

Neuroblastomas congénitos*

A.L. Luis¹, L. Martínez¹, F. Hernández¹, A. Sastre², P. García², A. Queizán¹, J.A. Tovar¹

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid.

RESUMEN: Introducción. Consideramos congénitos los neuroblastomas (NB) que se detectan durante el embarazo o a las pocas horas de vida. Debido al uso frecuente de la ecografía perinatal, la incidencia de neuroblastoma congénito (NBC) se ha incrementado en los últimos años. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de NBC con el fin de buscar patrones clínicos diferentes de los demás NB.

Material y métodos. Revisamos los casos de NBC tratados en nuestro Hospital durante el período 1990-2002 analizando el modo de diagnóstico, localización, estadio del tumor (INSS), amplificación de N-myc, tipo de tratamiento aplicado y evolución.

Resultados. De los 107 tumores neurales tratados en este periodo (89 neuroblastomas y 18 ganglioneuromas) 9 fueron NBC (7 niñas y 2 niños). En 2 pacientes se hizo diagnóstico prenatal y 6 tumores fueron detectados en la exploración neonatal rutinaria o como hallazgos casuales en exploraciones realizadas por otros motivos en el período neonatal inmediato. Seis eran abdominales, uno toracoabdominal y uno abdomino-pélvico en reloj de arena con afectación intra-raquídea. Tres tumores se clasificaron como estadio 1, 1 como estadio 2, 1 estadio 3, 1 estadio 4 y 2 estadio 4s. En ningún caso se encontró amplificación del oncogén N-myc y la mayoría tenían histología desfavorable. Sólo 2 tumores eran secretores. Todos los tumores fueron operados, asociando quimioterapia preoperatoria en 2; la resección fue completa en 7 de los 8 pacientes. La paciente que presentó clínica neurológica al nacimiento no mejoró de ésta tras la extirpación del tumor. Todos sobreviven después de un seguimiento de 60±53 meses.

Conclusiones. El pronóstico en este grupo de NB es mejor de lo esperable por su localización abdominal al tratarse de tumores con factores pronósticos favorables. Al contrario que en otros NB en reloj de arena, la afectación neurológica al nacimiento en estos casos suele ser irreversible.

PALABRAS CLAVE: Neuroblastoma; Congénito; Diagnóstico prenatal.

CONGENITAL NEUROBLASTOMAS

ABSTRACT: Background. We consider congenital neuroblastomas (CN) those detected in pregnancy or at the very first hours of life. Due to pe-

Correspondencia: Dra. Ana L. Luis Huertas, Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

*Trabajo presentado en el XLII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Valencia 28-31 Mayo 2003.

Recibido: Mayo 2003

Aceptado: Junio 2003

rinatal sonography, its incidence has increased in the last years. We present herein our experience in the treatment of this condition and we try to find out any different clinical pattern from those neuroblastomas diagnosed later in life.

Methods. We review the CN treated in our hospital from 1990 to 2003, analyzing diagnosis, localization, tumor staging, N-myc amplification, treatment and evolution.

Results. Among the 107 neural tumors managed during this period (89 neuroblastomas, 18 ganglioneuromas), 8 were congenital neuroblastomas (7 girls, 1 boy). Two patients had prenatal diagnosis and 6 tumours were detected in routine exploration or casual findings upon neonatal examination. Six were abdominal, 1 thoracoabdominal and 1 abdominopelvic with dumbbell invasion. Three tumours were classified like stage 1, 1 stage 2, 1 stage 3, 1 stage 4 and 2 stage 4s. Although most of them had unfavorable histology, we didn't find N-myc amplification in any tumor. All patients were operated upon, with preoperative chemotherapy in 2 of them. Resection was complete in 7 out of the 8 tumors. The patient who presented neurological symptoms at birth recovered neither motility nor bladder function after resection. All of them survive after 60±53 months of follow-up.

Conclusions. The outcome in this group of neuroblastomas is better than expected, probably because of its abdominal location. On the contrary in dumbbell neuroblastomas, neurological damage at birth seems to be irreversible.

KEY WORDS: Neuroblastoma; Congenital; Prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la primera infancia, constituyendo el 20% de las neoplasias en el periodo neonatal⁽¹⁾. El pronóstico depende en buena parte de sus características biológicas y de factores del paciente como la edad al diagnóstico⁽²⁾. En las distintas series publicadas se ha demostrado un pronóstico muy favorable en aquellos tumores que afectan a lactantes, con una supervivencia a largo plazo del 90% tras la cirugía como único tratamiento, además de haberse descrito casos de regresión espontánea en este grupo de pacientes^(3, 4).

