

Neuroblastoma en el adulto. Informe de un caso

Carlos Zerrweck-López, Fernando Quijano-Orvañanos, Horacio Montañez-Ramírez,
Adrián Murillo-Zolezzi, Sergio Toledo-Valdovinos, Rafael Padilla-Longoria

Resumen

Introducción: El neuroblastoma es una neoplasia común en la infancia, pero extremadamente rara en el adulto. Se origina del sistema nervioso simpático y su localización más común es abdominal. Su estadificación y tratamiento se han estandarizado en niños y adultos, aunque el pronóstico es muy distinto debido a un comportamiento más agresivo y menor sobrevida en los segundos.

Caso clínico: Hombre de 31 años de edad evaluado por dolor abdominal inespecífico y constipación, a quien se le diagnosticó gran neuroblastoma retroperitoneal estadio III. Al no tolerar quimioterapia se realizó cirugía. Se presenta la evaluación, manejo y seguimiento, así como una revisión de la literatura.

Conclusiones: El neuroblastoma en el adulto es una enfermedad poco común que cursa con una evolución inicial insidiosa y la presentación suele ser en estadios avanzados. A diferencia del comportamiento en la infancia, en el adulto es más agresivo y con menor sobrevida a pesar de realizar el mismo tratamiento.

Palabras clave: Neuroblastoma, tumor retroperitoneal.

Summary

Background: Neuroblastoma is a common malignancy in infancy but extremely rare in adults. These tumors, commonly found in the abdomen, originate in the sympathetic nervous system. Staging and management are standardized in children and adults, although their prognosis is very different, being more aggressive and with a poorer outcome in the adult.

Clinical case: We present the case of a 31-year-old male with non-specific abdominal pain and constipation. After several studies, a stage III giant retroperitoneal neuroblastoma was diagnosed. We discuss here the evaluation, management and follow-up of the patient, as well as to present a literature review.

Conclusions: Adult neuroblastoma is an unusual disease with an insidious presentation and is usually diagnosed in advanced stages. Unlike its behavior in young patients, in the adult it is more aggressive and with a poor prognosis.

Key words: Neuroblastoma, retroperitoneal tumor.

Introducción

El neuroblastoma es una neoplasia predominantemente de la infancia, siendo el tumor sólido extracraneal más común. Alrededor de dos tercios de los casos se presentan en menores de cinco años y en mayores de 10 años es extremadamente raro, siendo menor de 10%.¹

Departamento de Cirugía General y Oncológica, The American British Cowdray Medical Center IAP, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Carlos Zerrweck-López.

Cenzontle 30, Col. Club de Golf México, Del. Tlalpan, 14620 México, D. F.

Tel.: (55) 5655 3196.

E-mail: zerrweck@yahoo.com

Recibido para publicación: 08-01-2009

Aceptado para publicación: 03-07-2009

La incidencia del neuroblastoma en el adulto (mayores de 20 años) ha ido disminuyendo, de 0.47 casos por millón al año en Estados Unidos entre 1973 y 1977, a 0.12 casos por millón al año entre 1998 y 2002.²

Son tumores derivados de células indiferenciadas provenientes de la cresta neural hacia el sistema nervioso simpático, por lo que pueden presentarse en cualquier sitio del mismo.

Existen algunos casos hereditarios en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, pero la forma más común es la esporádica.³ De igual manera se ha identificado la amplificación del oncogén N-myc, y aunque se desconoce el papel exacto que desempeña en la enfermedad y su evolución, es considerado el marcador molecular más importante en términos de pronóstico y recurrencia, ya que se encuentra amplificado hasta en 40% de los pacientes con estadios avanzados.⁴⁻⁶ Existen otros marcadores moleculares, como los receptores de factores de crecimiento nervioso (Trk A y TrkB) relacionados con mejor o peor pronóstico, respectivamente.⁷

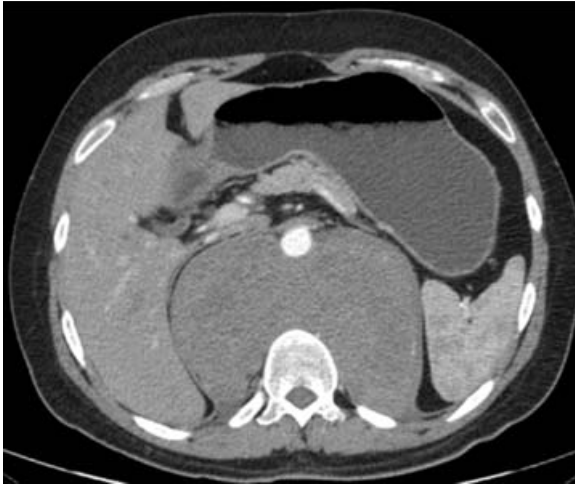


Figura 1. Por tomografía axial computarizada con contraste intravenoso se aprecia gran masa retroperitoneal que desplaza aorta anteriormente. Neuroblastoma estadio 3.

