

# Cirugía guiada por tromboelastometría en neuroblastoma complicado con coagulación intravascular diseminada

M.R. Pérez-Torres Lobato<sup>1</sup>, M. Molina Mata<sup>2</sup>, M.L. Llempen López<sup>2</sup>, I. Fernández-Pineda<sup>2</sup>, R.M. Cabello Laureano<sup>2</sup>, J. Rodríguez Martorell<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

**Introducción.** La coagulación intravascular diseminada (CID) es una urgencia oncológica poco común. Describimos el caso de un neuroblastoma pediátrico complicado con CID que precisó de cirugía guiada por tromboelastometría.

**Caso clínico.** Paciente de seis años diagnosticada de neuroblastoma suprarrenal de riesgo intermedio que desarrolló CID asociada al tumor tras el primer ciclo de quimioterapia. Permaneció estable sin hemorragia clínica, decidiéndose una resección tumoral de urgencia guiada por tromboelastometría intraoperatoria. La CID se resolvió poco después de la cirugía, consiguiéndose una remisión total.

**Conclusión.** El tratamiento de la patología subyacente es clave a la hora de manejar la CID. La tromboelastometría puede guiar la terapia orientada a objetivos, también en cirugías realizadas en pacientes pediátricos. No obstante, hacen falta mayores estudios que analicen su aplicabilidad en distintos contextos clínicos, como la CID relacionada con cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** Coagulación intravascular diseminada; Neuroblastoma; Cáncer; Tromboelastometría rotacional; Niños.

## THROMBOELASTOMETRY-GUIDED SURGERY IN NEUROBLASTOMA COMPLICATED WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

### ABSTRACT

**Background.** Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a rare oncological emergency. We report a pediatric neuroblastoma complicated with DIC which required thromboelastometry-guided surgery.

**Observation.** A 6-year-old female diagnosed with intermediate risk adrenal neuroblastoma developed tumor-related DIC after chemotherapy first cycle. She remained stable without clinical bleeding and emergent tumor resection guided by intraoperative-thromboelastometry

was decided. DIC resolved early after surgery and complete remission was achieved.

**Conclusion.** Treatment of the underlying condition is critical to manage DIC. Thromboelastometry can guide goal-directed therapy, including surgery in pediatric patients. However, larger studies are needed to examine its applicability in different clinical settings, such as cancer related DIC.

**KEY WORDS:** Disseminated intravascular coagulation; Neuroblastoma; Cancer; Rotational thromboelastometry; Children.

## INTRODUCCIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso sistémico que puede desembocar en hemorragia y trombosis<sup>(1)</sup>. Se trata de una entidad ampliamente reconocida tanto en patologías malignas como no malignas, siendo la sepsis la causa más común en niños<sup>(2)</sup>. En las enfermedades malignas pediátricas, suele presentarse con más frecuencia en la leucemia aguda, aunque también se ha descrito en tumores sólidos (TS) como el neuroblastoma<sup>(3-7)</sup>.

Para mejorar la supervivencia, es fundamental identificar de forma precoz la enfermedad subyacente que ocasiona la CID<sup>(3,4,8,9)</sup>. El manejo de la CID asociada a tumores puede necesitar la resección quirúrgica del tumor original, con un aumento del riesgo de hemorragia descontrolada por culpa de la CID.

En los últimos años, las pruebas viscoelásticas (PV), como la tromboelastometría rotacional (TEMRO) o la tromboelastografía (TEG), han vuelto a suscitar el interés de los profesionales a la hora de monitorizar y guiar el tratamiento orientado a objetivos de trastornos específicos de la coagulación en pacientes adultos y pediátricos<sup>(10-13)</sup>. La TEMRO es una modificación mejorada de la TEG, aunque no existen evidencias de la superioridad clínica de una respecto a la otra. Las dos son formas de análisis hemostático que ofrecen una visión holística y en tiempo real de la coagulación *ex vivo*,