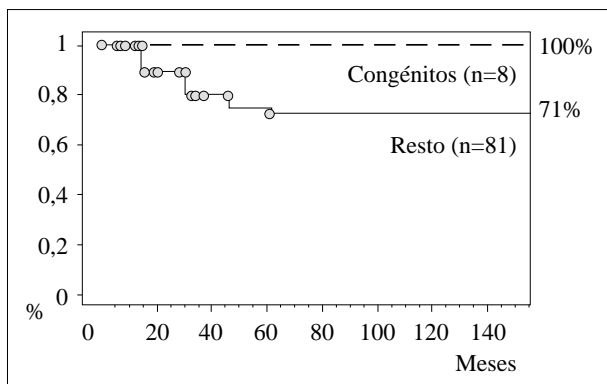


Figura 1. Curva de supervivencia actuarial en la que se muestra la diferencia en el pronóstico a 12 años entre los neuroblastomas congénitos (línea discontinua) y la serie general de neuroblastomas tratados en nuestro centro (línea continua).

Consideramos neuroblastomas congénitos (NBC), a aquellos que se detectan durante el embarazo o durante la primera semana tras el nacimiento (o a las pocas horas de vida). Debido al uso frecuente de la ecografía prenatal, la incidencia de NBC se ha incrementado en los últimos años⁽⁵⁾. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de NBC en los últimos 12 años con el fin de buscar patrones clínicos diferentes al resto de los neuroblastomas (NB)

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos retrospectivamente los casos de NBC tratados en nuestro hospital entre los años 1990 y 2003.

Incluimos en este grupo a aquellos niños que presentaron diagnóstico prenatal y aquellos en quienes se detectó la enfermedad en la primera semana de vida, bien en las exploraciones rutinarias o a través de pruebas de imagen.

Recogemos datos de filiación del paciente: fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico; características tumorales citogenéticas (amplificación de N-myc), biológicas: secreción de ácido vanilmandélico (AVM), ácido homovalínico (AHV), y dopamina; niveles séricos de ferritina y enolasa neuroespecífica e histológicas. Asimismo, estudiamos su estadiaje según la clasificación INSS, la localización del tumor, el tratamiento recibido y la evolución clínica.

RESULTADOS

De los 107 tumores neurales tratados en este período (89 NB y 18 ganglioneuromas), 8 fueron NBC (1 varón y 7 mujeres). En dos pacientes se diagnosticó el tumor prenatalmente como hallazgo ecográfico en el tercer trimestre de gestación (en un caso a las 24 s y en el otro a las 32 s), en una niña se diagnosticó la enfermedad como hallazgo casual en una

ecografía realizada en el primer día de vida, en 4 pacientes se palpó una masa abdominal en la exploración rutinaria tras el parto y la última niña presentaba una masa palpable lumbar izquierda junto con parálisis de miembros inferiores. En 6 casos el tumor se localizaba en la glándula suprarrenal, uno era toracoabdominal y en una paciente la localización era abdomino-pélvica en reloj de arena con afectación intrarraquídea. Sólo dos tumores eran secretores: uno con niveles elevados de catecolaminas y dopamina y el otro solamente de dopamina. En 5 pacientes la gammagrafía con MIBG demostró hipercaptación; en una fue negativa a pesar de la existencia de tumor suprarrenal. Tres tumores se clasificaron como estadio 1 (todos de localización suprarrenal), 1 como estadio 2, la paciente con afectación medular se correspondía con un estadio 3, en un caso el tumor se clasificó como estadio 4 y por último dos eran un estadio 4-S con metástasis hepáticas (tumor primario de gran tamaño y metástasis hepáticas). Siete de los ocho pacientes se trataron quirúrgicamente en el primer mes desde el diagnóstico consiguiéndose la resección tumoral completa y en una se realizó una resección parcial del tumor a los 7 meses del diagnóstico tras tratamiento con quimioterapia (tumor toracoabdominal, estadio 4). Se realizaron estudios de biología molecular de todas las piezas operatorias, no encontrándose amplificación del oncogén N-myc en 7 pacientes, no disponiendo de esta información en un caso. Dos pacientes se trataron con quimioterapia antes de la cirugía, consiguiéndose la resección completa en un caso (tumor abdomino-pélvico con afectación intrarraquídea), permaneciendo restos tumorales en la paciente con NB de estadio 4. La paciente con afectación medular permanece con secuelas neurológicas a pesar de la extirpación del tumor, requiriendo tratamiento ortopédico en el momento actual. En los estudios anatomopatológicos: 3 tumores se describían como diferenciados (1 rico en estroma y 2 pobres en estroma) y 5 eran indiferenciados. Todos los pacientes sobreviven después de un seguimiento de 60±53 meses y ningún paciente ha sufrido recidiva tumoral (Figs. 1 y 2).

