



TEMA 1 -2019:

Síndrome de Compresión Medular secundario a Neuroblastomas en el Paciente Pediátrico

Recibido: 07/01/2018

Aceptado: 21/04/2018

¹ Jose Mario Hernández

² Yessika Gamboa

¹ Médico General, Trabajador independiente. Costa Rica Correspondencia: josemariohernandezvargas@gmail.com

² Especialista en Oncología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños, Costa Rica. Correspondencia: aygamboac@yahoo.com.mx

Resumen

El síndrome de compresión medular se encuentra entre una de las emergencias oncológicas más frecuentes a las que se enfrentan los médicos en el abordaje clínico del paciente con cáncer y que cursa con déficits neurológicos agudos. Alrededor de dicha entidad clínica se ha instaurado un debate respecto al abordaje terapéutico más apropiado. No obstante, estudios retrospectivos no han logrado establecer un protocolo claro de tratamiento y las distintas técnicas terapéuticas no han mostrado diferencias significativas en el pronóstico a corto y largo plazo.

Abstract

Spinal cord compression syndrome is one of the most frequent oncologic emergencies that physicians face in the clinical approach of the patient with cancer that curses with acute neurological deficit. Around this clinical entity has been established a debate about the more appropriate therapeutic approach; however retrospective studies have failed to established a clear protocol of treatment and the different therapeutic techniques haven't shown any significant differences in prognosis in short and long term.

Palabras clave

Síndrome de compresión medular, cáncer, neuroblastoma, paciente pediátrico.

Key words

Spinal cord compression syndrome, cancer, neuroblastoma, pediatric patient.

Introducción

Los neuroblastomas son el tumor por antonomasia de la edad pediátrica, de ellos el 90% se describen antes de los 5 años ⁽¹⁾. A nivel internacional se reporta como el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia y el cuarto en frecuencia si se toma en cuenta tumores no sólidos (leucemia) e intracraneales ^(2,3). Los mismos se desarrollan a partir del eje simpatoadrenal y presentan diseminación tanto linfática como hematógena. La mayoría de los neuroblastomas son esporádicos, no obstante se han descrito factores genéticos asociados (ALK, Phox2B, entre otros) ⁽⁴⁾. Del mismo modo en el abordaje clínico se han descrito factores biológicos relacionados con el pronóstico. El caso más conocido es la amplificación del N-MYC, que funciona como un regulador de la transcripción. ^(5, 6, 7, 8, 9)

El síndrome de compresión medular (SCM) engloba todas aquellas manifestaciones neurológicas que puede llegar a presentar un niño con un tumor primario paraespinal, tal es el caso muchos neuroblastomas ⁽¹⁰⁾. Esto se da mediante la invasión del tumor a través del foramen medular que en consecuencia puede desplazar, atrapar o invadir la médula espinal o las raíces nerviosas que salen de esta ⁽¹¹⁾.

El diagnóstico temprano y oportuno del SCM cobra importancia debido a que este es considerado una emergencia oncológica, debido a su potencial de causar un daño neurológico irreversible e incluso comprometer la vida. Del mismo modo en el abordaje del paciente con neuroblastoma que se presenta con un SCM es importante delimitar el comportamiento biológico del tumor, pues como se verá, en muchos casos el pronóstico se encuentra estrechamente relacionado a esto. ⁽¹²⁾

Dentro de la etiología del SCM en la edad pediátrica, la más común es el neuroblastoma. Otras causas pueden ser: Sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilms, sarcomas óseos, etc. ⁽¹⁰⁾. El neuroblastoma dentro de su localización primaria suele encontrarse a nivel retroperitoneal, sin embargo puede ser encontrado desde el cuello hasta la región pélvica siguiendo la cadena ganglionar simpática ⁽¹³⁾.

Fisiopatología

Las células tumorales pueden diseminarse por distintas vías. Los neuroblastomas lo más común es la invasión a través del foramen vertebral.

