

## Neuroblastoma intracraneal en una niña

### Intracranial neuroblastoma in a girl

Anabel Borrero Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0007-6066-801X>

Laura María Pons Porrata<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4071-4310>

José Manuel Pullés Solís<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0913-5732>

<sup>1</sup>Hospital Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [lauraponsdh70@gmail.com](mailto:lauraponsdh70@gmail.com)

#### RESUMEN

Se describe el caso clínico de una niña de 13 meses de edad, quien fue asistida en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, y posteriormente en el Servicio de Oncología de la institución, remitida del área de salud por presentar proptosis, exoftalmos del ojo derecho y aumento del perímetro craneal. Luego de realizados el examen clínico y los estudios complementarios pertinentes, incluidos resonancia magnética simple y contrastada de cráneo, estudio histopatológico, así como aspiración y biopsia bilateral de médula ósea, se confirmó que se trataba de un neuroblastoma parameningeo con infiltración medular (estadio IV), sin evidencia de tumor primario. La evolución luego de la quimioterapia fue satisfactoria.

**Palabras clave:** lactante; neuroblastoma; imagen por resonancia magnética; atención secundaria de salud.

**ABSTRACT**

The case report of a 13 months girl is described who was assisted in the Neurosurgery Service of Antonio María Béguez Cesar Southern Children Hospital in Santiago de Cuba, and later on in the Oncology Service of the institution, referred from the health area due to proptosis, exophthalmos of the right eye and increase of the cranial perimeter. After the clinical exam and the pertinent complementary studies, including simple and contrasted magnetic resonance of skull, histopatologic study, as well as aspiration and bilateral biopsy of bone marrow, the presence of a parameningeal neuroblastoma with medullary infiltration (stage IV), without evidence of primary tumor was confirmed. The evolution after the chemotherapeutic treatment was satisfactory.

**Key words:** girl; neuroblastoma; magnetic resonance imaging; secondary health care.

Recibido: 15/11/2022

Aprobado: 20/02/2023

## Introducción

El neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la población infantil, pues 90 % de los casos son diagnosticados en menores de 5 años de edad. Es una enfermedad compleja y heterogénea, en la que diversos factores como la edad al diagnóstico, el estadio, la localización del tumor primario y sus características histológicas y moleculares determinan el pronóstico y condicionan el tratamiento.<sup>(1)</sup>

Se origina de la cresta neural, durante la embriogénesis, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática, desde el cuello hasta la pelvis, así como en la glándula suprarrenal. A su vez, representa 7 % de los tipos de cánceres en la infancia y es la causa de 15 % del total de muertes por procesos tumorales en dicha población.<sup>(2)</sup>

Igualmente, ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre todas las neoplasias infantiles después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas.<sup>(1,3,4)</sup>

En España su incidencia anual es de 13 casos por 106 niños y, de los 1100 casos nuevos de cáncer diagnosticados anualmente en ese país en menores de 15 años, entre 95-100 son tumores neuroblásticos.<sup>(3)</sup>

De igual manera, es la neoplasia con más casos de regresión espontánea y diferenciación a tumor benigno; mientras que en algunos niños con formas metastásicas puede ocasionar la muerte.<sup>(2)</sup>

El neuroblastoma es un tumor de crecimiento muy rápido y se disemina por vías hematógena y linfática. Así, aproximadamente 70 % de quienes lo padecen presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.<sup>(5)</sup> En consecuencia, constituye la causa de 12-15 % de la mortalidad por cáncer en la población infantil, con una supervivencia global de 70-80 % a los 5 años y de solo 50 % por las formas diseminadas de alto riesgo.<sup>(1)</sup>

En Cuba, al cierre del 2017, la tasa específica fue de 56,5 por cada 100 000 habitantes en infantes de 1 a 4 años y de 10 por cada 100 000 habitantes por edad en los afectados de 5 a 9 años.<sup>(6)</sup>

Tomando en consideración que este es el primer caso de neuroblastoma craneal metastásico diagnosticado por resonancia magnética en esta provincia, sin definir el tumor primario, se decidió informarlo a la comunidad médica internacional debido a lo inusual del caso.

## **Caso clínico**

Se presenta el caso de una paciente de 13 meses de edad, nacida de parto eutócico, a término, normopeso, sin antecedentes prenatales, perinatales ni posnatales y con desarrollo psicomotor normal, quien fue asistida en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, remitida del área de salud, por presentar aumento del perímetro craneal, proptosis y exoftalmos del ojo derecho.

## Examen físico

Al realizar el examen físico se observó que la paciente estaba hidratada, activa, ligeramente irritable, con aumento de la circunferencia craneal, exoftalmos, proptosis y limitación de la desviación lateral del ojo derecho.

