

Ictericia obstructiva como forma de presentación de neuroblastoma

N. García de Andoin Barandiaran, A. Lassaletta Atienza, C. Scaglione Ríos, T. Contra Martín y L. Madero López

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

La presentación de los tumores abdominales en forma de ictericia obstructiva en la infancia es excepcional. Hasta la fecha, tan sólo existen descritos 4 casos de pacientes pediátricos con neuroblastoma que debutaron con ictericia obstructiva. Presentamos a un varón de 4 años que acudió a urgencias con dolor abdominal, ictericia, coluria y acolia. Fue diagnosticado de neuroblastoma irreseccable no metastásico. Tras iniciar el tratamiento con quimioterapia disminuyó el tamaño del tumor, resolviéndose la sintomatología obstructiva de la vía biliar sin precisar tratamiento quirúrgico descompresivo. En el diagnóstico diferencial de la ictericia obstructiva en la edad pediátrica debe incluirse la patología tumoral.

Palabras clave:

Ictericia obstructiva. Neuroblastoma.

NEUROBLASTOMA PRESENTING AS OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Obstructive jaundice as a presentation of abdominal tumors in childhood is extremely rare. To date, only 4 cases of neuroblastoma causing obstructive jaundice at diagnosis have been reported in children. We report a 4-year-old boy who presented to the emergency department with abdominal pain, jaundice, choluria and acholia. A diagnosis of unresectable, nonmetastatic neuroblastoma was made. Chemotherapy reduced the size of the tumor and relieved the symptoms of obstructive jaundice without the need for decompressive surgery. Abdominal tumors should be included in the differential diagnoses of obstructive jaundice in childhood.

Key words:

Obstructive jaundice. Neuroblastoma.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la edad pediátrica. La presentación clínica es

variable en función de la localización del tumor primario o de las metástasis. El hallazgo de una masa abdominal es la forma más frecuente de presentación de estos tumores. También es habitual el diagnóstico de una masa cervical, paravertebral u orbitaria¹. La forma de presentación como ictericia obstructiva es excepcional y sólo existen 4 casos descritos en la literatura anglosajona²⁻⁵.

Presentamos el caso de un paciente que empezó con una ictericia obstructiva como forma de presentación de un neuroblastoma abdominal.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 4 años y 4 meses que consultó a su pediatra por presentar desde hacía 12 días coloración amarillenta de la piel de forma generalizada asociada a dolor abdominal inespecífico ocasional. Desde hacía 5 días refería orina de color *coca-cola* y heces pálidas. No presentaba sintomatología constitucional. Los antecedentes personales no tenían interés para el caso. Exploración física: peso: 18,600 kg; superficie corporal: 0,75 m²; temperatura 36,6 °C; presión arterial 100/60 mmHg; frecuencia cardíaca 96 lat./min. Buen estado general; ictericia grado IV generalizada en piel y mucosas. No presentaba ni prurito ni diátesis hemorrágica; tampoco adenopatías significativas. El abdomen estaba blando y depresible, no doloroso, con discreta hepatomegalia de 2-3 cm bajo reborde costal. En el resto de la exploración, no había hallazgos significativos.

Bioquímica sanguínea: bilirrubina total 4,32 mg/dl (rango normal: 0,3-1,30), bilirrubina directa 3,42 mg/dl (rango normal 0,0-0,30), GOT 103 U/l (rango normal: 28-64), GPT 178 U/l (rango normal: 15-48), fosfatasa alcalina 2.402 U/l (rango normal: 122-290), GGT 497 U/l (rango normal: 8-30), LDH 540 U/l (rango normal: 120-460). Enolasa neuronal específica: 31 µg/l (rango normal: 0-12,5). Alfa-fetoproteína normal. Hemograma normal. La serología para virus hepatotropos fue negativa. En las pruebas de imagen

Correspondencia: Dr. A. Lassaletta Atienza.
Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: lassaalvaro@yahoo.com

Recibido en agosto de 2005.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2005.

