

Ganglioneuroblastoma retroperitoneal. Conceptuación actual ante un caso infrecuente

M.M. Vaquero Pérez*, L. Capitán Morales**, M. Naranjo Capitán**, R. Segura Ramos***, J. Cantillana Martínez**** y J.M. Ortega Beviá****

*Médico residente. **Médico adjunto. ***DUE. ****Profesor titular.
Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Resumen

El estudio, diagnóstico y tratamiento de un caso de ganglioneuroblastoma retroperitoneal, en un varón de 14 años, ha sido, por su presentación inhabitual a esta edad, el motivo del estudio en sí del caso y de actualización en cuanto a metodología diagnóstica, posibilidades terapéuticas, factores pronósticos y actualidad etiológica de estos procesos, que son analizados críticamente.

Palabras clave: Tumor retroperitoneal. Ganglioneuroblastoma retroperitoneal.

RETROPERITONEAL GANGLIONEUROBLASTOMA. CURRENT CONCEPT OF A RARE CASE

The study, diagnosis and treatment of a case of retroperitoneal ganglioneuroblastoma in a 14-year-old boy has been the reason of the report of the case because of its particular rareness of presentation at such age as well as diagnostic methodology, therapeutic possibilities, current etiology up-dating of such condition, which are critically analyzed.

Key words: Retroperitoneal tumor. Retroperitoneal ganglioneuroblastoma.

Introducción

El neuroblastoma es el tumor maligno más frecuente en la infancia, y el de mayor incidencia en el período neonatal¹. Es una neoplasia de tipo embrionario, cuyo origen parte de la transformación de neuroblastos adrenérgicos o colinérgicos de la cresta neural, que tendrían como misión la génesis de la medula suprarrenal y de los ganglios simpáticos². Según lo anterior, pueden localizarse en todo el organismo, aun cuando, habitualmente, se presentan en retroperitoneo, a nivel suprarrenal o en las cadenas simpáticas retroperitoneales (50-80 %)³.

Su incidencia en clínica es de 1:10.000 nacidos vivos⁴, constituye el 15-50 % de los tumores malignos neonatales, y entre el 7-10 % de los de la niñez⁵. De esta forma, su diagnóstico se realiza habitualmente en torno a los 2 años de vida, considerándose prenatales aquellos que se diagnostican entre las semanas 3 y 12 posparto⁶, sin existir, por otro lado, predominio en cuanto a sexo en estos pacientes⁵⁻⁷.

De etiología desconocida, no se ha podido comprobar su origen vírico, ni su relación con factores hereditarios⁴, y a diferencia con otros tumores embrionarios sólidos de la infancia que se originan en órganos pares (tumor de Wilms, retinoblastoma), éste es habitualmente unilateral, mientras que es rara la bilateralidad que se asocia con frecuencia a propensión familiar, lo que justificaría en estos casos el seguimiento de los familiares de los pacientes⁸.

Desde el punto de vista histológico, es de tamaño variable, encapsulado inicialmente, para, en evolución posterior, romper la cápsula invadiendo órganos por contigüidad, y dando metástasis por vía hemática y linfática. El grado de diferenciación celular determina a su vez cuatro grados histológicos, que desempeñarán un papel importante de cara al pronóstico del paciente⁹.

Caso clínico

Varón de 14 años, que uno antes de su ingreso presentó cuadro febril, sin filiación, que cedió a tratamiento sintomático en el plazo de 4 días. Con posterioridad a este episodio presentó clínica de tipo urinario con polaquiuria, nicturia y dolor en hipocondrio izquierdo, sin fiebre, que cedió con tratamiento de espasmolíticos, antibióticos y antisépticos urinarios. En las se-

Correspondencia: Dr. M.M. Vaquero.
Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina.
Universidad de Sevilla.

Recibido para su publicación el 7 de febrero de 1990.
Aceptado para su publicación el 8 de septiembre de 1990.