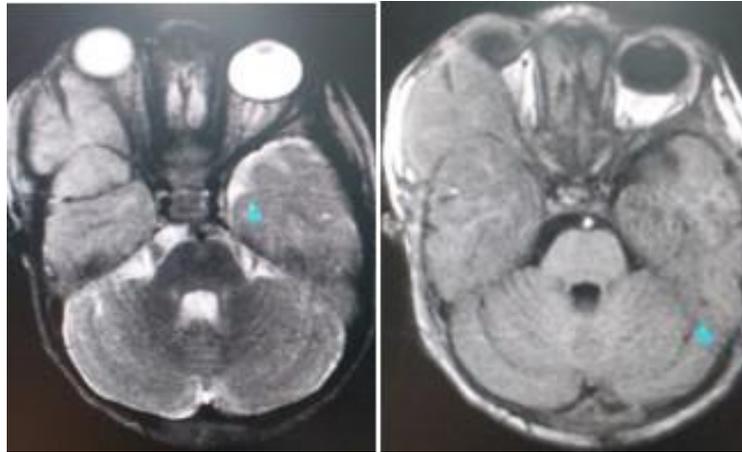
## Exámenes complementarios

- Hemograma completo: hemoglobina de 110 g/L, hematocrito de 30, leucocitos de  $3,8 \times 10^9/L$ , conteo de plaquetas de  $216 \times 10^9/L$
- Eritrosedimentación: 31 mm/min
- Tiempo de sangrado: 1 ½ minutos
- Grupo sanguíneo y factor Rh O+
- Tiempo de coagulación: 8 minutos
- Catecolaminas en orina: valores normales de ácido vanilmandélico, ácido homovanílico y catecolaminas totales

## Estudio imagenológico

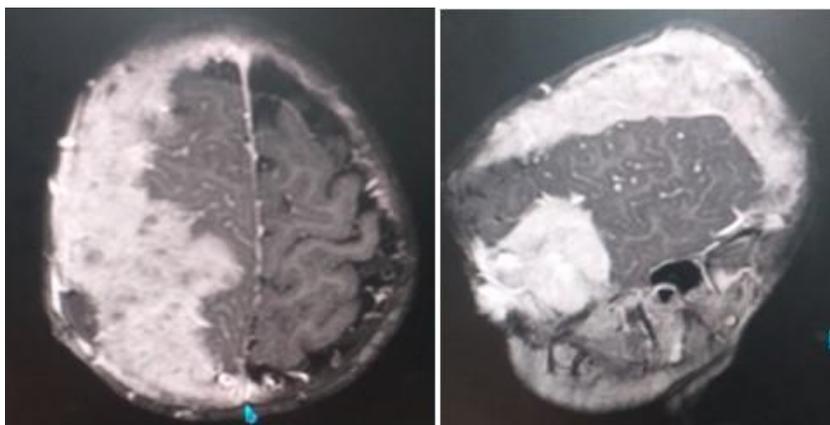
- Resonancia magnética simple de cráneo: Se observó imagen extraaxial hemisférica del lado derecho, de contornos polilobulados, isointensa en T1, con áreas hiperintensas por zonas de sangrado subagudo temprano, y ligeramente hiperintenso en T2 y FLAIR (siglas del inglés *fluid-attenuated-inversion-recovery*), asociada a cambios de intensidad de señales en la estructura ósea adyacente y en el ala mayor del esfenoides de este lado; igualmente, se apreció engrosamiento del tejido subgaleal ipsilateral, que comprimía el tejido cerebral adyacente y los ventrículos laterales, y desplazaba 10 mm las estructuras de la línea media hacia el lado contralateral, además de signos de hipertensión intracraneal y edema cerebral difuso. En su crecimiento, dicha imagen penetraba en la órbita derecha hacia el tejido graso extraconal, de manera que comprimía e infiltraba el músculo recto lateral y

provocaba proptosis, que englobaba e infiltraba a los músculos recto, oblicuo y elevador del párpado (fig. 1).



**Fig. 1.** Imagen extraaxial hemisférica del lado derecho, isointensa en T1 y ligeramente hiperintensa en T2, que invadía la órbita y causaba proptosis con cambios de señales en estructuras óseas adyacentes.

- Resonancia magnética contrastada de cráneo: Se apreció captación intensa del contraste gadolinio por el tumor, excepto en las zonas de sangrado intratumoral (fig. 2).
- Ecografía abdominal, radiografía de tórax y estudio óseo: Imágenes normales.



**Fig. 2.** Captación intensa con el gadolinio e infiltración del tejido cerebral adyacente.

## **Conducta a seguir**

Para completar el estudio, aunque no se tenía evidencia de tumor primario, la paciente fue ingresada en el Servicio de Oncología Infantil de la institución.