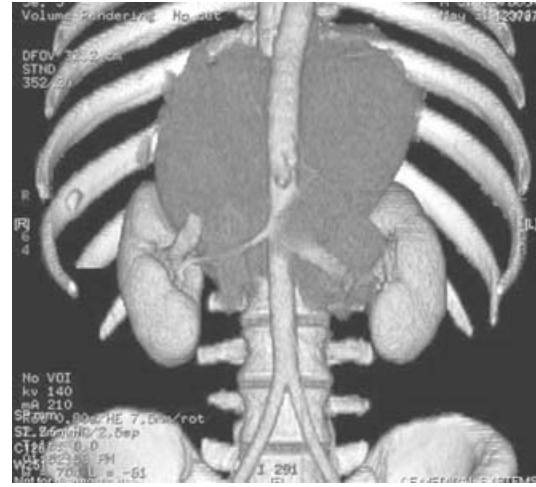


Figura 2. Reconstrucción tridimensional. Se hace evidente el involucro de ambos hilos renales.

Caso clínico

Hombre de 31 años de edad sin antecedentes de importancia, quien inició su padecimiento seis meses previos a su ingreso, con dolor abdominal inespecífico asociado a estreñimiento, por lo que fue estudiado multidisciplinariamente. Se le realizó ultrasonido abdominal en el cual se identificó masa dependiente de retroperitoneo, por lo que se complementó el estudio con una tomografía axial computarizada, que evidenció una masa retroperitoneal bilateral de 18 × 11 cm que desplazaba la aorta cefálicamente y ambos hilos renales, sin invasión ni actividad en otros órganos o ganglios (figuras 1 y 2). Se realizó biopsia guiada por tomografía axial computarizada.

Los informes de patología e inmunohistoquímica indicaron escaso estroma schwanniano con PS100 positivo, marcadores para sinaptofisina y neurofilamentos positivos, y Ki67 en menos de 1%; el diagnóstico fue neuroblastoma en diferenciación.

Por extensión del tumor hacia ambos lados de la columna vertebral se clasificó como estadio III conforme el Sistema Internacional para la Estadificación del Neuroblastoma (INSS), no siendo considerado candidato óptimo para resección, por lo que se inició quimioterapia, la cual no fue tolerada.

Se decidió resección del tumor por abordaje toracoabdominal (figuras 3 y 4). No se identificó enfermedad metastásica ni ganglionar. El paciente fue dado de alta 12 días después en adecuado estado general. Una tomografía computarizada de control seis meses después del egreso demostró ausencia de actividad tumoral regional o a distancia.



Figura 3. Abordaje toracoabdominal izquierdo. Se identifica parte del lecho quirúrgico con la disección del plano aorto-vertebral. Fue necesaria la sección diafragmática.

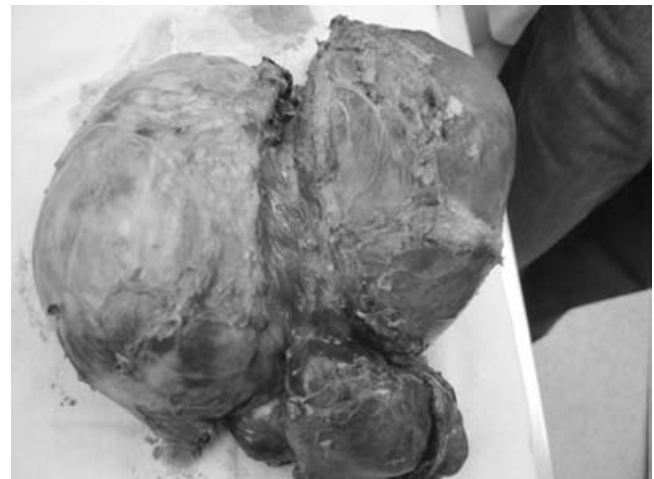


Figura 4. Neuroblastoma resecado. Nótese la impresión de la aorta y arterias renales en la cara anterior del tumor.