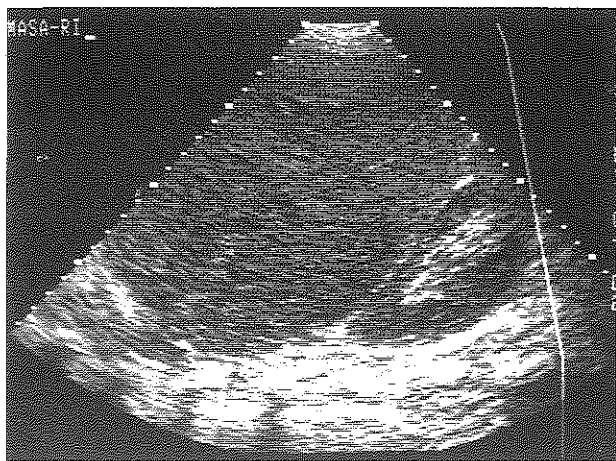


Fig. 1. Ecografía abdominal. Nótese el desplazamiento del riñón izquierdo y áreas de calcificaciones.

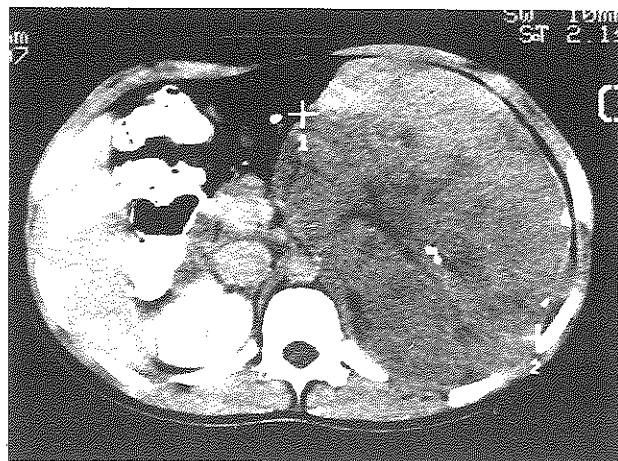


Fig. 2. Tomografía axial computarizada. Corte abdominal. Nótese la presentación de la masa retroperitoneal, que rechaza estructuras digestivas hacia planos anteriores y mediales, así como desplazamiento del riñón homolateral.

manas previas a su ingreso el paciente presentó un cuadro febril, acompañado de visceromegalia, lo que fue motivo de ingreso.

En el momento de su ingreso, presenta como único síntoma un síndrome febril moderado y una tumoración abdominal del tamaño aproximado de 20 cm, fija a planos posteriores, y que partiendo del hipocondrio izquierdo se desplaza en dirección a la fosa iliaca del mismo lado. De consistencia dura y no renitente, con sensación lisa al tacto.

Los valores analíticos generales no mostraron alteraciones, salvo un discreto aumento de la VSG. La realización de una ecografía abdominal informó de la presencia de una masa sólida retroperitoneal, con calcificaciones en su interior, independiente de bazo, riñón izquierdo y páncreas, a los que desplazaba (fig. 1). La urografía IV demostró que la tumoración supra e infrarenal, desplazaba el riñón homolateral en sentido distal siguiendo el eje craneocaudal.

A la vista de los datos obtenidos se indicó la realización de una TAC abdominal, que precisó la existencia de una masa, de origen en el polo superior del riñón izquierdo y que desplazaba el paquete intestinal hacia el lado derecho, al mismo tiempo que el páncreas y el estómago estaban ascendidos de su posición normal. El hígado era normal en tamaño y estructura, pero no el bazo, que presentó aumento de tamaño de forma moderada (fig. 2). No fueron halladas adenopatías retroperitoneales sin metástasis.

La angiografía, con inclusión de aortografía, arteriografía renal izquierda, tronco celíaco y cavografía inferior, determinó que la tumoración estaba ricamente vascularizada heterotópica y difusa, con mayor preponderancia en hipocondrio izquierdo y vacío del mismo lado (fig. 3), con adherencias a la cava inferior (fig. 4).

