



## REPORTE DE CASO

# NEUROBLASTOMA CONGÉNITO METASTÁSICO. REPORTE DE CASO

## Metastatic congenital neuroblastoma. A case report

Natalia Olaya, M.D., PhD\*, Mónica Gil, M.D.\*\*

Recibido: junio 7/07 - Revisado: septiembre 10/07 - Aceptado: noviembre 1/07

### RESUMEN

El neuroblastoma congénito es raro, pero es el tumor maligno más común en fetos y neonatos. Produce metástasis entre el 25 y el 50% de los casos. Aunque el pronóstico del neuroblastoma fetal suele ser favorable, incluso en el estadio IV, puede ocurrir muerte fetal o neonatal por hidropesía no inmune. Reportamos un caso de un feto con un neuroblastoma congénito con múltiples metástasis que murió en el útero.

**Palabras clave:** neuroblastoma, tumor congénito, mortinato.

### SUMMARY

Congenital neuroblastoma is rare, but is the most common malignant neoplasm of the foetus and the newborn. Although prognosis remains good in the newborn, in some cases it could lead to non-immune hydrops and intrauterine death. We report a case of congenital neuroblastoma accompanied by multiple metastases found at autopsy performed several days after death. Post-mortem examination revealed a cystic and haemorrhagic mass in the right adrenal and multiple tumour nodules in the lung. Hepatomegaly and placentomegaly were found.

**Key words:** neuroblastoma, congenital tumour, stillbirth.

### INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es raro, pero es el tumor maligno más común en fetos y neonatos y existen algunos reportes de casos en América Latina.<sup>1-3</sup> En el momento del diagnóstico se encuentran metástasis entre el 25 y el 50% de los casos.<sup>4</sup> Aunque el pronóstico del neuroblastoma fetal suele ser favorable, puede ocurrir muerte fetal o neonatal.<sup>5</sup> La ecografía obstétrica ha permitido diagnosticarlo *in útero* desde hace varios años, por lo cual es necesario tenerlo en cuenta en los casos de masa u organomegalia.<sup>6</sup> Reportamos un caso de un feto con un neuroblastoma metastásico estadio IV con compromiso placentario e hidropesía que murió en el útero.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Producto del primer embarazo de una joven sin antecedentes médicos importantes a quien se le practicó control prenatal rutinario en Puerto Berrío, Antioquia. A las 32 semanas de gestación calculadas por ecografía del tercer trimestre, consultó por actividad uterina y fue remitida con diagnóstico de amenaza de parto prematuro e infección. Las pruebas para descartar infección del grupo TORSch fueron negativas (**tabla 1**). Se practicó ecografía y se encontró en el feto una masa abdominal. Horas más tarde se halló feto muerto, se inició inducción y por vía vaginal se obtuvo un mortinato, cinco días después.

Mortinato de sexo masculino, con maceración generalizada, palidez e hidropesía. Las medidas antropométricas correspondieron a 36 semanas de gestación. Los valores del producto junto con

\* Patóloga. PhD en Ciencias. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: condoreduardo@yahoo.com

\*\* Residente, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

los valores normales<sup>7</sup> se describen en la **tabla 2**. Se encontraron hidrotórax y ascitis. La placenta, pálida y edematosa, pesó 53% más de lo esperado para la edad gestacional. El examen interno reveló hepatomegalia, múltiples nódulos pulmonares y una masa necrótica y hemorrágica en la glándula suprarrenal derecha. La masa midió 5 x 4 x 3 cm, estaba adherida al riñón y el agregado pesó 52 g.

**Tabla 1. Resultados de los exámenes de laboratorio clínico para el diagnóstico de TORSCH.**

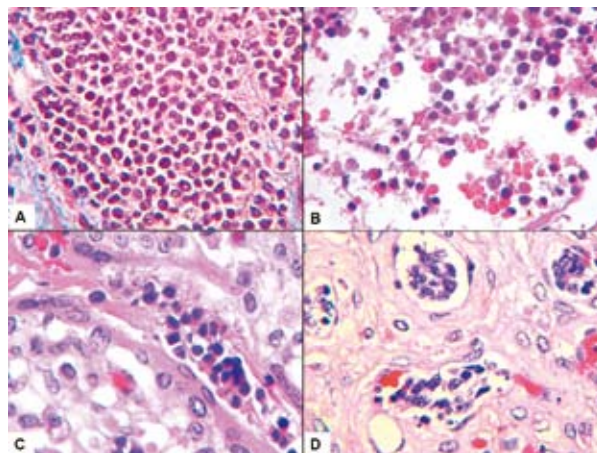
Examen	Resultado
Ig M rubéola	< 400 IU (negativo)
Ig G rubéola	167,1 UI/mL (positivo-inmunización previa)
Ig M toxoplasma	0,258 UI/mL (negativo)
Ig G toxoplasma	82 UI/mL (positivo-inmunización previa)
Ig G citomegalovirus	> 250 UI/mL (positivo-inmunización previa)
Ig M citomegalovirus	Negativa
Elisa VIH	Negativo
VDRL	No reactivo
Coombs indirecto	Negativo