Se realizaron aspiración y biopsia bilateral de médula ósea, cuyos resultados revelaron infiltración metastásica de neuroblastoma y tejido infiltrado por tumor de células pequeñas redondas y azules de la infancia (neuroblastoma), respectivamente.

## **Tratamiento**

Teniendo en cuenta el diagnóstico de neuroblastoma intracraneal en estadio IV (metástasis en médula ósea) y ausencia de tumor primario, se indicó poliquimioterapia (esquema P6, conformado por 7 ciclos cada 28 días). La evolución postratamiento fue satisfactoria.

## **Comentarios**

Los neuroblastomas proceden de las células madre precursoras del sistema nervioso simpático-adrenal de la cresta neural. Su causa se desconoce y la asociación con cuadros sindrómicos es menos frecuente que en el tumor de Wilms; también existe una forma familiar autosómica dominante descrita en 1 % de los casos.<sup>(7)</sup>

Este tumor puede tener un comienzo muy temprano, desde la vida intrauterina; de ahí que han sido encontrados tumores suprarrenales *in situ* durante las autopsias de fetos y niños prematuros.

Por otra parte, los síntomas asociados al neuroblastoma varían según la edad, el origen, la localización, el tamaño y la presencia de metástasis. Resulta importante destacar que 65 % se origina en la glándula suprarrenal y el segundo lugar en frecuencia de aparición lo ocupa el órgano de Zuckerkandl en la pelvis, cerca de la bifurcación aórtica. Con respecto a las localizaciones extraabdominales, la torácica y la cervical son las más comunes, después de la abdominal. En 1 % de los pacientes con NB no se localiza el tumor primario,<sup>(8)</sup> como en el caso aquí descrito.

Esta enfermedad se manifiesta como una masa tumoral, dura y fija a lo largo de las vías simpáticas, con mayor frecuencia en el abdomen. Las lesiones cutáneas y de tejidos blandos suelen confundirse con lesiones por traumas y maltrato infantil y también pueden causar alteraciones vesicales o intestinales por compresión de órganos, aunque la obstrucción intestinal es rara. Por su parte, en 60-65 % de los casos existe enfermedad metastásica al diagnóstico, además de pérdida de peso, anorexia, afectación del estado general, fiebre, astenia, irritabilidad, letargia, dolor óseo y adenopatías. Asimismo, pueden aparecer síntomas con excesiva secreción de catecolaminas (diaforesis, palidez, hipertensión, falta de crecimiento, cefalea, rubor facial, palpitaciones, distensión abdominal, diarrea acuosa e hipopotasemia).<sup>(2)</sup>

La afectación orbitaria es un indicador de enfermedad metastásica. Las manifestaciones clínicas son bien conocidas e incluyen proptosis, equimosis periorbitaria, síndromes de Horner y opsoclono/mioclono, defectos de la motilidad ocular, ptosis y ceguera.<sup>(2)</sup>

En otro orden de ideas, los factores pronósticos más importantes son la edad y el estadio al diagnóstico; mientras que los biológicos lo constituyen la amplificación del proto-oncogén MYCN, la clasificación histopatológica y el contenido del ADN (ploidía). En cuanto al estadio, se utiliza el Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma, que permite incluir al paciente en un determinado grupo de riesgo y, de hecho, planificar mejor el tratamiento para evitar terapias innecesarias en el niño.<sup>(2,5)</sup>

Se ha demostrado la utilidad de los estudios imagenológicos para el diagnóstico de neuroblastomas, tal como lo describen Meena y Gupta, a saber:<sup>(9)</sup>

- Radiografía anteroposterior y lateral de tórax: Facilita el diagnóstico de metástasis en pleura, pulmón, o ambos; de afectación en ganglios mediastinales; lesiones óseas (osteólisis) y derrame pleural o pericárdico.
- Radiografía simple anteroposterior y lateral de abdomen: Permite observar la radiopacidad y densidad de partes blandas a causa del tumor, las calcificaciones y el rechazo de asas intestinales hacia el lado contrario de la masa tumoral.
- Ecografía abdominal: Es muy útil para identificar origen y diámetro del tumor, relación con otros órganos, presencia de infiltración o compresión de grandes vasos, ganglios intrabdominales aumentados de tamaño, así como ascitis o metástasis

intraabdominales. Además, permite realizar la biopsia por aspiración con aguja fina y obtener la muestra.

- Estudio radiográfico óseo: Se emplea para definir la presencia de lesiones óseas metastásicas.
- Tomografía axial computarizada: Posibilita la evaluación previa del tamaño y extensión del tumor, su relación con los grandes vasos, existencia de trombos intratumorales en la vena cava y presencia de metástasis no diagnosticadas con los medios antes mencionados. Además, de que ofrece una visión más precisa para planificar la intervención quirúrgica.
- Resonancia magnética de imágenes: Resulta muy importante, en casos específicos, ante la sospecha de lesiones intramedulares o del raquis, causadas por el tumor.
- Gammagrafía ósea: Es un estudio opcional que se realiza en determinados pacientes, según el criterio médico.