Realizada una punción biopsia percutánea se confirmó el diagnóstico de ganglioneuroblastoma, por lo que se indica la intervención quirúrgica del paciente.

La laparotomía suprainfraumbilical dejó ver, tras el epiplón mayor, una tumoración de aspecto pseudoquistico, altamente vascularizada de 30 x 15 cm que desplazaba órganos intracavitarios (colon, riñón izquierdo, bazo, estómago y vasos). Mediante disección, se consiguió la extirpación de dicha tumoración de forma completa, dejando clips de referencia radiográfica, para posteriores tratamientos complementarios. El estudio histológico definitivo de la pieza confirmó el diagnóstico inicial de

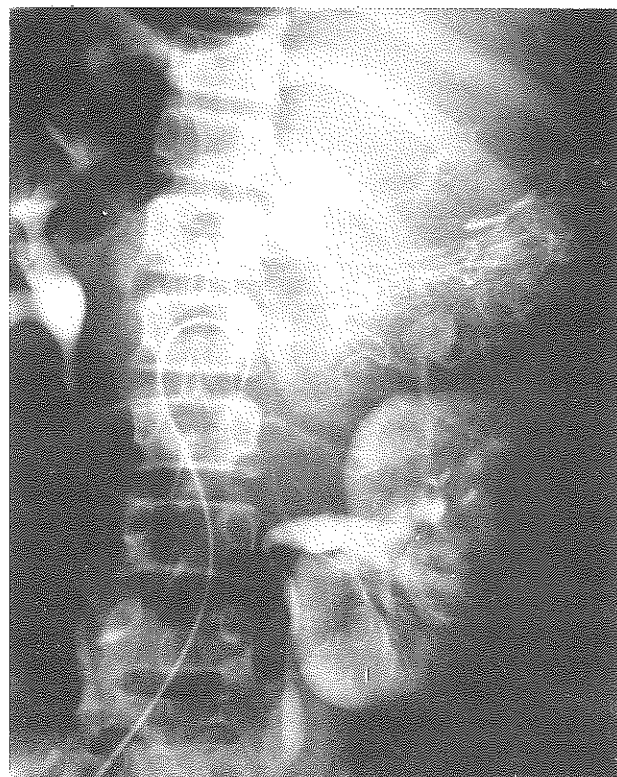


Fig. 3. Imagen arteriográfica que demuestra el incremento notable de vascularización del área tumoral más marcado en hipocondrio izquierdo, con descenso del riñón de este mismo lado.

ganglioneuroblastoma (fig. 5), con células pequeñas y oscuras, dispuestas en mazos, y con presencia de las clásicas rosetas en cuyo centro podían apreciarse fibrillas nerviosas jóvenes.

Discusión

La clínica en general de este tipo de tumor dependerá básicamente de su localización y extensión. De esta forma, el 60-70 %

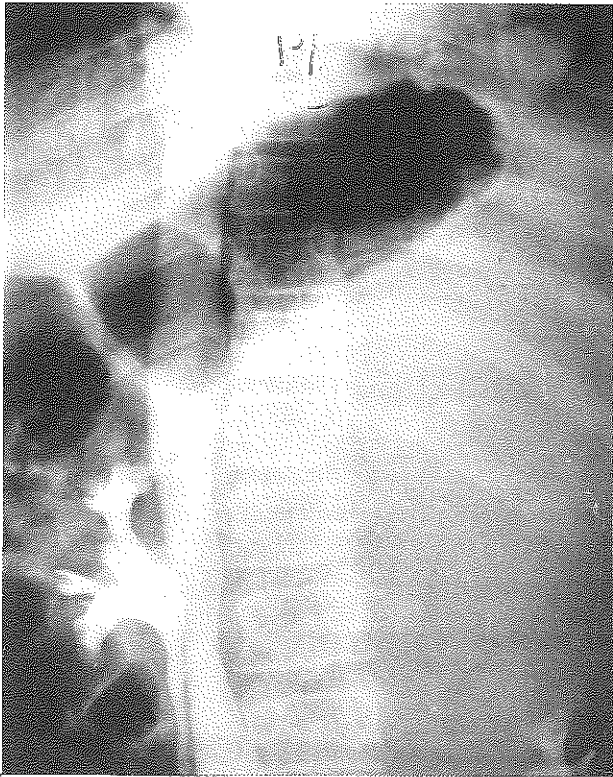


Fig. 4. Cavografía. Se aprecia la impronta que produce el tumor en el trayecto de la vena inferior.