**Tabla 2. Medidas antropométricas.**

Medida	Obtenida	Esperada para la semana 32
Talla	48 cm	40,5 cm
Peso	2.710 g	1.488 ± 335 g
Perímetro cefálico	30,5 cm	30,1 cm
Perímetro torácico	32 cm	26,7 cm
Perímetro abdominal	34,5 cm	27,8 cm
Longitud del pie	6 cm	6,5 cm
Longitud de la mano	5,5 cm	4,5 cm

Todos los órganos con alteraciones macroscópicas (ambas adrenales, hígado, pulmones) presentaban infiltración extensa por células pequeñas, redondas y azules en medio de un estroma fibrilar. También se observaron algunas en la médula ósea y en los capilares placentarios (**figura 1**).

Debido posiblemente a la baja antigenicidad del tejido, el estudio inmunohistoquímico tanto en la masa como en las células que infiltraban los capilares



**Figura 1.** Imágenes microscópicas de las lesiones en distintos órganos. A. Masa suprarrenal derecha: reemplazo total del órgano por sábanas de células pequeñas, redondas y azules en un fondo fibrilar, separadas por delicados septos fibrosos. B. Médula ósea: hay células de todos los linajes y escasas células de aspecto tumoral. C y D Invasión de la placenta por células tumorales intra y extracapilares. A: tricrómico 400X. B-D: H&E 400X.

placentarios fue negativo para el antígeno epitelial de membrana, enolasa neuronal específica, cromogranina, antígeno común leucocitario, vimentina y S100. Sin embargo, los hallazgos nos permiten diagnosticar con un grado de certeza razonable un neuroblastoma congénito de estroma pobre, mal diferenciado, en un estadio clínico IV.

Vale la pena mencionar la presencia de células ganglionares en el tejido rectal, lo cual nos permite pensar que no hay asociación con la enfermedad de Hirschprung. No se realizó estudio cromosómico ni búsqueda de la amplificación de N-myc, dado que los costos son elevados en nuestro medio.

La causa de muerte fue posiblemente una descompensación hemodinámica. Hubo falla del ventrículo derecho del corazón, como consecuencia de la obstrucción del drenaje venoso derecho, la cual interfirió con la circulación fetoplacentaria. Este fenómeno se originó en la infiltración masiva del hígado por las células cancerosas.

## DISCUSIÓN

Aunque las neoplasias congénitas son raras, deben tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial en casos de masa, organomegalia e

hidropesía. Además, como parte del diagnóstico diferencial de la placentomegalia deben considerarse los tumores congénitos además de la infección, la diabetes materna y la eritroblastosis fetal.<sup>1,8</sup>

Los tumores congénitos malignos más comunes son los tumores de células germinales, la leucemia congénita o síndrome mieloproliferativo transitorio, el neuroblastoma y el hepatoblastoma.<sup>9,10</sup> El neuroblastoma es la tercera neoplasia pediátrica después de la leucemia y los tumores del sistema nervioso central.<sup>11</sup> Todos ellos pertenecen al grupo de los blastomas y parecen ser defectos del desarrollo de los órganos.<sup>8,9</sup>

Los neuroblastomas se originan en el sistema nervioso simpático y se desarrollan en cualquier lugar donde este exista. Los sitios más comunes son la suprarrenal (35%), el retroperitoneo (30-35%), y el mediastino posterior (20%). La mayoría son esporádicos, pero algunos casos pueden ser familiares.<sup>12</sup> Se ha reportado asociación del neuroblastoma con la enfermedad de Hirschsprung, la enfermedad de von Recklinghausen, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y con el síndrome de Ondina.<sup>12,13</sup> Su comportamiento es agresivo, y forma parte de casi el 15% de las muertes por cáncer en la infancia; sin embargo, en ocasiones se ha detectado regresión espontánea o su maduración a lesiones benignas.<sup>11</sup>

Los sitios más comunes de metástasis por neuroblastoma son el hueso, la médula ósea, el hígado, la placenta y la piel.<sup>7,11,14</sup> En este caso, el patrón de metástasis es bastante típico. En el caso de neuroblastoma, las metástasis pulmonares y cerebrales son raras y en el caso de otros tumores el compromiso placentario es inusual.<sup>13</sup>