DISCUSIÓN

El NB es un tumor embrionario maligno, derivado de las células de la cresta neural, con una incidencia de 1/10⁶ nacidos vivos/año, diagnosticándose la mayoría en niños menores de 5 años de edad^(4,6,7).

Se considera una enfermedad compleja y heterogénea en cuanto a su comportamiento y evolución, variando desde casos de regresión espontánea⁽⁸⁾ a tumores de crecimiento progresivo y diseminación masiva a pesar de la aplicación de tratamientos precoces y agresivos. A diferencia de lo observado en los últimos años con el resto de los cánceres infantiles, este tumor no ha respondido tan favorablemente a las terapias antineoplásicas modernas y el pronóstico en niños de

más de 1 año con enfermedad avanzada permanece aún sombrío⁽⁹⁾. Esto se debe a que la respuesta al tratamiento depende de una forma muy importante de las características biológicas y clínicas del propio tumor. En líneas generales se ha observado que los NB en niños menores de un año con bajo contenido en DNA, sin amplificación del oncogén N-myc, con alta expresión de la proteína TRK, con un tejido rico en estroma, de pequeño tamaño y no diseminados o en el estadio 4-s se asocian a una mejor respuesta terapéutica y por lo tanto a un pronóstico favorable⁽³⁾.

Los recién nacidos que presentan la enfermedad ya en el momento del nacimiento, se encuentran dentro de este grupo de pacientes con un pronóstico excelente ya que se suelen asociar a tumores de pequeño tamaño, con histología favorable y sin amplificación del oncogén N-myc. La mayoría son de localización abdominal, sobre todo suprarrenal, y no muestran metástasis al diagnóstico. Una excepción son los NB de estadio 4-s: con metástasis hepáticas, en médula ósea y/o en piel y que sin embargo se asocian también a una supervivencia elevada a largo plazo⁽⁴⁾. Los NBC de nuestra serie comparten las características de ser tumores de pequeño tamaño, localizados y subsidiarios de resección completa en la mayoría de los casos. Las dos pacientes con estadios 3 y 4 (INSS) presentan también un buen pronóstico, no observándose diferencias en la supervivencia actuarial con respecto a los demás casos, lo que diferencia claramente de los NB que aparecen en niños mayores. Observamos que a pesar de tratarse de pacientes que han cursado con una evolución favorable, predominan los tumores indiferenciados (5 casos) y en ningún niño existe amplificación del oncogén N-myc, lo que pueda contribuir al buen pronóstico de la enfermedad a pesar de la presencia de histologías desfavorables.

La paciente que tenía invasión intrarraquídea permaneció con secuelas neurológicas a pesar de la resección completa del tumor por el daño medular ocasionado durante tiempo prolongado intraútero. Esto diferencia a otros casos de neuroblastoma con invasión medular en niños mayores en los que la descompresión medular precoz evita la aparición de secuelas.

Desde el año 1983 en que se diagnosticó el primer caso de NB prenatal⁽¹⁰⁾, se ha incrementado el número de casos diagnosticados durante el embarazo gracias a la realización de ecografías rutinarias. Se ha visto que la mayoría se detectan en el tercer trimestre de la gestación^(11, 12), predominando los de localización suprarrenal y suelen ser masas sólidas que pueden tener focos de necrosis y calcificación. En éstos es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras alteraciones que se puedan detectar con estudios de imagen en dicha glándula prenatalmente o en los primeros días de vida como hidronefrosis, hemorragia suprarrenal y/o secuestros pulmonares extralobares infradiaphragmáticos⁽¹⁾. En nuestra experiencia sólo dos tumores se diagnosticaron durante el embarazo, también en el tercer trimestre y de localización suprarrenal, compartiendo estas características ecográficas.

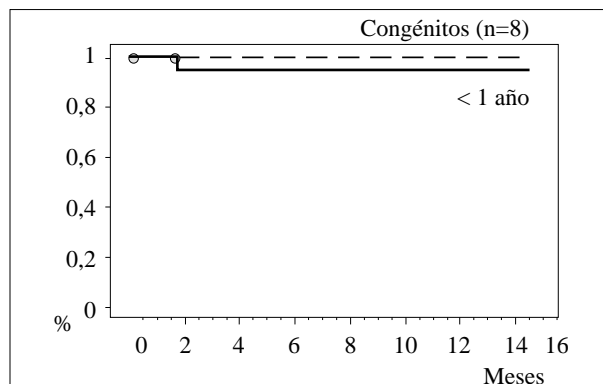


Figura 2. Curva de supervivencia actuarial en la que se muestra la diferencia en el pronóstico a 12 años entre los neuroblastomas congénitos (línea discontinua) y los neuroblastomas menores de 1 año (línea continua). El análisis estadístico (log-rank) no demostró diferencias significativas.