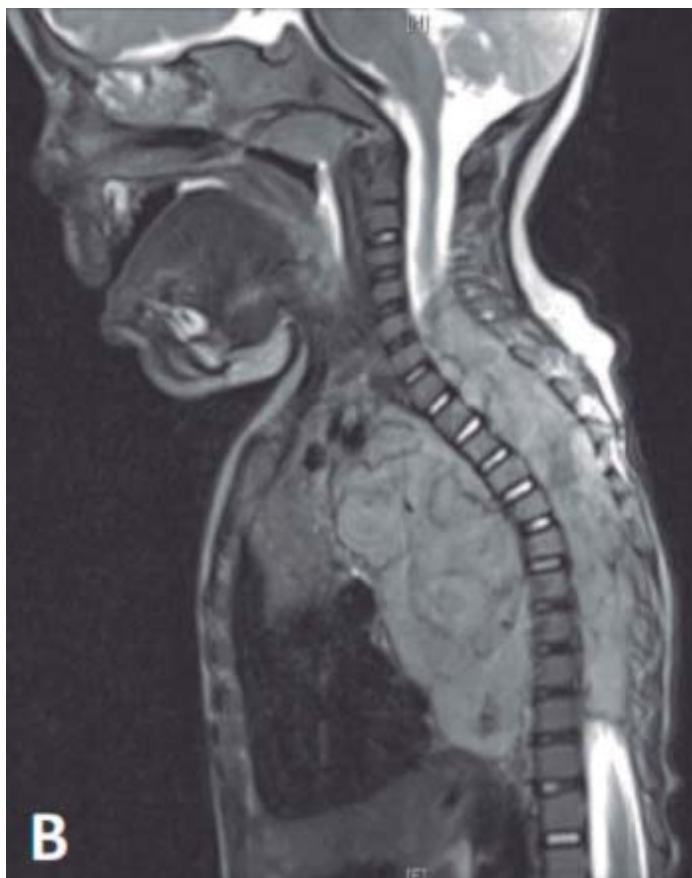
En otras ocasiones la invasión se da desde el tumor primario hacia la columna vertebral, por vía hematógena o por contigüidad. En estas circunstancias lo que sucede es un crecimiento del tumor que genera desplazamiento del saco dural, esto lleva a compresión debido al crecimiento tumoral, colapso del cuerpo vertebral y demás mecanismos de invasión, fragmentos de hueso puedan entrar al espacio epidural. La invasión también se puede producir por metástasis intramedular o por invasión de masas que se encuentran en tejidos blandos que llegan al canal medular por los agujeros de conjunción. ^(10,11).

Todo lo anterior produce una estasis sanguínea por disminución del flujo, tanto venoso como arterial. Uno de los principales afectados es el plexo venoso epidural, ya que sufre estenosis y obstrucción, que genera daño neurológico. Además se da una hipertensión venosa, generando edema vasogénico a nivel de la sustancia blanca, que se continúa con una disminución aún mayor del flujo de las arteriolas de la sustancia blanca produciendo isquemia o infarto en la médula espinal y un mayor daño neural ^(10,11). En el edema vasogénico a nivel de la sustancia blanca, también intervienen citoquinas, neurotransmisores y mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento vascular de endotelio (VEGF) y la prostaglandina E2, que ayudan a perpetuar el edema. Al final, debido a la isquemia producida, se genera edema citotóxico y la consecuente muerte neuronal ^(10, 14)

Abordaje Clínico

Los tumores intraespinales en la edad pediátrica son un grupo heterogéneo en términos de localización e histología. Los tumores extradurales conforman aproximadamente un 50% de ellos. Los más comunes son los neuroblastomas, e invaden la médula en un 5-15% de los casos. La descompresión temprana de la médula es lo más importante en estos pacientes, pues se trata de una emergencia oncológica ^(15,16)

Los pacientes con SCM son sintomáticos en un 50-65% de los casos, sin embargo aquellos que debutan con un SCM sintomático son el 5% de los casos. ⁽¹²⁾ El tratamiento SCM en pediatría aún es discutido a través del mundo. Se proponen diferentes técnicas quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia y el uso de esteroides, no obstante todas poseen ventajas y potenciales efectos adversos. ⁽¹⁷⁾



■ **Fig. 1.** Neuroblastoma con extensión torácica en varios niveles RMN T2 ⁽¹²⁾

El SCM sintomático se define como la presencia de paraplejía o incapacidad motora funcional de las extremidades, dolor neuropático (56%), disfunción del vaciamiento vesical (44%), pérdida del manejo de esfínteres o sensibilidad cutánea, constipación (34%). El signo más temprano en este grupo es el déficit motor de miembros inferiores (81,1%) y la disminución de la sensibilidad cutánea en miembros inferiores (58%). ^(18, 19, 20, 21)