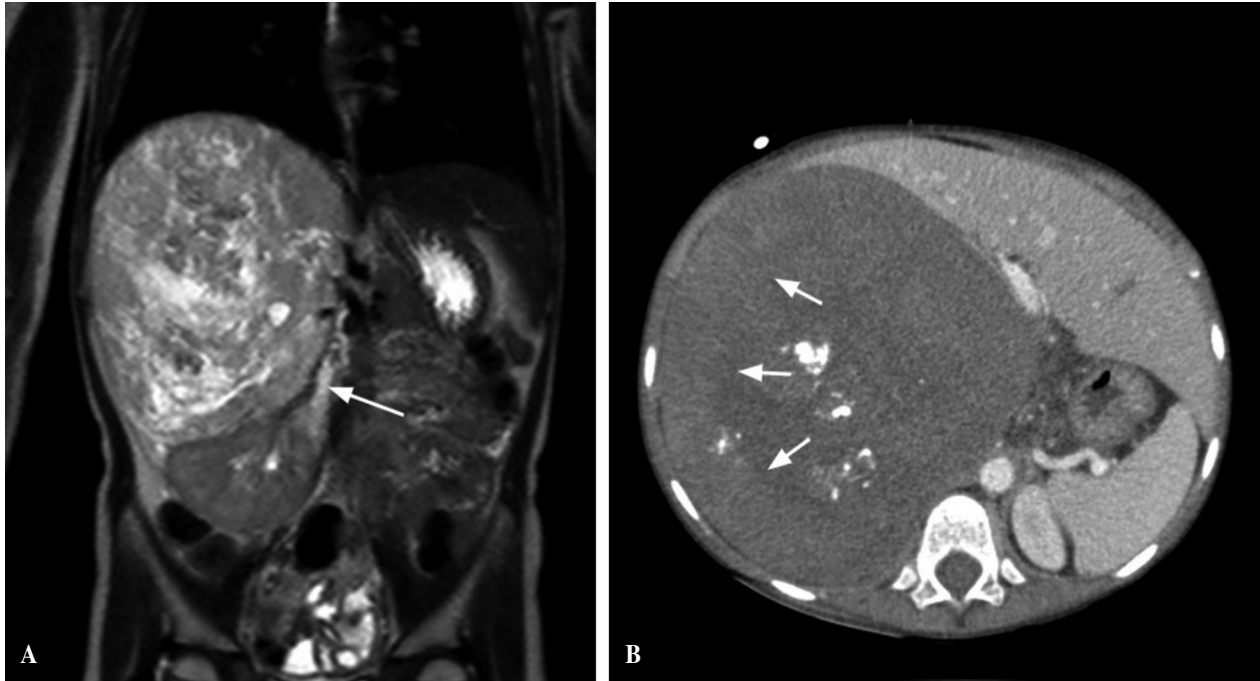
DOI: 10.54847/cp.2023.01.10

**Correspondencia:** Dra. M.R. Pérez-Torres Lobato. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 129. 08035 Barcelona.

E-mail: marperlob@gmail.com

Recibido: Junio 2022

Aceptado: Noviembre 2022



**Figura 1.** A) RM abdominal coronal realizada en T2 en el momento del diagnóstico. Se aprecia una lesión suprarrenal derecha extensa, heterogénea y bien definida, con zonas necróticas-quísticas y calcificaciones. Se observa un desplazamiento secundario por efecto de masa del hígado y el riñón ipsilateral, que son empujados en dirección posterior y caudal respectivamente. La lesión está en contacto con la vena renal derecha, sin que se observe infiltración (flecha blanca). B) TAC abdominal axial realizado con contraste al cabo de un mes. Se aprecia un incremento del tamaño de la masa suprarrenal, manteniéndose las zonas necróticas-quísticas observadas con anterioridad. Se detecta una nueva imagen hiperdensa con forma de luna en el borde lateral de la masa (flecha blanca) que podría estar asociada a una hemorragia interna.