(ecografía, tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética) se visualizaba una masa sólida de contornos bien definidos de $6 \times 5 \times 4$ cm que crecía en torno a los vasos mesentéricos, tronco celíaco y se prolongaba hacia el hilio hepático comprimiendo la vía biliar y desplazando la cabeza del páncreas. La lesión se situaba en un plano más bajo que la glándula suprarrenal y no parecía relacionarse con ella (fig. 1). Gammagrafía con MIBG con ^{123}I : se apreciaba marcado depósito del radiotrazador en la zona infrahepática que descendía hasta el flanco derecho continuando de forma lineal en región epigástrica y mesogástrica. Se extendía hacia el hipocondrio y flanco izquierdos, dibujando una masa de forma ovalada en el lado derecho y otra de menor tamaño redondeada en el lado izquierdo, ambas conectadas en su parte interna con gran necrosis en el interior de toda la masa descrita (fig. 2). Catecolaminas en orina: ácido vanilmandélico: $10,65 \mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina (rango normal: 2-10), ácido homovanílico $6,63 \mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina (rango normal: 3-20).

Se realizó biopsia quirúrgica de la tumoración abdominal y se confirmó el diagnóstico de neuroblastoma. Análi-



Figura 1. Resonancia magnética abdominal del tumor.

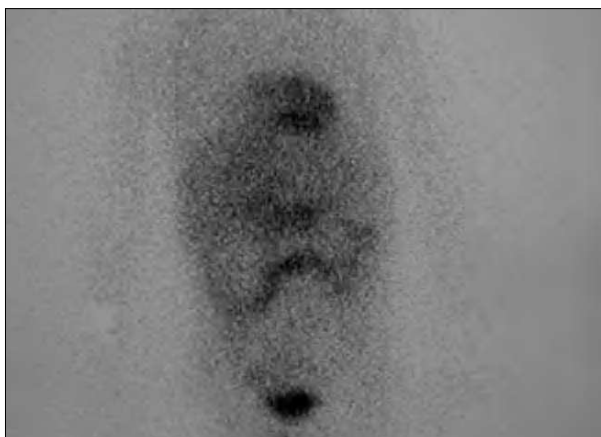


Figura 2. Gammagrafía con MIBG con ^{123}I de la lesión.

sis molecular: gen *N-MYC* no amplificado; brazo corto del cromosoma 1 no deletado. En el estudio de extensión (TC torácica, gammagrafía con Tc y biopsia de médula ósea) no se detectaron metástasis. Con todos los hallazgos se clasificó como neuroblastoma estadio 3 e inició tratamiento según protocolo SIOPEU/Europa para neuroblastoma irreseccable en mayores de un año.

Durante su evolución, en las primeras semanas las cifras máximas de patrón colestásico fueron bilirrubina total $18,3 \text{ mg}/\text{dl}$ (rango normal: $0,3-1,30$), bilirrubina directa $11,8 \text{ mg}/\text{dl}$ (rango normal: $0,0-0,30$), GOT $236 \text{ U}/\text{l}$ (rango normal: $28-64$), GPT $167 \text{ U}/\text{l}$ (rango normal: $15-48$), fosfatasa alcalina $2.402 \text{ U}/\text{l}$ (rango normal: $122-290$), GGT $1.080 \text{ U}/\text{l}$ (rango normal: $8-30$).

Tras el primer ciclo de quimioterapia con carboplatino ($200 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ días) y etopósido ($150 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3$ días) presentó la desaparición progresiva de la ictericia cutaneomucosa y una normalización del aspecto de las heces y orina. Las cifras de transaminasas y bilirrubina se normalizaron. La lesión fue disminuyendo de tamaño, conforme fue realizando el tratamiento. En total recibió 3 ciclos con carboplatino + etopósido alternando con 3 ciclos tipo CADO (ciclofosfamida $300 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5$ días + vincristina $1,5 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2$ días + doxorubicina $30 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2$ días). Tras finalizar el tratamiento 5 meses después del diagnóstico, persistía una masa retroperitoneal residual irreseccable de menor tamaño que englobaba el tronco celíaco y portahepatis, además de presentar pequeñas adenopatías retroperitoneales adyacentes que se biopsiaron y fueron informadas como infiltración por neuroblastoma con mayor diferenciación que el tejido inicial. El estudio de gammagrafía con MIBG con ^{123}I fue negativo. Las catecolaminas en orina persistían ligeramente elevadas: ácido vanilmandélico $10,54 \mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina (rango normal: 2-10). Posteriormente, se administró radioterapia sobre el lecho tumoral (dosis total: 21 Gy). La evaluación al finalizar el tratamiento radioterápico demostró una disminución significativa del tamaño tumoral ($4 \times 3 \times 1$ cm) con ausencia de adenopatías; catecolaminas en orina negativas; gammagrafía con MIBG negativa, y enolasa neuronal específica normal. Al año del diagnóstico el paciente se encuentra asintomático.