En un estudio a gran escala realizado en el 2010, se evaluó aproximadamente a 523 pacientes con tumores neuroblásticos, de los cuales 86 desarrollaron algún tipo de complicación neurológica. La más común de estas fue la compresión medular, que se presentó en 49 (9,4%) de los pacientes; de este grupo, 13, 9 y 22 desarrollaron complicaciones leves, moderadas y severas respectivamente. Los síntomas más frecuentes fueron pérdida del control de esfínteres (52,3%) y pérdidas sensitivas (43,2%) ^(17,22). El promedio de edad de los pacientes rondó los 3,3 años en este estudio, pero el 63% eran menores de 18 meses y la distribución por género masculino:femenino fue 1,6:1. El periodo de latencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico

fue de 60 días. Al hacer la distribución por edad, se notó cómo los niños menores de 18 meses tuvieron una duración de los síntomas más corta que el grupo de niños mayores. ⁽¹⁷⁾

La presentación clínica antes descrita, es sin embargo, solo una pequeña parte de la muy amplia gama que existe. Trahair et al en una serie de reporte de casos informan sobre un caso de un niño que se presenta por una masa bilobulada en la región paraespinal torácica asociada a cambios en el hábito intestinal, así mismo la presentación puede ser tan atípica como un simple cambio en la postura de los miembros inferiores. (Figura 1) ^(12,23)

Tratamiento

Las guías para el manejo del SCM hacen énfasis en que el abordaje de estos pacientes se debe hacer mediante un equipo multidisciplinario donde se incluya oncología pediátrica, neurocirugía, ortopedia, radiología y patología. Es vital el tratamiento de inicio temprano, pues se ha demostrado que el porcentaje de recuperación neurológica total aumenta cuando el curso de la enfermedad es menor de 4 semanas. ^(16,24)

La quimioterapia de emergencia que se debe usar será un esquema de bajo riesgo. No obstante el tratamiento subsiguiente deberá modificarse con base en el comportamiento genético, biológico y patológico de la enfermedad. La descompresión quirúrgica, se recomienda en aquellos casos que se presentan con parálisis severa, o rápida progresión de síntomas. Del mismo modo la cirugía a mostrado ser ventajosa respecto a la quimioterapia para aquellos tumores maduros con poca respuesta quimioterapéutica. ^(24, 25, 26)

Aquellos pacientes que se presentan con invasión medular, pero asintomáticos, no se considerarán una emergencia y por lo tanto el tratamiento quirúrgico inicial se puede diferir. En estos casos el tratamiento de elección será la quimioterapia con base en la estratificación de riesgo de la enfermedad. ⁽²⁴⁾

Burca *et al* en el 2010 no reportaron diferencias en cuanto a la mejoría de los síntomas en pacientes tratados con radioterapia, laminectomía o quimioterapia. Sin embargo sí se reportaron secuelas tardías importantes con la laminectomía y la radioterapia, de modo que esta última en la actualidad se usa rara vez, desde el advenimiento de la quimioterapia como tratamiento inicial.

De modo que se sostiene la idea de que el diagnóstico temprano, así como un abordaje adecuado es crítico para impedir las secuelas a largo plazo en estos pacientes ^(17,27). El promedio de supervivencia a 5 años no fue estadísticamente significativo al compararse con el resto de pacientes con neuroblastomas, y fue de 44%. Sin embargo, el pronóstico arrojó datos importantes, donde sólo el 53,1% no presentó ningún tipo de déficit motor o sensitivo, mientras que un 24,5% experimentó secuelas a largo plazo, un 16,3% cursó con vejiga neurogénica y escoliosis se encontró en un 12,2% ⁽¹⁷⁾

El protocolo NB90-NB2004 para neuroblastomas recomienda iniciar el tratamiento del síndrome de compresión medular con neurocirugía, quimioterapia o radioterapia (2400 cGy en el manejo inicial). Además, se recomienda administrar dexametasona concomitante en una dosis de 0,15 mg/kg, siempre y cuando se haya excluido la presencia de linfomas mediante marcadores tumorales, estudios de imágenes y evaluación de la médula ósea ^(18,28)