Discusión

El neuroblastoma es extremadamente inusual en pacientes no pediátricos y tiene como localización la médula adrenal (más común en la infancia), pelvis (5 %), mediastino (14 %) y el retroperitoneo (como sucedió en nuestro paciente), siendo ésta la localización más frecuente en adultos (65 %).⁸

La presentación en los adultos es muy parecida a la de población pediátrica, sin embargo, el involucro a médula ósea es poco común y existe mayor enfermedad metastásica a sitios poco frecuentes como pulmón y sistema nervioso central.⁹ Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y estadio de la enfermedad, siendo más común la presentación como una masa abdominal palpable y síntomas asociados a efecto de masa. Setenta por ciento llega a tener enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, por lo que pueden existir manifestaciones relacionadas con ello como fiebre, dolor óseo, pancitopenia, alteraciones en sistema nervioso central, entre otras. En nuestro caso, la etapificación pre y perioperatoria no evidenció enfermedad metastásica.¹⁰ En los pacientes con niveles altos de catecolaminas puede existir hipertensión, palpitaciones, sudoración, cefalea y malestar general; sintomatología no presente en el paciente descrito.

Las bases para la evaluación y el tratamiento son determinar la extensión tumoral y la obtención de tejido. Para el diagnóstico existen criterios establecidos conforme los siguientes:¹¹

1. Diagnóstico inequívoco histopatológico.
2. Combinación de aspirado de médula ósea con células tumorales y elevación de catecolaminas séricas (dopamina/norepinefrina) o sus metabolitos urinarios (ácido vanililmandélico u homovanílico).

Hasta 5 % de los casos se presenta como hallazgo radiológico. El estudio de mayor utilidad es la tomografía axial computarizada, donde por lo general se identifica una masa de predominio retroperitoneal o pélvico, heterogénea, de bordes irregulares, sin calcificaciones y en ocasiones con componente quístico, que vuelve más evidente su heterogeneidad con la aplicación de

Cuadro I. Sistema Internacional para la Estadificación del Neuroblastoma (INSS)¹¹

Estadio	Definición
1	Localizado/escisión completa
2A	Localizado/escisión incompleta
2B	Escisión o no/ganglios ipsolaterales
3	Irreseccable (bilateral) o ganglio contralateral
4	Diseminación a distancia

Clasificación basada en la localización, extensión o reseccabilidad del tumor. El estadio 3 en nuestro caso fue determinado por la extensión tumoral hacia ambos lados de la línea media y no por la irreseccabilidad.

medio de contraste.¹² Aunque en nuestro paciente no existía, hasta 35 % de los pacientes tiene afección ganglionar al momento del diagnóstico, por lo que la tomografía axial computarizada es de gran ayuda para la correcta estadificación, así como para valorar el involucro de otros órganos o estructuras. También son de utilidad la resonancia magnética y el rastreo con meta-yodo-benzil-guanidina (MIBG). En la actualidad, el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) es importante para evaluar enfermedad metastásica, y con ello reestadificar la enfermedad.⁸

Para la estadificación y valoración pronóstica, el Sistema Internacional para la Estadificación del Neuroblastoma (INSS) clasificó al neuroblastoma en cuatro etapas dependiendo de la localización del tumor, márgenes quirúrgicos e invasión a otras estructuras (cuadro I).^{11,13} Al encontrar en nuestro paciente extensión hacia ambos lados de la columna vertebral, el tumor fue considerado etapa 3.

En 1999, Shimada determinó el pronóstico de los pacientes en favorable y no favorable, según las características histopatológicas de los neuroblastomas. Debido a la escasa cantidad de estroma, el grado de diferenciación, el bajo índice de mitosis-cariorrexis y la edad, nuestro paciente tuvo un pronóstico favorable (cuadro II).¹⁴

Cuadro II. Clasificación de Shimada y colaboradores¹⁴

Pronóstico	Características histopatológicas	Edad (años)
Favorable	Estroma abundante, patrón no nodular	Cualquiera
	Estroma pobre, diferenciado, MKI < 100	1.5-5
	Estroma pobre, MKI < 200	< 1.5
Desfavorable	Estroma abundante, patrón nodular	Cualquiera
	Estroma pobre	> 5
	Estroma pobre, indiferenciado	1.5-5
	Estroma pobre, diferenciado, MKI > 100	< 1.5

Clasificación con base en las características histopatológicas y la edad. MKI = índice mitosis-cariorrexis.

Cuadro III. Clasificación de grupos de riesgo¹⁵

Grupo de riesgo	INSS	Edad (años)	Gen N-myc	ADN índice	Histopatología Shimada
Bajo	1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
	2A, 2B	< 1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
	2A, 2B	≥ 1	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	2A, 2B	≥ 1	Amplificado	Cualquiera	Favorable
	4S	< 1	No amplificado	> 1.0	Favorable
Intermedio	3	< 1	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	3	≥ 1	No amplificado	Cualquiera	Favorable
	4	< 1	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	4S	< 1	No amplificado	1.0	Favorable
	4S	< 1	No amplificado	Cualquiera	Desfavorable
Alto	2A, 2B	≥ 1	Amplificado	Cualquiera	Desfavorable
	3	< 1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	3	≥ 1	No amplificado	Cualquiera	Desfavorable
	3	≥ 1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	4	< 1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera
	4	≥ 1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
	4S	< 1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera

La clasificación de grupos de riesgo se basa primero en el estadiación obtenida según la INSS, el pronóstico dado por la clasificación de Shimada, y se suman las características genéticas del tumor.