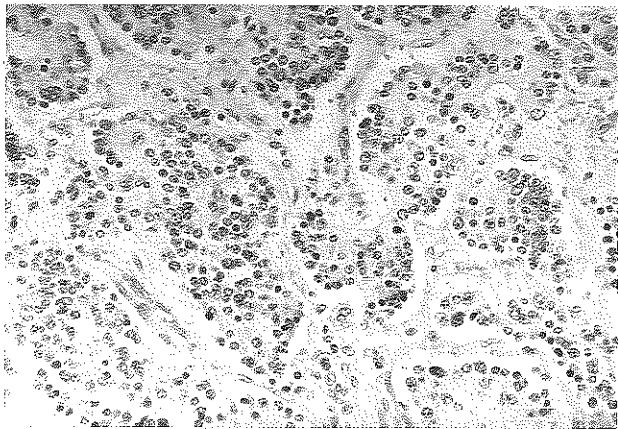


Fig. 5. Preparación histológica de la pieza de resección. Organización clásica de ganglioneuroblastoma. (HE, $\times 100$).

de los pacientes presentará enfermedad abdominal primaria¹⁰ con presencia de tumoración palpable.

Síntomas acompañantes pueden ser polaquiuria u obstrucción parcial del flujo urinario, diarrea crónica y malabsorción (¿enterohormona vasoactiva?)¹¹, e igualmente ascitis y/o hepatomegalia secundaria a metástasis. Puede aparecer dolor cólico abdominal, relacionable con la compresión de troncos nerviosos o su infiltración neoplásica¹² y edema de los miembros inferiores secundario a compresiones de vena inferior. Suele acompañarse de clínica general tal como fiebre, palidez, anemia, astenia, pérdida de peso, irritabilidad y vómitos.

TABLA 1. Graduación histopatológica para los neuroblastomas

Grado	Diferenciación
I	Más del 50 % de elementos diferenciados
II	Del 5-50 % de elementos diferenciados
III	Menos del 5 % de elementos diferenciados
IV	Sin neurogénesis reconocible

TABLA 2. Estadios del neuroblastoma según la clasificación de Evans

Estadio I	Tumor confinado al órgano o estructura de origen
Estadio II	Tumor extendido por continuidad más allá del órgano o estructura de origen, pero que no sobrepasa la línea media; pueden estar afectados los linfáticos regionales ipsilaterales
Estadio III	Tumor extendido por continuidad más allá de la línea media; los linfáticos regionales pueden estar afectados bilateralmente
Estadio IV	Enfermedad metastásica que afecta al esqueleto, tejidos blandos parenquimatosos, o grupos de nódulos linfáticos distantes.
Estadio IV-S	Como el I o II pero con enfermedad metastásica confinada a uno o más de los siguientes puntos: hígado, piel o médula ósea sin evidencia radiográfica de metástasis

Tampoco es infrecuente (70 % de los pacientes) el comienzo de la enfermedad por metástasis a distancia en huesos (70 %), linfáticos (50 %), o en cráneo, pulmones o piel¹³.

La metodología diagnóstica pasa por la realización de exploraciones radiológicas: urografía IV, mapa óseo, aortografía abdominal, cavografía inferior y ecografía, junto a la TAC o a la RMN. Junto a ellas puede ser útil la realización de gammagrafía ósea para la detección de metástasis óseas no detectadas con la radiografía convencional.

El estudio de las suprarrenales utilizando gammagrafía con metaiodobencilguanidina marcada con iodo-131, permite, en un 60 % de los casos, la visualización del tumor primitivo o sus metástasis.

