71 pacientes, representando el 5,6 % de los tumores malignos pediátricos en Argentina.

Es el tumor intraabdominal mas frecuente de la infancia. Lactantes y niños con este tumor concurren a la consulta médica con una variedad amplia de signos y síntomas.

La mayoría de los pacientes presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y pese a los múltiples esfuerzos multidisciplinarios de tratamiento aún no se ha podido cambiar el pronóstico tan sombrío de la enfermedad.

Objetivos

El objetivo que perseguimos con esta revisión es aumentar el nivel de conocimientos de este tema en los pediatras, conocer los estudios complementarios claves para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad, actualizar los conocimientos sobre la biología molecular de este tumor y reconocer los elementos básicos del tratamiento del neuroblastoma.

Desarrollo

El neuroblastoma es el segundo tumor sólido maligno más frecuente de la infancia, luego de los tumores del SNC, y representa el 8% de todos los tumores malignos de la infancia.

Se origina en las células de la cresta neural, 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.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización donde se desarrolle el tumor, siendo la manifestación más frecuente el hallazgo de una masa a nivel abdominal (65%), correspondiendo un 40% a la glándula suprarrenal y en un 25% a ganglios paraespinales. La segunda localización en orden de frecuencia es la torácica (15%), le siguen los tumores cervicales y pélvicos con un 5% cada uno.

En la mayor parte de los casos (60-70%) el neuroblastoma es metastásico al momento del diagnóstico, 50% en lactantes y 75% en niños, encontrándose las mismas en ganglios linfáticos locales y regionales, médula ósea, hueso, hígado, tejido celular subcutáneo y rara vez en pulmón.

Generalmente se trata de pacientes que se encuentran en regular o mal estado general, con palidez generalizada, astenia, anorexia y síndrome febril prolongado.

Los signos y síntomas dependerán de la localización primaria del tumor y de las metástasis.

Formas de presentación

- Localización abdominal: masa palpable que puede producir compresión vascular y edema en extremidades inferiores, acompañado en ocasiones de dolor abdominal e hipertensión arterial, visceromegalia, diarrea crónica

¹Servicio de Hematooncología Hospital General de Niños Pedro Elizalde.

²Residente de Hemato-oncología Hospital General de Niños Pedro Elizalde.

³Servicio de Patología Hospital General de Niños Pedro Elizalde.

⁴Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital General de Niños Pedro Elizalde.

Dirección Postal: Diego Amaral. Servicio de Hematooncología. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40. CP 1279. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dirección electrónica: hemato_oncoelizalde@yahoo.com.ar

refractaria (en tumores que secretan péptido vasoactivo intestinal), distensión abdominal, náuseas, vómitos y anorexia.

- A nivel torácico puede ocasionar síndrome bronquial obstructivo e insuficiencia respiratoria, compresión medular y signos neurológicos según el nivel de compresión.
- Localización de cabeza y cuello se puede manifestar como masa palpable a nivel cervical o equimosis periorbitaria, edema y proptosis por afectación del esfenoides y tejido retroocular (foto 1). Otra forma menos frecuente es el *Síndrome de Horner* con miosis, ptosis y enoftalmos.

Otra forma rara de presentación es el *Síndrome de opsoclonus – mioclonus*, que se caracteriza por ataxia cerebelosa y troncal con movimientos oculares rápidos (ojos danzarines), causado por un mecanismo inmunológico no definido aún.

En la piel la enfermedad se manifiesta como nódulos cutáneos y subcutáneos indoloros, azulados, móviles, (*síndrome de los muffins de arándano*), más frecuente en lactantes y en estadio IVs.

Las manifestaciones óseas incluyen dolor óseo, desencadenado por compromiso de la médula ósea (foto 2) y del hueso, impotencia funcional y fracturas patológicas. Los síntomas generales de la enfermedad son fiebre, astenia, malestar general, pérdida de peso y/o dolores generalizados.

