



# RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

## REPORTES DE CASOS

### Neuroblastoma cervical - Un reporte de caso

Ana Paula Kuczynski Pedro Bom<sup>1</sup>, Caio Sola Deponte<sup>2</sup>, Ivan Caznok Lima<sup>2</sup>, Luciana Piasecki<sup>3</sup>, Andressa Jardim Pierin<sup>2</sup>, Juliana Vicentini Bonatto<sup>2</sup>

#### Palabras clave:

neoplasias,  
neoplasias de  
cabeza y cuello,  
neuroblastoma.

#### Resumen

Los neuroblastomas son tumores sólidos que pueden surgir en cualquier parte del sistema nervioso simpático. El cuadro clínico dependerá de la localización y de la extensión de la enfermedad, por eso, puede causar inúmeras sintomatologías. El diagnóstico en general se hace entre 19 y 22 meses después del nacimiento, siendo el 90% diagnosticados antes de los 5 años de edad. Los neuroblastomas cervicales son raros, siendo más comunes los de presentación en región abdominal. Este reporte de caso se refiere a un paciente de 3 meses de vida, del sexo femenino, que inició el cuadro clínico sólo con el apareamiento de una masa cervical a la izquierda. Después de la resección, el estudio anatomopatológico ha confirmado el diagnóstico de neuroblastoma. Entonces el paciente ha sido encaminado al servicio de Hematología del Hospital Pequeno Príncipe para investigación y seguimiento.

<sup>1</sup> Profesora de la Escuela de Medicina de PUCPR - Peditra Hematóloga del Hospital Pequeno Príncipe.

<sup>2</sup> Graduación en Medicina - Estudiante.

<sup>3</sup> Peditra del Hospital Pequeno Príncipe - Residente en Cancerología Pediátrica del Hospital Pequeno Príncipe.

#### Dirección:

Ana Paula Kuczynski Pedro Bom.

Hospital Pequeno Príncipe Pontificia Universidad Católica do Paraná. Av. Visconde De Guarapuava, nº 3084, apto 301. Centro. Curitiba - PR. Brasil. CEP: 81010-100.

## INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es un tumor embrionario derivado del sistema nervioso simpático periférico, que surge durante el período fetal o en los primeros años de vida<sup>1</sup>. Su desarrollo ocurre a partir de células nerviosas indiferenciadas de la cresta neural, de las cuales se originan la medula adrenal y todos los ganglios y plexos simpáticos<sup>2</sup>.

Representa, entre los tumores sólidos extracraneales, la neoplasia más común de la infancia, responsable de cerca del 8% de las enfermedades malignas en esta banda de edad<sup>2,3</sup>. La edad al diagnóstico varía entre 19 meses y dos años de edad, siendo la malignidad más común entre los neonatos<sup>2,4,5</sup>.

Abarca tumores de diferentes grados de diferenciación neural, desde indiferenciados (neuroblastomas) hasta bien diferenciados (ganglioneuroma)<sup>6</sup>.

El sitio primario de esta neoplasia puede estar en cualquier parte a lo largo del sistema nervioso simpático, como abdomen, tórax, cuello o pelvis<sup>6</sup>. En general, los lugares más afectados son medula suprarrenal (60%), región retroperitoneal (20%), mediastino (10%), pelvis (6%) y cuello (2%)<sup>2</sup>.

El cuadro clínico, extremadamente diversificado, tiene las señales y síntomas basadas en la localización y en la extensión de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar sólo síntomas inespecíficos, locales y, menos frecuentemente, neurológicos<sup>5,7</sup>. Síndromes paraneoplásicos y metástasis son, también, posiblemente encontradas<sup>6</sup>. Debido a la gran heterogeneidad de la sintomatología, el neuroblastoma puede imitar condiciones neoplásicas o no neoplásicas<sup>7,8</sup>.

El pronóstico es muy variable y el tumor puede retroceder espontáneamente, llegar a ser bien diferenciado incluso sin terapia o, luego hacer metástasis y presentar mala respuesta a los tratamientos actualmente disponibles<sup>1</sup>.

## REPORTE DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 3 meses, con condición de nodulación cervical a la izquierda, palpable y no visible, sin otros síntomas o signos clínicos. Fue evaluada inicialmente por el servicio de cirugía del Hospital Pequeno Príncipe, donde decidió realizar extirpación de los linfonodos. Éste fue enviado para estudio anatomopatológico, que ha indicado un neuroblastoma poco diferenciado, de 5 cm x 2 cm x 2,5 cm de tamaño y peso de 20 g.