En cuanto a los estudios bioquímicos, específicamente dirigidos a la detección urinaria de metabolitos de las catecolaminas que son producidas de modo inconstante, pasarán por la realización de determinación de los ácidos vanilmandélico y/o homovanilínico, noradrenalina y dopamina. Otro marcador urinario para este tipo de tumores es la cistationina que muestra niveles altos en el 50-80 % de los casos².

Aun así, el diagnóstico definitivo se logrará después de la biopsia o la resección del tumor; será necesario llevar a cabo un estudio de extensión de la enfermedad, con el fin de determinar su estadio y valorar su tratamiento y pronóstico, a los que nos referimos en las tablas 1-4.

De esta manera, el pronóstico dependerá fundamentalmente de la edad del paciente, y el estadio en el que se encuentre la enfermedad¹⁴. Así, a menor edad y estadio el proceso tendrá un mejor pronóstico; deberá hacerse una excepción para el IV-S que se suele presentar en niños menores de un año y que tienen una supervivencia similar a la de los pacientes del grado I o II¹⁵. En cuanto al mismo punto referido a la localización de la enfermedad primaria, la más favorable de todas es la de mediastino.

Suele ser de mal pronóstico la elevación de los valores de enolasa neuroespecífica¹⁶, sin tener que considerar ésta como un marcador específico del neuroblastoma¹⁷.

TABLA 3. Clasificación TNM clínica

Estadio I	Tumor menor de 5 cm, ganglios normales. T-1; N-x; N-0; M-0
Estadio II	Tumor entre 5-10 cm, ganglios normales. T-2; N-x; N-0; M-0
Estadio III	Tumor mayor de 10 cm o con sospecha de afectación ganglionar. T-3 o N-1 o ambos; M-0
Estadio IV	Enfermedad metastásica M-1, cualquier T, excepto T-5, y cualquier N
Estadio V	Tumor multicéntrico, T-5, cualquier N, cualquier M

TABLA 4. Clasificación según criterios quirúrgicos y anatomopatológicos

Grado I	Tumor primitivo totalmente extirpado. Ausencia de restos tumorales macro y microscópicos; sin infiltración tumoral de los linfáticos regionales; ausencia de metástasis distales
Grado II	Tumor primitivo extirpado con mínimos restos tumorales macro o microscópicos y/o infiltración tumoral de los linfáticos regionales, y/o rotura intraoperatoria de la masa tumoral. Ausencia de metástasis distales
Grado III	Tumor primitivo inoperable basándose en la evaluación clínica y diagnóstico por imágenes, o tumor primitivo extirpado con grandes restos tumorales. Ausencia de metástasis distales

Por otro lado, los pacientes con neuroblastomas de células con ADN aneuploide, tienen mejor pronóstico que aquellos con contenido diploide (80-25 % de supervivencia tras tratamiento, respectivamente)¹⁸.

En cualquier caso, el 98 % de los pacientes muere a causa de su enfermedad antes de los 2 años del comienzo de su aparición, con casos de regresión espontánea del tumor, sobre todo en niños menores de 6 meses.

En cuanto al tratamiento no existe en la actualidad un tratamiento estandarizado, salvo la combinación de métodos quirúrgicos, radioterápicos y quimioterápicos, siendo el mejor de los primeros la exéresis completa (grados I y II), o la extirpación tumoral aun cuando sea parcial (grado III e incluso en el grado IV para algunos autores al disminuir el tamaño y el dolor de las metástasis óseas aun cuando sea temporalmente)¹⁹.

La radiación debe referirse al lecho tumoral y áreas linfáticas de drenaje; debe utilizarse preoperatoriamente para reducir la masa tumoral y de esta forma facilitar su exéresis, o bien como tratamiento paliativo en los casos de inoperabilidad.

En los casos de bilateralidad la terapéutica conservadora parecería la conducta más adecuada ante los riesgos de una adrenalectomía bilateral y la posibilidad de regresión espontánea del tumor⁸.