Estatificación

La estadificación de un tumor permite establecer localización y extensión del tumor primario, presencia de metástasis, permitiendo establecer pronóstico y plantear un tratamiento.

Existen diferentes sistemas de estadificación de acuerdo a los centros de referencia en el tratamiento de este tumor, siendo el más utilizado actualmente el del Grupo Internacional de Neuroblastoma (INSS) que reconoce 4 estadios de enfermedad en base a la localización, resecabilidad quirúrgica

y extensión. Otros sistemas de estadificación son¹:

- CCSG (Children's Cancer Study Group).
- SJCRH (Saint Jude Children's Research Hospital).
- P.O.G. (Pediatric Oncology Group).

El objetivo de utilizar un sistema de estadificación uniforme es facilitar la comparación de resultados obtenidos en diferentes centros con tratamientos distintos. Debido a que el sistema INSS es básicamente quirúrgico/patológico, el mismo no es adecuado para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo al momento del diagnóstico. Por esto fue desarrollado un nuevo sistema de estadificación: INRGSS (Internacional Neuroblastoma Risk Group Staging System). El mismo se basa en los hallazgos radiológicos y la enfermedad localizada es definida por la ausencia de factores de riesgo (IDRF). Los IDRF son similares a los factores de riesgo quirúrgicos utilizados por grupos europeos². De acuerdo a esto la cirugía primaria no es recomendada en presencia de factores de riesgo quirúrgicos.

Biología Molecular

Las células del neuroblastoma suelen presentar múltiples alteraciones genéticas que influyen de manera decisiva en el pronóstico del paciente, aún en forma independiente de las características clínicas.

La agresividad tumoral, el grado de respuesta a la quimioterapia, la posibilidad de sobrevida luego del diagnóstico y el porcentaje de recaída luego del tratamiento, dependen de estas características, e incluso forman la base para determinar los protocolos de tratamiento en la actualidad.

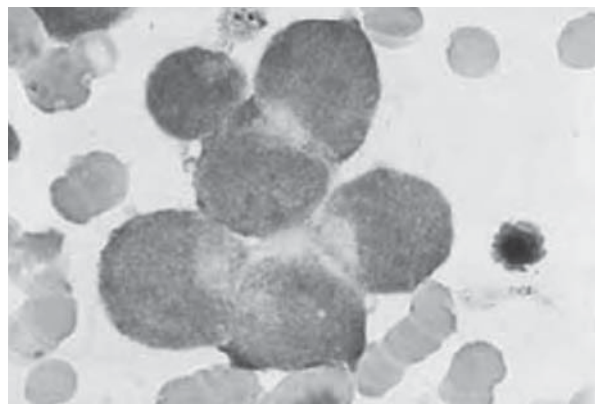
- Amplificación del Oncogen N – myc.

N-myc es un oncogen situado en el brazo corto del cromosoma 2 que actúa activando la transcripción de las células tumorales, favoreciendo el crecimiento y las metástasis a través de mecanismos de angiogénesis. El 25 % de los casos de neuroblastoma metastásico al diagnóstico pre-

FOTO N° 1



FOTO N° 2



sentan amplificación del oncogen N- myc. La amplificación de más de 10 copias se relaciona con mal pronóstico en pacientes menores de 1 año de edad. La amplificación se realiza por Técnicas de Southern Blot y/o PCR cuantitativa.

■ **Expresión del Receptor de Crecimiento Neurogenico TRK – A.**

Los factores neurotróficos favorecen el crecimiento tumoral y se activan mediante receptores. Se han descrito tres receptores *tirosin-kinasa*: TRK–A, TRK–B, TRK–C.

La expresión del receptor TRK–A juega un papel directo en la regulación de la diferenciación tumoral. El 91 % de los casos que expresan niveles elevados del TRK–A, presentan una evolución favorable. Cuando los niveles de TRK–A son bajos o insuficientes suele haber una mala respuesta al tratamiento.