El paciente fue entonces encaminado al servicio de hematología del mismo hospital para seguimiento. Permaneció asintomática y sin modificaciones al examen físico, incluso sin nódulos cervicales o abdominales palpables.

La madre llevo a cabo todos los exámenes de prenatal (G1P1C1). El niño nació a las 40 semanas, peso de 2800 g y recibió alta médica con la madre, tras 48 horas de vida. No hubo complicaciones gestacionales o perinatales.

Tras ser hospitalizada para investigación y tras la solicitud de los siguientes exámenes: hemograma, VHS, PCR, LDH, Ferritina, pruebas de función renal y hepática, dosis urinaria de ácidos homovanílico y vanililmandélico, TAC de tórax, abdomen y pelvis, mielograma y biopsia de médula ósea, investigación de N-Myc y escintigrafía con MIBG.

## Resultados de los exámenes:

Anatomopatológico: neuroblastoma poco diferenciado con bajo índice mitótico y de cariorrexis.

PCR: 1,7 mg/dL; LDH: 392 U/L; Ur: 9 mg/dL; Cr: 0,2 mg/dL; TGO: 50 U/L; TGP: 51 U/L; ferritina: 173 ng/mL.

Hemograma: Hb: 10,6 g/dL; VG: 31,2%; Leucocitos: 12300/mm<sup>3</sup>; neutrófilos: 31% y plaquetas: 953000/mm<sup>3</sup>.

Tomografías de abdomen, pelvis y tórax sin alteraciones y dentro de los estándares de la normalidad.

Dosificación de ácidos homovanílico y vanililmandélico: no realizadas.

N-Myc: negativo.

Escintigrafía con MIBG: no presentó áreas de captación anómala de radiofármaco. Estudio sin evidencias del proceso neoplásico de linaje neuroectodérmica.

No se detectaron signos de lesiones metastásicas o surgimiento de otros síntomas. Por lo tanto, el tratamiento realizado fue la extirpación completa del tumor.

El paciente permanecerá en seguimiento durante al menos 5 años, haciendo visitas mensuales durante los primeros seis meses y cada dos meses a partir de entonces.

## DISCUSIÓN

El neuroblastoma, uno de los tumores neuroblásticos, surge en el sistema nervioso simpático y se desarrolla durante la vida embrionaria o postnatal precoz<sup>1</sup>. Deriva de las células de la cresta neural que migran de los ganglios paravertebrales para la medula adrenal y cadena simpática, durante el inicio de la vida fetal<sup>2</sup>. Presenta evolución clínica muy variable pudiendo retroceder espontáneamente o llegar a ser muy agresivo, con rápida velocidad de crecimiento y metástasis<sup>2,3,7,9</sup>.

En cuanto a la clasificación histológica, los tumores neuroblásticos se pueden dividir en tres subgrupos: neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas<sup>2,5,8</sup>. Ellos representan la principal causa de malignidad en el primer año de vida y, juntos, ocupan el tercer lugar entre las causas más comunes de neoplasia en la infancia, después de tumor de sistema nervioso central

y leucemia<sup>8,10</sup>. Son, además, responsables de cerca del 15% de las muertes por cáncer entre los niños<sup>1,4,9</sup>.

La edad promedio al diagnóstico está entre 19 y 22 meses postnatales y el 90% de ellos son diagnosticados antes de los 5 años de vida<sup>2,3,9</sup>. En cuanto al predominio del tumor entre los sexos, no hay consenso y algunos autores consideran que en el sexo masculino la prevalencia es mayor<sup>2,6,9</sup>. Con relación a la raza más afectada, hay mayor frecuencia entre los blancos, sin embargo se destaca que el surgimiento de la enfermedad es más tardío en niños negros<sup>6</sup>. La historia familiar es responsable del 1 a 2% de los casos, siendo la gran mayoría de surgimiento esporádico<sup>2,9</sup>.

El desarrollo del neuroblastoma puede ocurrir en cualquier parte del sistema nervioso simpático y el cuadro clínico refleja la localización y la extensión del tumor<sup>5</sup>. El sitio primario más común es en la medula adrenal (60%), seguido de surgimiento retroperitoneal (20%), mediastino (10%), pelvis (6%) y cuello (2%)<sup>2,8</sup>. El acometimiento cervical en esa neoplasia es raro, pero esta localización forma parte de las más comunes entre los tumores de cabeza y cuello<sup>8,11,12</sup>.