lo cual permite realizar un diagnóstico precoz de ciertas coagulopatías e indicar el tratamiento correspondiente, disminuyendo con ello los requisitos de transfusión, el sangrado y la mortalidad<sup>(10-12)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente pediátrica con neuroblastoma suprarrenal que desarrolló CID y precisó cirugía guiada por TEMRO.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 6 años ingresada en nuestro hospital con una masa abdominal creciente y sin síndrome constitucional. En las pruebas iniciales de laboratorio, los niveles séricos de enolasa neuroespecífica y catecolaminas en orina eran altos. La RM abdominal mostró una gran masa suprarrenal derecha hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con zonas de calcificación y degeneración necrótica (Fig. 1A). Tras realizarse una biopsia con aguja gruesa guiada por ultrasonido, una tomografía por emisión de positrones de todo el cuerpo y una biopsia de médula ósea, se estableció el diagnóstico de neuroblastoma diferenciado localizado (pobre en estromas de Schwannian). No se observaron anomalías cariotípicas ni amplificación del gen N-myc.

Tal y como establecen las directrices del LINES (*Low and Intermediate risk Neuroblastoma European Study*) 2019<sup>(14)</sup>, se

indicó quimioterapia con carboplatina y etopósido. A los 18 días del inicio, la paciente empezó a tener dolor abdominal y vómitos. En la exploración física se observó distensión abdominal y sensibilidad al tacto en el cuadrante superior derecho.

Las pruebas de laboratorio revelaron la presencia de anemia hiperregenerativa, trombocitopenia leve, hipofibrinogenemia, tiempo de coagulación prolongado (tiempo de protrombina [TP] y tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA]) y niveles altos del dímero D. No se hallaron signos de hemorragia aguda, hemólisis ni microangiopatía (sin esquistocitos en el frotis sanguíneo). No se encontraron evidencias de disfunción orgánica ni sepsis. La tomografía computarizada (TAC) toracoabdominal mostró que el tamaño del tumor había aumentado, con signos dudosos de hemorragia, pero sin trombosis vascular ni metástasis (Fig. 1B).

Se estableció diagnóstico de CID asociada al tumor, y se inició tratamiento de soporte con transfusiones de componentes sanguíneos y heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, a pesar de permanecer hemodinámicamente estable y sin hemorragia clínica, la CID empeoró, programándose una resección tumoral de urgencia guiada por TEMRO (ClotPro®). El tratamiento de soporte se intensificó, obteniéndose unos óptimos resultados de laboratorio preoperatorios: TP: 20 s; TTPA: 40 s; fibrinógeno: 0,9 g/L; plaquetas: 75.000/μl; hemoglobina: 17 g/dl. Los valores preoperatorios de la TEMRO fueron los siguientes: tiempo de coagulación (TC) EX (estudio de activación del factor tisular

[FT]): 90 s (valores de referencia: 37-84 s); firmeza coagular máxima (FCM) EX: 59 mm (53-68 mm); TC IN (estudio de activación del ácido eláxico): 120 s (96-224 s); FCM IN: 58 mm (48-66 mm). Solo la FCM FIB (estudio de activación del FT mediante citocalasina D e inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa para la inhibición plaquetaria) se encontraba baja (5 mm; valores de referencia: 12-38 mm), compatible con hipofibrinogenemia o fallo en la polimerización de la fibrina. No se observaron signos de hiperfibrinólisis. En ese momento se administró una transfusión adicional de plaquetas y concentrado de fibrinógeno.

Se empleó la TEMRO de manera intraoperatoria para guiar el manejo hemostático, sin evidencias de hemorragia coagulopática, observándose valores TEMRO normales a la conclusión de la cirugía: TC EX: 80 s; FCM EX: 60 mm; FCM FIB: 15 mm; TC IN: 129 s; FCM IN: 51 mm. Al día siguiente de la intervención, la paciente sufrió anemia con inestabilidad hemodinámica por hemorragia aguda en el lecho quirúrgico. Sin embargo, no precisó de ninguna intervención invasiva, y la CID se resolvió poco después de la cirugía, con lo que fue dada de alta 11 días después de la operación, sin registrarse complicaciones de importancia.

El análisis anatomopatológico de la pieza reveló extensas zonas de necrosis y hemorragia, con signos de ruptura capsular. A los 12 meses de la cirugía, la remisión es completa. Tanto los padres como la paciente dieron su consentimiento a la publicación del caso.