■ **Delección del Brazo Corto del Cromosoma 1.**

Esta delección sugiere la pérdida o inactivación de un gen supresor tumoral, y esto resulta crítico para el desarrollo o progresión del neuroblastoma. Una mutación en el locus 1 p. 36 de un cromosoma seguido de la delección de la misma región en el cromosoma homólogo, puede ser un mecanismo importante en la transformación maligna y progresión en algunos neuroblastomas.

■ **Estudio de la Ploidia Tumoral.**

Los estudios de citometría de flujo han demostrado que la mayoría de los neuroblastomas tienen un patrón diploide, en algunos casos hiperdiploides o tetraploidias.

La diploidia es una variable independiente de mal pronóstico en el neuroblastoma.

En los casos de hiperploidias sin alteraciones cromosómicas se observa una evolución especialmente favorable.

■ **Estudio de expresión de diversos genes de resistencia a drogas en tumores sólidos.**

El primer gen humano que confiere multiresistencia se denomina MDR-1 y ha sido clasificado como miembro de una familia de genes de resistencia a drogas. MDR-1 codifica para una glicoproteína transportadora de membrana (gp-P) que se encuentra en forma natural en algunos órganos (hígado, colon, riñón, suprarrenal), y actúa expulsando a los fármacos fuera de la célula.

Si bien no se conoce con exactitud el papel de la gp-P, parece actuar eliminando toxinas de agentes infecciosos, por lo que tendría un papel protector. Sin embargo los tumores derivados de dichos órganos muestran una resistencia mayor a los agentes quimioterápicos.

Se puede devolver la quimiosensibilidad a diversas drogas bloqueando el transportador, mediante inhibidores competitivos (como el Verapamil, que es un bloqueante de los canales de calcio).

Diagnóstico

De acuerdo a lo establecido por la "International Neuroblastoma Staging System" INSS, para el diagnóstico se requiere al menos una de las siguientes condiciones:

- **Histología:** biopsia de la masa tumoral o de médula ósea característica de neuroblastoma (presencia de pseudorosetas con aumento de reticulina y tejido fibroso); o presencia de antígenos neuroectodérmicos en la superficie de las células malignas, detectado por antígenos monoclonales.
- **Punción aspiración de médula ósea** para estudio citológico con neuroblastos más dosaje cuantitativo de catecolaminas urinarias de 24 hs.

Exámenes complementarios

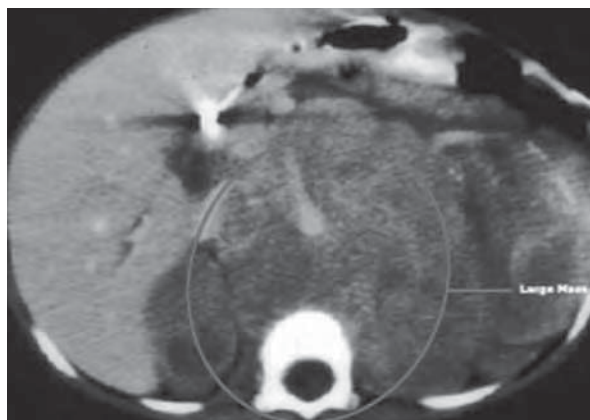
Laboratorio:

- 1) Hemograma completo: Se pueden observar citopenias (leucopenia, anemia, plaquetopenia, etc.)
- 2) Función renal, hepatograma completo, ionograma sanguíneo, coagulograma, proteinograma sérico, etc.
- 3) Orina completa.
- 4) Marcadores biológicos: 90-95 % de los neuroblastomas presenta concentraciones elevadas de catecolaminas séricas o de metabolitos de las catecolaminas en orina:
 - Ácido Vainillin mandélico.
 - Ácido Homovanílico.
 - Noradrenalina.
 - Ácido Caterol acético.
 - Ácido Vanillin acético.
 - Dopamina.

Estos marcadores son de utilidad en el seguimiento.