En el campo de los quimioterápicos se han mostrado eficaces vincristina y la ciclofosfamida administradas aislada o conjuntamente. En la actualidad, se está utilizando cada vez más el peptichemio²⁰.

Las líneas actuales de investigación terapéutica valoran la vía inmunológica, basándose en la posibilidad que tienen las células del neuroblastoma, *in vitro*, de generar antígenos contra los que podrían reaccionar los linfocitos del huésped²¹. En este mismo camino deben incluirse las remisiones metastásicas subcutáneas tras la administración de inyecciones locales de interferón²².

Bibliografía

- Young JL, Ries LG, Silverger E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598-602.
- Klein CE, Roberts B, Hozcemborg GJ, Glode M. Cystathionina metabolism in neuroblastoma. *Cancer* 1987; 62: 291-298.
- Jiménez Torres MJ. Neuroblastomas, aspectos clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.
- Miller RW, Fraument JF, Hill JA. Neuroblastoma: Epidemiologic approach to its origin. *Am J Dis Child* 1968; 115: 253-261.
- Bodian M. Neuroblastoma. *Ped Clin North Am* 1959; 6: 449-472.
- Backman JD. Tumores del Sistema Nervioso Simpático. En: Opitz, Schmith, eds. *Tumores de la Infancia*. Morata, Madrid, 1974; 367-387.
- Beckwith JB, Perrin EV. *In situ* neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963; 43: 1.089-1.104.
- González-Crussi F, Hsueh W. Bilateral adrenal ganglioneuroblastoma with neuromelanin. Clinical and pathological observations. *Cancer* 1988; 61: 1.159-1.166.
- Beckwith JB, Martín RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. *J Ped Surg* 1968; 3: 106-110.
- Muller RP, Schidt H, Schnepper E. Clinical symptoms and radiotherapy in case of neuroblastoma of stage III and IV. *Strahlentherapie* 1983; 159:661-668.
- Jansen-Goermans A, Engelhardt J. Diarrea refractaria al tratamiento de un niño con ganglioneuroblastoma productor de un péptido vasoactivo. *Pediatrics* 1977; 3: 513-519.
- Helson L. Compresión de la medula espinal por neuroblastoma. *Anticancer Research* 1983; 3: 317-323.
- Gross RE, Faber S, Martin LW. Neuroblastoma sympathicum: A study and report of 217 cases. *Pediatrics* 1959; 23: 1.179-1.191.
- Jereb B, Bretsky SS, Vogel R, Helson L. Age and prognosis in neuroblastoma. Review of 112 patients younger than 2 years. *Am J Pediat Hematol Oncol* 1984; 6:233-243.
- Stokes SH, Thomas PRM, Pérez CA, Vietti TJ. Stage IV-S neuroblastoma. Results with definitive therapy. *Cancer* 1984; 53:2.083-2.086.
- Beemer FA, Vlug AM. Isoenzyme pattern of enolase of childhood tumors. *Cancer* 1984; 54:293-296.
- Opedal BR, Brandtzaeg P, Kemshead J. Immunohistochemical differentiation of neuroblastoma from other small round cell neoplasm of childhood using a panel of mono and policlonal antibodies. *Histopathology* 1987; 11: 363-374.
- Storm-Mathisen I. Prognostic factors in neuroblastoma. Clinical, histopathologic and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer* 1988; 62: 818-825.
- Koop CE. Neuroblastoma: Two years survival and treatment correlations. *J Med Surg* 1968; 3: 178-179.
- De Bernardi B, Pastore G, Carli M. Effect of peptichemio in non-localized neuroblastoma. *Cancer* 1982; 50: 10-17.
- Necheles T. MER/BCG in the treatment of disseminated neuroblastoma. *Cancer* 1978; 41: 1.202-1.205.
- Berthold F, Katsch P. Intensive polychemotherapy and beta-interferon for children with metastatic neuroblastoma. *GFR-Klin Ped* 1984; 196:143-149.