Posteriormente se integraron las dos clasificaciones mencionadas y se estructuró la Clasificación de Grupos de Riesgo, que agrupa a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, según las variables descritas en el cuadro III. La etapa 3 de la INSS y el pronóstico favorable según la clasificación de Shimada, aunados a las características genéticas del tumor, llevó a situar a nuestro paciente en el grupo de riesgo intermedio. Esta clasificación norma la conducta a seguir en el tratamiento tanto en niños como adultos.¹⁵

La base del tratamiento es la resección R0 del tumor, la cual tiene impacto directo en la sobrevida. En pacientes con riesgo bajo (estadios I y II) hay una sobrevida de 90 % a cinco años cuando se logra una resección R0 y ganglios afectados; el problema encontrado con mayor frecuencia es la irreseccabilidad debido al gran tamaño del tumor y su localización respecto a otras estructuras.¹⁶ En pacientes con riesgo intermedio y alto (estadios III-IV), como el nuestro, se combina cirugía con quimioterapia, y en algunos casos radioterapia. La terapia neoadyuvante ha demostrado una eficacia de reseccabilidad posquimioterapia de hasta 80 %, sobre todo en pacientes mayores de un año; la principal desventaja es que hasta dos tercios de los pacientes no completan el tratamiento debido a complicaciones relacionadas con los fármacos, situación determinante en el nuestro.

El pronóstico se basa en la edad de presentación, estadio de la enfermedad y la biología molecular y características citogenéticas tumorales. El mejor pronóstico es para los pacientes menores de un año (sobrevida de 84.6 % a cinco años).

Aunque en las últimas décadas se ha incrementado la sobrevida en pacientes de uno a cuatro años de edad (de 35 % a cinco años en la década de 1980 a 55 % en la actualidad), la sobrevida en el adulto continúa siendo menor, con 45.9 % a tres años y 36.3 % a cinco años.² La mayoría de los pacientes cursa con un periodo largo de recurrencias o enfermedad crónica, desde el diagnóstico hasta la muerte, por ello, aunque se haya otorgado un riesgo intermedio el pronóstico debido a la edad es poco favorable a largo plazo.

Conclusiones

El neuroblastoma en el adulto es una neoplasia poco frecuente que conlleva una evolución insidiosa; por lo general es diagnosticado en estadios avanzados y a pesar de ser tratado de la misma manera que en la población pediátrica, su comportamiento es más agresivo y con peor pronóstico.

Referencias

1. Woods WG, Gao R, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002;340:1041-1046.
2. Esiashvili N, Goodman M, Ward K, Marcus RB, Johnstone PA. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatr Blood Cancer* 2006;49:41-46.

3. Knudson AG, Strong LC. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 1972;24:514-532.
4. Valent A, Le Roux G, Barrois M, Terrier-Lacombe MJ, Valteau-Couanet D, Leon B, et al. MCYN gene overrepresentation detected in primary neuroblastoma tumour cells without amplification. *J Pathol* 2002;198:495-501.
5. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-1116.
6. Schwab M. Amplified MYCN in human neuroblastoma: paradigm for the translation of molecular genetics to clinical oncology. *Ann NY Acad Sci* 2002;963:63-73.
7. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brodeur GM. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993;328:847-854.
8. Lee KL, Ma JF, Shortliffe LD. Neuroblastoma: management, recurrence, and follow up. *Urol Clin North Am* 2003;30:881-890.
9. Conte M, Parodi S, De Bernardi B, Milanaccio C, Mazzocco K, Angelini P, et al. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience. *Cancer* 2006;106:1409-1417.
10. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am* 2000;27:383-392.
11. 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;11:1466-1477.
12. Tateishi U, Hasegawa T, Makimoto A, Moriyama N. Adult neuroblastoma: radiologic and clinicopathologic features. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:321-326.
13. Ikeda H, Iehara T, Tsuchida Y, Kaneko M, Hata J, Naito H, et al. Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer* 2002;86:1110-1116.
14. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999;86:364-372.
15. Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Curr Opin Oncol* 1998;10:43-51.
16. Pérez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, et al. Biologic variables in the outcome of stage I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:18-26.