El NB es un tumor de células pequeñas, redondas y azules; características que definen un grupo de neoplasias indiferenciadas propias de la población infantil. Los tumores neuroblásticos están formados por 2 tipos celulares: las células gangliónicas o neuroblastos y las reactivas, denominadas estroma de Schwann.

La disposición de los neuroblastos alrededor de un centro de tinción eosinofílico se conoce como roseta de Homer-Wright, que es característico del tumor. Las células de Schwann, en respuesta a sustancias sintetizadas por el tumor, inhiben la proliferación e inducen la maduración de los neuroblastos. Entre los marcadores histoquímicos que ayudan al diagnóstico se encuentran la enolasa neuronal específica, la sinaptofisina, los gangliósidos GD2, los receptores de TrK y la cromogranina A.<sup>(4)</sup>

Cabe agregar que la indicación del tratamiento en pacientes con NB se realiza por un equipo multidisciplinario, integrado por oncólogos, cirujanos, pediatras y radioterapeutas, luego de una evaluación integral de cada caso. Para ello cuentan con 3 alternativas terapéuticas fundamentales: intervención quirúrgica, quimioterapia y radioterapia, que se emplean según el estadio de la enfermedad;<sup>(2)</sup> también existen nuevos procedimientos que han demostrado ser eficaces, como la radioterapia dirigida con

131 I-MIBG, las moléculas pequeñas inhibitoras para las terapias dirigidas y la inmunoterapia (tanto los anticuerpos monoclonales como los linfocitos NK dirigidos).<sup>(10)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Yan P, Qi F, Bian L, Xu Y, Zhou J, Hu J, et al. Comparison of incidence and outcomes of neuroblastoma in children, adolescents, and adults in the United States: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program population study. *Med Sci Monit.* 2020 [citado 03/11/2021];26:e927218. Disponible en: <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/927218>
2. González Escudero R, Gómez Dermitt V, López Almaraz R. Exoftalmos unilateral de corta evolución. Una forma de debut de un neuroblastoma. *Bol Pediatr.* 2016 [citado 03/11/2021];56:186-90. Disponible en: [http://sccalp.org/uploads/bulletin\\_article/pdf\\_version/1456/BolPediatr2016-51-186-190.pdf](http://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1456/BolPediatr2016-51-186-190.pdf)
3. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2021 [citado 03/11/2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe RETI-SEHOP 1980-2020.pdf>
4. Park J, Hogarty M, Bagatell R, Schleiermacher G, Mosse Y, Maris JM. Neuroblastoma. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 8 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 647-72.
5. Granda Velasco KA, Solis Monserrate AA, Torres Paredes KM, Duarte Padilla MM, Guzmán González JI. Pronóstico y supervivencia en pacientes con neuroblastoma. *Rev Pertinencia Académica.* 2021 [citado 03/11/2021];5(2). Disponible en: <https://revistas.utb.edu.ec/index.php/rpa/article/view/2590>
6. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2020 [citado 04/02/2022]. Disponible en:

<https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>

7. De Castro Almeida AR, Martínez León MI, Rodríguez Ortega R, Bravo Bravo C, García Herrera Taillefer P, López RA. El neuroblastoma en menores de 18 meses: importancia de la edad en el pronóstico Seram. 2021 [citado 03/04/2022];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4397>
8. Barrena Delfa S, Rubio Aparicio P, Martínez Martínez L. Neuroblastoma. Cir Pediatr. 2018 [citado 03/04/2022];31:57-65. Disponible en: [https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2018\\_31-2\\_57-65.pdf](https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_57-65.pdf)
9. Meena JP, Gupta AK. Neuroblastoma in a Developing Country: Miles to Go. Indian J Pediatr. 2019 [citado 03/04/2022];86(5):403-5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-02930-7>
10. MacFarland S, Bagatell R. Advances in neuroblastoma therapy. Curr Opin Pediatr. 2019 [citado 03/04/2022];31(1):14-20. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2019/02000/Advances\\_in\\_neuroblastoma\\_therapy.4.aspx](https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2019/02000/Advances_in_neuroblastoma_therapy.4.aspx)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Anabel Borrero Fernández: estudio del caso descrito, recolección de la información necesaria para la realización del informe, redacción de dicho informe y su revisión final. Contribución: 50 %.

Laura María Pons Porrata: estudio del caso descrito, redacción de dicho informe. Contribución: 30 %.

José Manuel Pullés Solís: recolección de la información necesaria para la realización del informe. Contribución: 20 %.