Frecuentemente los síntomas no son específicos y el paciente puede presentar pérdida de peso, letargo, pérdida del apetito y fiebre<sup>2</sup>. Forma parte de la presentación clínica más común la presencia de una masa lobular que se extiende del flanco y ultrapasa la línea media abdominal. El tumor también puede causar un efecto masa, lo que lleva a la hinchazón y al malestar abdominales, anorexia y pérdida de peso como síntomas. Cuando hay compresión vascular renal o producción de metabolitos de catecolaminas, los pacientes pueden desarrollar hipertensión<sup>2,4,5,9</sup>. Hay también los neuroblastomas que liberan péptido vasoactivo en el intestino y, en consecuencia, pueden causar diarrea secretora<sup>2,5</sup>. En cuanto a los tumores de origen torácico, los principales síntomas incluyen quejas de las vías respiratorias superiores (disnea, disfagia, estridor y bronquiolitis)<sup>4,9,10</sup>. Las masas cervicales, cuando están presentes, son por lo general duras y fijas y puede estar asociadas con el síndrome de Horner y compresión traqueal<sup>4,8</sup>. También se puede encontrar un síndrome paraneoplásico de origen autoinmune asociado con el neuroblastoma. Esto se manifiesta como ataxia y opsomioclonia (“ojos danzantes y pies danzantes”) y, en tales casos, el sitio primario está en el tórax o en el abdomen<sup>5,8</sup>.

Las masas cervicales, en general, son hallazgos comunes en la infancia y la mayoría de estas lesiones son benignas. Ellas pueden representar malformaciones de la arquitectura branquial, del sistema vascular, linfático y de otras estructuras cervicotorácicas. Lesiones malignas, de localización cervical, son muy raras para la banda de edad infantil<sup>13</sup>. Los principales diagnósticos de diferencias de masas encontradas en región del cuello, en los infantes, están listadas en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de masas cervicales durante la infancia<sup>13</sup>.

Anomalías congénitas:	
Quiste branquial	
Quiste tirogloso	
Timo ectópico y quistes tímicos	
Anomalías vasculares y linfáticas:	
Hemangioma	
Higroma quístico	
Condiciones inflamatorias:	
Tumor del esternocleidomastoideo (tortícolis muscular congénita)	
Ránula	
Linfadenitis y absceso cervical	
Neoplasias benignas:	
Quiste dermoide y teratoma	
Lipoblastomas	
Miofibromas	
Malignas:	
Neuroblastomas	
Tumor de células germinativas	
Rabdomiosarcoma	
Linfoma	

Fuente: Y Lau, CH Li, KY Tsui, ACW Lee. Life-threatening Airway Obstruction: An Unusual. *HKJ Paediatr*: 2005 september 5: 11: 153-156.

Entre las causas anteriormente citadas, la tortícolis muscular congénita es uno de los principales diagnósticos diferenciales de neuroblastoma y generalmente se identifica en los primeros 3 meses de vida. Puede ocurrir en ambos lados del cuello, principalmente el tercio medial o inferior del músculo esternocleidomastoideo, presentándose como un edema palpable a lo largo de éste. El diagnóstico es clínico y tratamiento se hace con fisioterapia.

Como ya mencionado, las lesiones malignas en la región del cuello son extremadamente raras en la infancia. Sin embargo, los neuroblastomas de presentación cervical y cervicotorácicos representan los más comunes y, sin embargo, representan sólo el 3-5% de todos los neuroblastomas<sup>13</sup>.

En cuanto a las metástasis, los sitios más afectados son médula ósea, ganglios linfáticos e hígado. Cuando esta forma de la enfermedad está presente, los pacientes pueden tener fiebre, irritabilidad, mal estado general, dolor de huesos, proptosis orbital, nódulos cianóticos subcutáneos y equimosis periorbitales<sup>5,6</sup>.

La sospecha clínica para el diagnóstico de neuroblastoma se basa en la anamnesis y en el examen físico. Inicialmente el examen de laboratorio de investigación es el hemograma, con el objetivo

de identificar anemia o trombocitopenia, lo que sugiere invasión medular. Otro examen importante para establecer el diagnóstico es el examen de orina, para detectar metabolitos de las catecolaminas (ácido homovanílico - HVA y vanilmandélico - VMA) y medición de catecolaminas sérica y urinarias (HVA e VMA). Se destaca que ésta se considera como criterio mayor de diagnóstico de laboratorio y seguimiento<sup>4,8</sup>.