Imágenes:

1. Radiografía de tórax.
2. Radiografía de abdomen.
3. Ecografía abdominal.
4. Tomografía de tórax, abdomen y pelvis (de utilidad para valorar extensión del tumor y presencia de metástasis) (foto 3).
5. Resonancia Magnética Nuclear, para evaluar compromiso de médula espinal y columna vertebral.
6. Centellograma Corporal Total con MIBG (metaiodobenzilguanidina): la MIBG es un falso neurotransmisor con afinidad por los neuroblastos, por lo que es más específico que el centellograma con Tc 99^{3,4}.



Tratamiento

El tratamiento se adecuará a las características clínicas y genéticas, estratificando a los pacientes con neuroblastoma en riesgo alto y estándar. Ver Tabla 1. El tratamiento incluye poliquimioterapia^{5,6}, cirugía y radioterapia; y trasplante autólogo de médula ósea en los pacientes de alto riesgo (como consolidación, luego de 6 meses de tratamiento aproximadamente). A pesar de la agresividad del tratamiento, las recaídas continúan siendo comunes luego del trasplante en este grupo, con una tasa de supervivencia a los 2 años menor al 30%^{7,8,9} lo que sugiere que la enfermedad mínima residual continúa siendo una importante causa de recurrencia.

Neuroblastoma IVs

El Neuroblastoma estadio IVs ("special") es una variante

Riesgo Estándar	Alto Riesgo
• Estadios II – III – IVs	• Metástasis
• < 1 año	• > 1 año
• N-myc no amplificado	• Amplificación del N – myc
• < 1 año con histología favorable y N-myc no amplificado.	• Hallazgos histológicos.

que afecta a niños menores de 1 año y presenta una alta tasa de regresión espontánea¹⁰. Se manifiesta con compromiso de piel, tumor pequeño, estadio I o II, en abdomen (generalmente suprarrenal), infiltración en médula ósea y hepatomegalia.

Presentan evolución favorable sin ninguna terapéutica agresiva.

El único riesgo es la compresión mecánica del tórax por el crecimiento hepático. Sólo en caso de no controlarse la hepatomegalia se administrará terapéutica quimioterapia mínima.

Conclusiones

El neuroblastoma se encuentra dentro de los tumores sólidos más frecuentes en pediatría. La sospecha es el primer paso para el diagnóstico oportuno. Es importante que los pediatras estén informados sobre los signos y síntomas que frecuentemente acompañan esta patología para lograr un diagnóstico temprano y una derivación oportuna al especialista.

Bibliografía

1. Pizzo P., Poplack, D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott-Raven Publishers, 3rd edition, 1997; 29: 761-777.
2. Cecchetto G et al. Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. J Clin Oncol 2005; 23: 8483-9.
3. Gordon I, Peters AM, Gutman A, et al. Skeletal assessment in neuroblastoma: the pitfalls of iodine- 123 – MIBG scans. J Nucl Med. 1990; 31: 129-134.
4. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med. 2004; 45:1172-88.
5. Matthay KK, Villablanca JC, et al. Long-Term Results for Children With High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2009; 27(7): 1007–1013.
6. Cheung NV, Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. J Clin Oncol 1991; 9:1050-1058.
7. Rani G., Shuli L., Medeiros-Nancarrow C., Neuberg D. High-Risk Neuroblastoma Treated With Tandem Autologous Peripheral-Blood Stem Cell–Supported Transplantation: Long-Term Survival Update. J Clin Oncol Jun 20, 2006:2891-2896.
8. Canete A. et al. Poor Survival for Infants With MYCN-Amplified Metastatic Neuroblastoma Despite Intensified Treatment: The International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. J Clin Oncol Mar 1, 2009:1014-1019.
9. Katherine K. Matthay, M.D. y col. Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. N Engl J Med Oct 1999; 341:1165-1173.
10. Nickerson HJ, ME Nesbit, Grosfeld JL, et al. Comparación de la fase IV y IV-S neuroblastoma en el primer año de vida. Médica y oncología pediátrica 1985; 13 (5): 261-268.