Por las características anteriormente descritas y el buen pronóstico asociado a los NB congénitos, en la mayoría de los pacientes es posible una resección completa del tumor y más del 90% consiguen con ella la curación. Además se han descrito tumores que han sufrido regresiones espontáneas, no requiriendo ninguna actitud terapéutica^(3, 9) lo que plantea dudas sobre el tratamiento precoz o la abstención terapéutica y observación en este grupo de pacientes. Muchos autores aconsejan el seguimiento sin aplicar ningún tratamiento en aquellos tumores con características biológicas y clínicas favorables, reservando el tratamiento quirúrgico precoz para aquellos casos de NB congénitos con peor pronóstico. Estos autores apoyan esta propuesta basándose en que el NB es una neoplasia de origen embrionario y muchos de los tumores diagnosticados en el período neonatal son en realidad focos de neuroblastos asociados a un retraso en la maduración de la glándula adrenal durante el desarrollo embrionario^(1, 3). Los dos pacientes de nuestro estudio con NBC en estadio 4-s fueron sometidas a tratamiento quirúrgico tras un período de observación de la enfermedad, por lo que no podemos extraer conclusiones sobre la actitud terapéutica. En los dos casos se observó involución de las metástasis hepáticas y remisión completa de la enfermedad.

El pronóstico favorable del NB congénito explica los resultados de diversas campañas, de detección precoz de la enfermedad durante los primeros meses de vida, midiendo los niveles de metabolitos de las catecolaminas en orina (AVM y AHV). Tanto en Japón como en otros países se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad en lactantes pero sin que se modificara la incidencia en niños mayores con tumores más avanzados, no observándose variaciones en la mortalidad. En realidad este screening diagnosticaría aquellos tumores que van a regresar o los que nunca van a desarrollar clínica pero no detecta los tumores de peor pronóstico. Además se plantea el pronóstico de los falsos

negativos, más frecuentes en este grupo de tumores: un 30% secretores en comparación con el 80% en los tumores de mayor tamaño⁽¹³⁾. En nuestro estudio se confirma esta baja tasa de tumores secretores⁽²⁻⁸⁾, mostrando una diferencia clara con el resto de los NB, reforzándose así la controversia sobre la necesidad de técnicas de screening durante el período neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, Boglino C, Bagnulo S, Cecchetto G, Federici S, Inserra A, Michelazzi A, Riccipetoni G, Rizzo A, Tamaro P, Jasonni V, y De Bernardi B. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000; **35**:88-91.
2. Popleck P. Principles and practise of pediatric oncology. *Neuroblastoma*. 2nd ed. 1993;740-761.
3. Brossard J, Bernstein ML, Lemieux B. Neuroblastoma: an enigmatic disease. *Br Med Bull* 1996; **52**:787-801.
4. Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, Slim M. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997; **80**:304-310.
5. Queizan de la Fuente A, Murcia Zorita J, Fernandez Eire P. Diagnóstico prenatal de neuroblastoma. *An Esp Pediatr* 1992; **36**:401-403.
6. Shimada Y, Sato K, Abe E, Suzuki T, Ishihara Y. Congenital dumbbell neuroblastoma. *Spine* 1995; **20**:1295-1300.
7. van Noesel MM, Hahlen K, Hakvoort-Cammel FG, Egeler RM. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 1997; **80**:834-843.
8. Haas D, Ablin AR, Miller C, Zoger S, Matthay KK. Complete pathologic maturation and regression of stage IVS neuroblastoma without treatment. *Cancer* 1988; **62**:818-825.
9. Carlsen NL. Neuroblastoma: epidemiology and pattern of regression. Problems in interpreting results of mass screening. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; **14**:103-110.
10. Fenart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN. Neuroblastome retroperitoneal diagnostique in utero. A propos de 1 cas. *J Radiol* 1983; **64**:359-361.
11. Janetschek G, Weitzel D, Stein W, Muntefering H, Alken P. Prenatal diagnosis of neuroblastoma by sonography. *Urology* 1984; **24**:397-402.
12. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:1168-1174.
13. Murphy SB, Cohn SL, Craft AW, Woods WG, Sawada T, Castleberry RP, Levy HL, Prorok PC, Hammond GD. Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus Statement from the American Cancer Society Workshop on Neuroblastoma Screening. *Lancet* 1991; **337**:344-346.