Se debe tener en cuenta que la presencia de neuroblastos en la medula ósea del paciente conjuntamente con niveles elevados de VMA y HVA en la orina concluye el diagnóstico de neuroblastoma, sin la necesidad de la realización de biopsia del tumor primario<sup>4,5</sup>.

En cuanto al análisis citogenético, se destaca como importante indicador de mal pronóstico el encuentro del oncogén N-Myc. Este se encuentra en la parte distal del brazo corto del cromosoma 2 (2p 4) y también indica rápida progresión del tumor, comportamiento más agresivo y un alto riesgo de recurrencia. El mecanismo que lleva a esas características todavía no es bien comprendido<sup>4,9</sup>.

La edad, los estadios de la enfermedad, las dosis de enolasa sérica no específica arriba de 200 ng/ml, de ferritina sérica arriba de 143 ng/ml y de deshidrogenasa láctica arriba de 1500 unidades también son indicadores de mal pronóstico<sup>4,6</sup>.

Además de los exámenes de laboratorio, otras técnicas de investigación importantes son ecografía, radiografía simple y tomografía computarizada con *pet scan*. Es importante tener en cuenta que a menudo el diagnóstico de neuroblastoma se realiza mediante la visualización de una o múltiples masas a los exámenes arriba mencionados o a la resonancia nuclear magnética. Además, se destaca la posibilidad de diagnóstico durante el prenatal a través de la ecografía<sup>5,9</sup>.

Cuando hay sospecha de metástasis, se deben incluir imágenes con escintigrafía con tecnecio-99 para confirmar las óseas y con meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) para evaluar las generalizadas<sup>4-6,8,9</sup>.

En lo que se refiere al tratamiento del neuroblastoma, las medidas terapéuticas son muy variadas de acuerdo a la edad al diagnóstico, la fase de la enfermedad, condición N-Myc y la histología Shimada<sup>1,2,5,8,9</sup> (Tabla 2 y 3).

En los estadios 1 y 2 con bajo riesgo, el tratamiento sólo es quirúrgico, eliminando toda la lesión primaria.

En los estadios 3 y 4, los tumores tienden a ser irresecables, por lo tanto, son básicamente tratados con quimioterapia y se asocia a radioterapia si la respuesta no es satisfactoria. El uso de quimioterapia neo-adyuvante se puede hacer en la fase preoperatoria, para reducción del tamaño del tumor y disminución de la vascularización, aumentando la posibilidad de resecabilidad<sup>5,8</sup>.

Los tumores del estadio 4S presentan, en la mayoría de los casos, resolución espontánea y, por lo tanto, el tratamiento se aplica sólo al soporte<sup>1,2,4,5</sup>.

**Tabla 2.** Grupo de riesgo para neuroblastoma<sup>5</sup>.

Grupo de Riesgo	Clasificación INSS	Edad	Condición N-Myc	Histología de Shimada	Supervivencia
Bajo	1	Todas	Cualquier	Cualquier	90%-100%
	2	< 1 año	Cualquier	Cualquier	
	2	> 1 año	Cualquier	Favorable	
	4S	< 1 año	< 10 copias	Favorable	
Medio	3	> 1 año	< 10 copias	Favorable	75%
	3 e 4	< 1 año	< 10 copias	Cualquier	
	4S	< 1 año	< 10 copias	Desfavorable	
Alto	2	> 1 año	Cualquier	Desfavorable	20%-60%
	3	Todas	> 10 copias	Cualquier	
	4	< 1 año	> 10 copias	Cualquier	
	4	> 1 año	Cualquier	Cualquier	

Fuente: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Tratado de Pediatría. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

En cuanto a los factores pronósticos que influyen directamente el tratamiento, se destaca el estadio de la enfermedad, la edad del paciente al diagnóstico, las características histopatológicas de la neoplasia (clasificación de Shimada) y las alteraciones genéticas presentes en las células tumorales<sup>8</sup>. Entre estas se destacan el aumento del proto-oncogén NMYC y la hiperploidia del contenido de ADN de la célula tumoral<sup>8,9</sup>. El pronóstico es mejor en recién nacidos y menores de un año, independiente de la estadificación y de la extensión de la enfermedad<sup>1,4,8</sup>.