## COMENTARIOS

La CID es una complicación conocida de los TS y las patologías hematológicas malignas. A pesar de ser poco frecuente en pacientes pediátricos, se ha descrito en prácticamente todos los tipos histológicos de TS<sup>(3-6)</sup>.

Krishnan et al. evaluaron 73 casos de CID en TS pediátricos, encontrando una mayor propensión en pacientes de menos de 1 año con enfermedad avanzada<sup>(4)</sup>, aunque también se ha descrito en pacientes más mayores con enfermedad localizada, como en nuestro caso.

Se han descrito diversas propiedades de las células tumorales que pueden estar asociadas a la CID relacionada con los cánceres. Las células tumorales pueden producir moléculas procoagulantes del factor tisular y el cáncer, o también expresar proteínas fibrinolíticas como la anexina-II, el activador del plasminógeno tipo uroquinasa, el activador tisular del plasminógeno o las proteasas. La consecuencia final es la producción descontrolada de trombina<sup>(4,8,9)</sup>.

En el caso concreto de nuestra paciente, estos mecanismos tuvieron una importancia decisiva<sup>(4,8,9)</sup>, al igual que la ruptura tumoral (RT) parcial, que también pudo haber desempeñado un papel. Tanto el informe anatomopatológico como la imagen en forma de media luna dentro del tumor observada en el TAC apuntan hacia una ruptura capsular, al igual que los síntomas de dolor abdominal repentino, distensión abdominal, anemia y trastornos de la coagulación<sup>(15)</sup>.

La RT es un evento poco frecuente en el neuroblastoma que puede suponer una amenaza para la vida del paciente. Según Qin et al., suele ocurrir en neuroblastomas de alto riesgo, y los pacientes que la sufren son más proclives a la recidiva<sup>(15)</sup>. El hecho de que el tumor original tenga un diámetro superior a los 13,20 cm y la amplificación del gen N-myc son factores de riesgo independientes para su aparición. La RT puede ser espontánea o tener lugar durante o tras el primer ciclo de quimioterapia, como sucedió en nuestra paciente. Probablemente, el gran tamaño del tumor y sus componentes necrótico-quísticos, sumados a la toxicidad vascular de la quimioterapia<sup>(15,16)</sup>, acabaron provocando la RT y, posteriormente, la CID.

En cuanto al tratamiento, la clave de la CID a nivel terapéutico reside en el adecuado manejo de la patología subyacente. De hecho, si se logra la remisión de la enfermedad maligna, la CID suele resolverse<sup>(3,4,8,9)</sup>.

Las indicaciones quirúrgicas del neuroblastoma dependen de la evaluación que se haga de los factores de riesgo definidos en las pruebas de imagen<sup>(17)</sup>, así como del estado clínico del paciente. Aunque nuestra paciente se encontraba estable y el tumor era potencialmente resecable<sup>(14,15,17)</sup>, dado el elevado riesgo de hemorragia mortal, se sugirió una embolización tumoral intervencionista, que acabó descartándose tras un análisis multidisciplinar en el que participaron oncólogos, hematólogos, radiólogos intervencionistas, cirujanos y anestesiólogos.

La TEMRO y la TEG están adquiriendo una importancia cada vez mayor en los algoritmos verticales para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia en casos de elevado riesgo de sangrado, incluidos los pacientes de cirugías cardíacas, los trasplantes de hígado, los traumatismos y la cirugía ortopédica. Ambas han sido objeto de estudio en otros ámbitos, como la sepsis, las hemorragias obstétricas, los trastornos hemorrágicos hereditarios o el tromboembolismo perioperatorio<sup>(10-13)</sup>.

Asimismo, las PV se han extendido a ciertos ámbitos pediátricos, como la cirugía cardiovascular, los traumatismos o la sepsis<sup>(18-20)</sup>. Que nosotros sepamos, este es el primer caso de tratamiento guiado por TEMRO en una CID relacionada con cáncer, con una cirugía que acabó siendo exitosa.