En un estudio alemán describe como un 4,7% de los pacientes con SCM sintomático, y de manera interesante se observó que eran los más jóvenes del estudio con una media de edad de 9 meses. También se vio que los pacientes con síntomas presentaban una histología más favorable ⁽¹⁸⁾. De los 99 pacientes incluidos 52 fueron a cirugía de emergencia y 47 recibieron quimioterapia neoadyuvante. Entre los que fueron a cirugía, 21 fueron a laminectomía y 31 a laminotomía sin encontrar diferencias entre ambas técnicas con respecto a evolución de los síntomas. Sólo en 18 pacientes se logró una resección total del tumor. ^(18,29). De los 47 pacientes que tuvieron quimioterapia como primera línea, 24 se expusieron a un protocolo intensivo basado en cisplatino, etopósido y vindesina; 1 paciente recibió dacarbazina, doxorubicina, ifosfamida y vincristina. Los niños restantes fueron tratados con un esquema menos agresivo basado en ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina. Después del tratamiento con quimioterapia, 30 pacientes obtuvieron una mejoría en sus síntomas, alcanzando un 64% muy similar al 69% logrado con cirugía, esta leve ventaja no fue estadísticamente significativa. Los glucocorticoides por su parte sí mostraron una diferencia significativa donde el grupo sin dexametasona alcanzó un 62% de mejoría, mientras quienes si los usaron llegaron a un 88% ^(14,18)

Se propone por tanto que aquellos con bajo riesgo pueden ser sometidos a cirugía, mientras que los de riesgo moderado o alto se beneficiarían más de quimioterapia como paso inicial, sin embargo ésta es sólo una hipótesis alternativa que tendrá que ser probada en futuros estudios. ^(18, 30, 31, 32, 33, 34)

Pronóstico

El pronóstico en este tipo de tumores suele ser individualizado, ya que hay que tomar en cuenta los factores propios de la persona, así como las características específicas del tumor. ⁽¹⁰⁾ A nivel neurológico, el pronóstico va a depender del estado específico en el que se encuentre el paciente al momento de hacer la intervención, así como del tiempo que lleve presentando la compresión medular. Es peor cuando el paciente presenta parálisis, disfunción autonómica y pérdida del control de esfínteres. La intervención oportuna es de gran importancia ya que las posibilidades de recuperación disminuyen cuando han pasado más de 24 horas desde el fenómeno compresivo hasta que se da la intervención terapéutica ⁽³⁵⁾.

Estudios recientes han mostrado tasas de efectos adversos a largo plazo severamente altas que oscilan entre un 60 y un 75% de los pacientes. ⁽¹²⁾. Dentro de estos efectos a largo plazo, se debe considerar que no todos estarán estrechamente relacionados a la enfermedad, sino en gran parte tendrán que ver con el tratamiento. Se ha visto que los más frecuentes son déficit motor, espasticidad, cifoescoliosis, disfunción vesical, constipación, déficit sensitivo, falla para progresar y dolor neuropático. ⁽²⁴⁾