En el caso relatado se eligió sólo el tratamiento quirúrgico y seguimiento, porque el paciente tenía menos de un año de edad, presentó N-Myc negativo y posibilidad de resección completa del tumor. Estas características son compatibles con pronóstico muy favorable de la enfermedad. Este paciente será monitoreado en ambulatorio en el Hospital Pequeno Príncipe, durante al menos 5 años.

## CONCLUSIÓN

El neuroblastoma es una neoplasia de cuadro clínico muy inespecífico y variado. Su investigación y sospecha como diagnóstico diferencial es muy importante, porque cuando se descubre y es tratado a tiempo, posiblemente tendrá un excelente pronóstico.

En el presente caso fue de gran importancia la extirpación total de la lesión y el estudio histopatológico para definición diagnóstica. Además, el oncogén N-Myc negativo ha indicado un tumor de pequeña agresividad y, por lo tanto, el paciente en cuestión probablemente tendrá un buen pronóstico, con bajas tasas de recidiva.

**Tabla 3.** Sistema Internacional de Clasificación del Neuroblastoma<sup>5</sup>.

Clasificación	Definición
1	Tumor localizado con extirpación macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica, ganglios linfáticos ipsilaterales representativos negativos para el tumor microscópicamente (ganglios linfáticos anexados y retirados con el tumor primario pueden ser positivos).
2A	Tumor localizado con extirpación macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos no adherentes negativos para el tumor microscópicamente.
2B	Tumor localizado con o sin extirpación macroscópica completa, con ganglios linfáticos ipsilaterales representativos no adherentes, positivos para el tumor. Ganglios linfáticos contralaterales aumentados deben ser negativos microscópicamente.
3	Tumor unilateral irresecable, infiltrante a través de la línea media, con o sin involucramiento regional de ganglio linfático; o tumor unilateral localizado con involucramiento de ganglio linfático regional contralateral; o tumor en la línea media con extensión bilateral con infiltración (resecable) o involucramiento de ganglio linfático.
4	Cualquier tumor primario con diseminación para los ganglios linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel y otros órganos (excepto los definidos para la clasificación 4S).
4S	Tumor primario localizado (como se define para las clasificaciones 1, 2A o 2B), con diseminación limitada a la piel, hígado y medula ósea (limitado a niños de < 1 año de edad).

Fuente: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Tratado de Pediatría. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

## REFERENCIAS

1. Moukheiber AK, Nicollas R, Roman S, Coze C, Triglia JM. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. 2001 August 20; 60 (2): 155-161. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00499-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00499-2)
2. Y Lau, CH Li, KY Tsui, ACW Lee. Life-threatening Airway Obstruction: An Unusual. HKJ Paediatr: 2005 september 5: 11: 153-156.
3. Davidoff AM. Neuroblastoma. Pediatric Surgery. 2012: 21, 2-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009>
4. Esiashvili N, Anderson C, Katzenstein HM. Neuroblastoma. Curr Probl Cancer. 2009 november/december: 333-360. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2009.12.001>
5. Alexander F. Neuroblastoma. Pediatric Urologic Oncology. 2000 august: 27: 383-392. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70087-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70087-2)
6. Cartum J. Neuroblastoma: o enigmático tumor da infância. Pediatría moderna: agosto 2012: 48 (8): 296-301.
7. Parikh D, Short M, Eshrawy M, Brown R. Surgical outcome analysis of paediatric thoracic and cervical neuroblastoma. European Journal of Cardio-thoracic Surgery: 2011 August 4: 41: 630-634. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezr005>
8. Zygogianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Alexopoulou E, Zefkili S, Theodorou K, Capezzali G, Mazioti A, Kirova Y, Antypas C, Armpilia C, Efstathopoulos E, Kelekis N, Kouloulis V. A radiological and radiotherapeutic approach PMID: 23466796 for paediatric tumours in the head and neck area. Head Neck Oncol. 2013 Feb 06;5(2):18.
9. Schor NF. Neuroblastoma. Drug Discovery Today: Disease Models: 2006: 3 (4): 387-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddmod.2006.10.010>
10. G S Arul. Neuroblastoma. Sugery (Oxford). 2007 July: 25 (7): 309-311. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.05.011>
11. Kanemura N, Nakanu T, Hirano A, Amatsu H, Koshimo N, Uemura G, Aiba T. A case report on cervical neuroblastoma with ataxia. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho: 2011 may: 114 (5): 505-510. DOI: <http://dx.doi.org/10.3950/jibiinkoka.114.505>
12. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Tratado de Pediatría. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología - Bases Patológicas das Doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.