El neuroblastoma congénito es el tumor más común durante el primer mes de vida, siendo un 30-50% de todas las neoplasias a esta edad. Este está dividido en neuroblastoma neonatal y fetal, basado en la edad de presentación. Ambos son de buen pronóstico, pero difieren en el patrón de metástasis y el órgano de origen. El neonatal tiene en un 45% origen en la suprarrenal y un 60% tiene metástasis en el momento del diagnóstico; tiene generalmente

un pronóstico favorable. El neuroblastoma fetal es diagnosticado por ultrasonido a una edad gestacional media de 36 semanas. En el 90% es de origen en la suprarrenal, se asocia con metástasis hepática y la llamada metástasis placentaria se limita a los vasos sin comprometer el parénquima, dando origen a hidropesía fetal. En algunas ocasiones se puede producir preeclampsia debido a la secreción de catecolaminas.<sup>11,12</sup>

**Tabla 3. Sistemas de clasificación histológica del neuroblastoma.<sup>15</sup>**

SHIMADA	PGO
Neuroblastoma pobre en estroma, indiferenciado	Ganglioneuroma (100% de diferenciación estromal y celular)
Neuroblastoma pobre en estroma, diferenciado	Neuroblastoma (menos del 50% de elementos diferenciados)
Neuroblastoma rico en estroma, bien diferenciado	Ganglioneuroblastoma
Ganglioneuroma	

Los neuroblastomas han sido clasificados según dos sistemas histológicos, los cuales se han usado para establecer grupos de riesgo y pronóstico: la clasificación de Shimada y la clasificación del grupo de oncología pediátrica americano (POG)<sup>15</sup> (tabla 3).

Se han usado una variedad de marcadores para complementar el diagnóstico de neuroblastoma, los cuales también sirven como marcadores de seguimiento y pronóstico. Los más convencionales son los metabolitos urinarios de las catecolaminas ácido vanilmandélico VMA y HVA y la dopamina. Hay otros marcadores como la ferritina, la deshidrogenasa láctica o LDH, enolasa específica de neurona, GD2, entre otros. De todos ellos, solo las catecolaminas son características y están lo suficientemente estandarizadas. La ferritina y la LDH son útiles en el pronóstico, pero son poco sensibles y específicos. La enolasa específica de neurona y el GD2 séricos son específicos pero no tan sensibles y no siempre están disponibles.<sup>16</sup> Debido a la investigación continua, han aumentado los marcadores genéticos relacionados

con el pronóstico del neuroblastoma. Se han identificado anormalidades en el cariotipo; la más común es la ganancia en el brazo largo del cromosoma 17, la cual está asociada con un pronóstico adverso. La delección del cromosoma 1 ocurre en 30 a 50% de los tumores primarios y se correlaciona fuertemente con la amplificación del gen N-myc y un pobre pronóstico.<sup>17</sup>

La categorización clínica está fundamentada en el sistema de estadificación internacional para neuroblastoma (INSS) (tabla 4). Esta clasificación está basada en el comportamiento tumoral luego de la resección y el compromiso de ganglios linfáticos, sin importar la presencia de enfermedad residual microscópica.

Los protocolos de tratamiento se han designado de acuerdo con la estratificación del riesgo de la lesión (bajo, intermedio y alto) según la edad, el estadio y las características biológicas (amplificación de N-myc, ploidía e histopatología).<sup>11</sup> Se consideran de bajo riesgo los pacientes en los estadios 1, 2a o 2b sin amplificación de N-myc, los que tienen histología favorable con amplificación de N-myc, los recién nacidos estadio 2 sin importar la amplificación, como también los neonatos estadio 4S sin amplificación de N-myc, debido a sus altas tasas de regresión espontánea y supervivencia.<sup>17</sup> En el presente caso, la determinación de la amplificación de N-myc hubiese sido de utilidad; sin embargo, la sobrevida de los niños en estadio 4 es del 20 al 35%.<sup>17,18</sup>

Los pacientes de bajo riesgo tienen excelente respuesta con el tratamiento quirúrgico. Los de riesgo intermedio tienen un pronóstico excelente, con una sobrevida del 90% luego de un curso de quimioterapia con cisplatino, etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina. Para los de alto riesgo, generalmente el tratamiento consiste en inducción con quimioterapia, terapia mieloablativa a altas dosis, trasplante alogénico o autólogo de médula ósea o de células madre, cirugía y en algunos casos radiación.<sup>17</sup>

Con la aparición de los estudios ecográficos de alta resolución se diagnostican cada día más casos congénitos. Aunque por medio de una ecografía es