Bibliografía

1. Davidoff, A. Neuroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2012; 21: 2-16.
2. Balaguer, J; Castel, V. Neuroblastoma. *An Pediatr Contin*. 2008;6:276-83.
3. Posakowski, M; Cannone, D. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am*. 2014; 1: 1-22.
4. Tomonolis, J; Agarwal, S; Shohet, J. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cella n Tissue Research*. 2017; 1: 1-18.
5. Matthay, K; Maris, J; Schleiermacher, G; Nakagawara, A; Mackall, C; Diller, L; Weiss, W. Neuroblastoma. *Nature Reviews, Disease Primers*. 2016; 2: 1-21.
6. Fisher, J; Tweddle, D. Neonatal Neuroblastoma. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 17: 207-215.
7. Maris, J; Hogarty, M; Bagatelli, R; Cohn, S. Neuroblastoma. *Lancet Seminars*. 2007; 369: 2106-2120.
8. Marshall, G; Carter, D; Cheung, B; Liu, T; Mateos, M; Meyerowitz, J; Weiss, W. The prenatal origins of cancer. *Nature: Perspectives*. 2014; 17: 277-289.
9. Olsen, R; Otero, J; García, L; Wallace, K; Finkelstein, D; Reh, J; Yin, Z; Wang, Y; Freeman, K. MYCN induces neuroblastoma in primary neural crest cells. *Nature: Oncogene*. 2017; 1: 1-8.
10. Bautista, M; Medina, E. Síndrome de compresión medular por cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2011; 10: 295-302.
11. Hernández, J; Fuentes, Z. Síndrome de compresión medular en el paciente con patologías oncológicas. *CCM Holguín*. 2015; 19: 85-97.
12. Trahair, T; Sorrentino, S; Russell, S; Sampaio, H; Selek, L; Plantaz, D; et al Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 188: 294-298.
13. Sharp, S; Gelfand, M; Shulkin, B. Pediatrics: Diagnosis of Neuroblastoma. *Semi Nucl Med*. 2011; 41: 345-353.
14. Sanz, M; Molinero, E. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la compresión medular en el paciente oncológico. *Protocolos de práctica asistencial*. 2013; 11 (27): 1681-1685.
15. Poretti, A; Grotzer, M. Neuroblastoma with spinal cord compression: is there an emergency treatment of choice? *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012; 54: 297.
16. Fawzy, M; El-Beltagy, M; Shafei, M; Saad, M; Kinaai, N; Refaat, A; Azmy, S. Intraspinal Neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncology Letters*. 2015; 9: 907-911.
17. Burca, G; Tezer, M; Buyukpamukcu, M; Akyuz, C; Yalcin, B; Varan, A. Neurological complications of neuroblastic tumors: experience of a single center. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26: 359-365.
18. Simon, T; Niemann, A; Hero, B; Henze, G; Suttrop, M; Schilling, F; Berthold, F. Short and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012; 54: 347-352.
19. Faith, N; Colen, M; Pittsburgh, P. Oncologic Emergencies; Superior Vena Cava Syndrome, Tumor Lysis Syndrome and Spinal Cord Compression. *Journal of Emergency Nursing*. 2008; 34: 535-537.
20. Savage, P; Sharkey, R; Kua, T; Schofield, L; Richardson, D; Panchmatia, N; Williams, N; Falconer, N; Power, D; Arnold, F; Ulbricht, C. Malignant spinal cord compression; NICE guidance improvements and challenge. *Q J Med*. 2014; 107: 277-282.
21. Duhem, V; Vinchou, M; Defachelles, A; Cotten, A; Dhellemmes, P. Mature neuroblastic tumors with spinal cord compression: report of five pediatric cases. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22: 500-505.
22. Thompson, D. Acute myelopathy: tumoral or traumatic spinal cord compression. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013; 103: 993-997.
23. Rezaimehr, Y; Bhargava, R. Neuroblastoma Presenting as Persistent Postprandial Emesis in a Neonate. *Pediatric Emergency Care*. 2013; 29: 1273-1275.
24. Kraal, K; Blom, T; van Noesel, M; Kremer, L; Caron, H; Tytgat, G; van der Pal, H. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64:1-12.
25. Csanady, M; Vass, G; Bartyik, K; Majoros, V; Rovó, L. Multidisciplinary management of cervical neuroblastoma in infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014; 78: 2103-2016.

26. Gigliotti, A; De Ioris, M; De Grandis, E; Podda, M; Cellini, M; Sorrentino, S; De Bernardi, B; Paladini, D; Gandolfo, C. Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 1: 1-9.
27. Nazmy, M; Khafaga, Y. Clinical experience in pediatric neuroblastoma intensity modulated radiotherapy. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012; 24: 185-189.
28. Ducassou, A; Gambart, M; Munzer, C; Padovani, L; Carrie, C; Haas, D; Bernier, V; Demour, C. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma. *Springer*. 2015; 1: 1-9.
29. Yiin, J; Chang, C; Jan, Y; Wang, Y. Treatment of neuroblastoma with intraspinal extensions. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2003; 10: 579-583.
30. Poretti, A; Zehnder D; Boltshauser, E; Grotzer, M. Long-term complications and quality of life in children with intraspinal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 844-848.
31. Pi, J; Kang, Y; Smith, M; Earl, M; Norigian, Z; McBride, A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2015; 1: 1-14.
32. Song, Q; Meng, H; Liang, Z; Zhu, X; Li, L; Chen, L; Zhou, Z. Comparison of Short Course Radiotherapy Versus Long Course Radiotherapy for Treatment of Metastatic Spinal Cord Compression. *Medicine*. 2015; 94: 2014-2022.
33. Park, J; Bagatell, R; Hogarty, M. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 1: 1-9.
34. Pinto, N; Applebaum, M; Volchenbom, S; Matthay, K; London, W; Ambros, P; Nakagawara, A; Berthold, F; Schleiermacher, G; Park, J; Valteau, D; Pearson, A; Cohn, P. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 1: 1-11.
35. Cereceda, L. Emergencias oncológicas. *Rev. Med. Clin. CONDES*. 2011; 22: 665-67

Declaración de Conflictos de Interés

Los autores declaran la inexistencia de cualquier conflicto de interés para la presente revisión.