Es evidente que las PV siguen siendo un método de evaluación de la competencia hemostática relativamente nuevo, y que hasta ahora no se han llevado a cabo grandes ensayos al respecto. Sin embargo, la evidencia actual apunta hacia una reducción de la transfusión de componentes sanguíneos, especialmente en pacientes de cirugías cardíacas, y hacia una posible disminución de la mortalidad<sup>(21)</sup>. Indiscutiblemente, hacen falta nuevos estudios que esclarezcan su influencia en la supervivencia de los pacientes y examinen su uso en distintos contextos clínicos y rangos de edad.

En conclusión, la CID es una complicación poco frecuente pero bastante conocida de las enfermedades malignas en la edad pediátrica. El tratamiento de la patología subyacente puede ser dificultoso, pero resulta fundamental en el objetivo de reducir la mortalidad. La TEMRO se ha mostrado fiable a la hora de detectar anomalías específicas en la coagulación,

y puede guiar el tratamiento orientado a objetivos, incluida la cirugía en pacientes pediátricos. No obstante, hacen falta mayores estudios que analicen su aplicabilidad en distintos contextos clínicos, como la CID relacionada con cáncer.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores afirman no tener conflictos de interés con los proveedores comerciales de ClotPro®.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007; 35(9): 2191-5.
2. Soundar EP, Jariwala P, Nguyen TC, Eldin KW, Teruya J. Evaluation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and institutional diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation in pediatric patients. *Am J Clin Pathol.* 2013; 139(6): 812-6.
3. Kongstad C, Mikkelsen TS, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: A systematic review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020; 37(5): 390-411.
4. Krishnan Y, Smitha B, Sreedharan PS. Consumption coagulopathy in paediatric solid tumours: A retrospective analysis and review of literature. *Gulf J Oncolog.* 2019; 1(31): 66-71.
5. Vora D, Slovis TL, Boal DK. Hemoperitoneum and disseminated intravascular coagulation in two neonates with congenital bilateral neuroblastoma. *Pediatr Radiol.* 2000; 30(6): 394-7.
6. Shamsian BS, Kajizadi M, Rezaei N, Ghojehvand N, Azma R, Rouzrokh M, et al. Primary intrarenal neuroblastoma with hypertension and disseminated intravascular coagulation. *Case Rep Oncol Med.* 2013; 2013: 1-4.
7. Hatae Y, Takeda T, Hattori T, Nakadate H, Nishi M. Advanced neuroblastoma and disseminated intravascular coagulation: report of six cases. *Jpn J Clin Oncol.* 1985; 15(3): 483-8.
8. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016; 140(1): 66-70.
9. Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(4): 671-5.
10. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017; 25(1): 39.
11. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis.* 2017; 9(4): 299-308.
12. Carl T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion.* 2020; 60 (Suppl 6): S1-9.
13. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmutz M, Strasak A, et al. Thromboelastometry (ROTEM®) in children: Age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010; 105(6): 827-35.
14. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEL Study. Version 8.0. June, 2021: 2010-021396-81.
15. Qin H, Yang S, Cai S, Ren Q, Han W, Yang W, et al. Clinical characteristics and risk factors of 47 cases with ruptured neuroblastoma in children. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 243.
16. Normand C, Leblond P, Mazingue F, Defachelles AS, Bonneville M. A case of adrenal haemorrhage after minor trauma in a young child: think of neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg.* 2006; 16: 365-8.
17. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the international neuroblastoma risk group project. *Radiology.* 2011; 261(1): 243-57.
18. Saini A, Spinella PC, Ignell SP, Lin JC. thromboelastography variables, immune markers, and endothelial factors associated with shock and NPMODS in children with severe sepsis. *Front Pediatr.* 2019; 7: 1-9.
19. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015; 114(1): 91-102.
20. Deng Q, Hao F, Wang Y, Guo C. Rotation thromboelastometry (ROTEM) enables improved outcomes in the pediatric trauma population. *J Int Med Res.* 2018; 46(12): 5195-204.
21. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afmshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8): CD007871.