**Tabla 4. Sistema internacional de estadiaje de neuroblastoma (INSS, por sus siglas en inglés).**

Estadio	Descripción
1	Tumor localizado. Escisión completa, con o sin hallazgos microscópicos residuales. Ganglios linfáticos ipsilaterales negativos.
2A	Tumor unilateral localizado. Escisión macro incompleta. Ganglios linfáticos ipsilaterales negativos.
2B	Tumor unilateral localizado. Escisión completa o incompleta. Ganglios regionales e ipsilaterales positivos. Ganglios contralaterales negativos.
3	Tumor unilateral irresecable que traspasa la línea media, con o sin ganglios linfáticos comprometidos. Tumor unilateral con ganglios linfáticos contralaterales comprometidos. Tumor de la línea media con infiltración bilateral o compromiso bilateral de ganglios linfáticos.
4	Diseminación del tumor a ganglios linfáticos a distancia, hueso, médula ósea, hígado u otros órganos.
4S	Tumor primario localizado en pacientes menores de 1 año y diseminación limitada al hígado, la piel o la médula ósea.

difícil distinguir un neuroblastoma de una hemorragia suprarrenal o de alteraciones renales, debe sospecharse en el caso de un feto con una masa suprarrenal quística o sólida, de pared gruesa, acompañada o no de hepatomegalia o lesiones hepáticas.<sup>11,19</sup> Las hemorragias suprarrenales no son comunes en los fetos<sup>8</sup> y en caso de sospecha durante el embarazo, o si se encuentra hepatomegalia, placentomegalia o hidropesía fetal, debe considerarse la terminación del embarazo.<sup>19</sup>

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los niños con neuroblastoma congénito tienen un pronóstico favorable. Algunos de ellos se observan durante semanas o meses antes de instaurar medidas terapéuticas, dado que muchos de ellos desaparecen o disminuyen de tamaño con el tiempo;<sup>17</sup> el tratamiento para seguir depende de la clasificación del riesgo.

Es posible que ante el crecimiento de nuestras instituciones y la introducción de nuevos servicios, el diagnóstico de casos como este sea más frecuente,

por lo cual el conocimiento de estas entidades y su pronóstico son necesarios.

## REFERENCIAS

- Smith CR, Chan HS, deSa DJ. Placental involvement in congenital neuroblastoma. *J Clin Pathol* 1981;34:785-9.
- Palomino-Dávila VP, Carbajal-Chávez T. Neuroblastoma Congénito. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2005. Visitado 2007 may 31. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp>
- Bastián-Manso L, Agüero-Díaz A. Hidrops fetalis y neuroblastoma congénito: presentación de 1 caso. *Rev Cuba Pediatr* 1987;59:667-70.
- Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 2004;7:76-94.
- Luis AL, Martínez L, Hernández F, Sastre A, García P, Queizán A, et al. Congenital neuroblastomas. *Cir Pediatr* 2004;17:89-92.
- Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997;80:304-10.
- Kalousek DK, Baldwin VJ, Dimmick JE, Norman MG, Cimolai N, Andrews, A, et al. Embryofetal-perinatal autopsy and placental examination. En: Dimmick JE, Kalousek DK, eds. *Developmental pathology of the embryo and fetus*. Philadelphia East Washington Square: JB Lippincott Company; 1992. p. 761-99.
- Ruiz Villaespesa A, Suarez Mier MP, Lopez Ferrer P, Alvarez Baleriola I, Rodriguez Gonzalez JI. Nonimmunologic hydrops fetalis: an etiopathogenetic approach through the postmortem study of 59 patients. *Am J Med Genet* 1990;35:274-9.
- Keeling JW. Hydrops fetalis and other forms of excess fluid collection in the fetus. En: Wigglesworth JS, Singer DB, eds. *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1991. p. 429-54.
- Debich-Spicer D. Congenital tumors. En: Gilbert-Barness, Debich-Spicer D, eds. *Embryo and fetal pathology: color atlas with ultrasound correlation*. New York: Cambridge University Press; 2004. p. 546-78.
- Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005;5:116-27.
- Lonergan GJ, Schwab CM, Suárez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:911-34.
- Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:421-6.
- Sul HJ, Kang D. Congenital neuroblastoma with multiple metastases: a case report. *J Korean Med Sci* 2003;18:618-20.
- Joshi VV, Rao PV, Cantor AB, Altshuler G, Shuster JJ, Castelberry RP. Modified histologic grading of neuroblastomas by replacement of mitotic rate with mitosis karyorrhexis index. A clinicopathologic study of 223 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1996;77:1582-8.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-77.
- Henry MC, Tashjian DB, Breuer CK. Neuroblastoma update. *Curr Opin Oncol* 2005;17:19-23.
- Le Bouar G, Lassel L, Loeuillet-Olivo L, d'Herve D, Poulain P. Antenatal metastatic neuroblastoma: prognostic criteria. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:740:4.
- Deeg KH, Dachert C, Glöckel U, Langer T. The different features of congenital neuroblastomas: report about the sonographic diagnosis of three cases. *Ultraschall Med* 2007;28:313-20.

**Consideraciones éticas:** los padres aceptaron, a través de la firma de un consentimiento informado, la realización de la autopsia fetal según los protocolos del HSVP para dicho procedimiento. Se garantiza la confidencialidad de los sujetos.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.