DISCUSIÓN

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la edad pediátrica. Más del 60% de los casos se diagnostican en niños menores de 5 años. Se origina en las células de la cresta neural (médula adrenal y ganglios paraespinales del sistema nervioso parasimpático). Los síntomas más comunes son secundarios a la compresión de estructuras adyacentes a la masa tumoral o a la infiltración de los tejidos causada por las metástasis (óseas, hepáticas, ganglionares, cutáneas, médula ósea). La localización más frecuente es la abdominal (65%), y se suele manifestar como una masa dura y fija de gran tamaño que cruza la línea media, planteando el diagnóstico dife-

TABLA 1. Pacientes con ictericia obstructiva al diagnóstico

Paciente n.º	Autor	Edad al diagnóstico	Sexo	Estadio	Localización primaria	Causa de ictericia	Tratamiento	Evolución a largo plazo
1	Walsh, 1989	3	V	4	Ganglio celíaco	No especificado	QT	–
2	Gow, 1995	2	V	3	Retroperitoneo	Tumor primario	Q, QT	–
3	Kawakami, 2001	43	M	4	Retroperitoneo	Tumor primario	Q	Fallece a los 6 meses
4	Ito, 2005	4	V	3	Retroperitoneo	Tumor primario	Q, QT	Buena tras 1 año
5	Nuestro paciente, 2005	5	V	3	Retroperitoneo	Tumor primario	QT, RT	Buena tras 1 año

V: varón; M: mujer; Q: cirugía; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

TABLA 2. Pacientes con ictericia obstructiva secundaria a tumor metastásico o recurrente

Paciente n.º	Autor	Edad al diagnóstico	Edad a la aparición de ictericia (años)	Sexo	Estudio	Localización primaria	Localización de la metástasis o recurrencia	Tratamiento	Evolución a largo plazo
1	Guelrud, 1989	24 días	1	V	1	Adrenal	Retroperitoneo	Q, QT	Bueno tras 3 meses
2	Gow, 1995	2 años	7	M	4	Adrenal	No especificado	Q, QT	–
3	Chen, 1989	2 años	3	V	4	Adrenal	No especificado	QT, RT	Fallece al año
4	Okada, 2003	6 años	12	M	4	Adrenal	Nódulo linfático	Q, RT	Fallece a los 7 meses

V: varón; M: mujer; Q: cirugía; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

rencial con el tumor de Wilms. Otras localizaciones típicas son la torácica en el mediastino posterior, presentándose como un hallazgo casual en la radiografía de tórax o como una insuficiencia respiratoria o compresión medular. La localización cervical suele iniciarse en forma de masa laterocervical u ocasionalmente como un síndrome de Horner (ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis).

Alrededor del 70% de los pacientes con neuroblastoma presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de estas metástasis son: proptosis o equimosis periorbitaria, por infiltración orbitaria; dolor óseo o irritabilidad por infiltración ósea (denominado en el caso de afectación craneal como neuroblastoma tipo Hutchinson); anemia, trombocitopenia o neutropenia secundarios a la pancitopenia por afectación de la médula ósea; hepatomegalia masiva por infiltración hepática (síndrome de Pepper), o aparición de múltiples nódulos cutáneos secundarios a la infiltración de la piel (neuroblastoma de tipo Smith). También están descritos como forma de presentación los síntomas paraneoplásicos: diarrea acuosa grave por secreción de péptido intestinal vasoactivo, ataxia, opsoclonías y mioclonías (encefalopatía opsoclonomioclonica o síndrome de Kingsbourne)¹.

La ictericia obstructiva suele ser un signo de enfermedad a cualquier edad. En la población adulta, las causas más frecuentes de obstrucción de la vía biliar son las neoplasias de origen pancreático o biliar, que suelen tener mal pronóstico. Sin embargo, en la edad pediátrica la ictericia obstructiva suele estar causada por procesos inflamatorios o litiasis. Rara vez la causa suele ser una neoplasia maligna, y se ha descrito algún caso de ictericia obstructiva

secundaria a la compresión de la vía biliar producida por rhabdomyosarcomas, linfomas o neuroblastomas⁶.

Hasta la fecha se han descrito en la literatura médica 8 pacientes con ictericia obstructiva causada por neuroblastoma. Tan sólo cuatro de ellos presentaban este síntoma al diagnóstico^{2-5,7-9}. En la mayoría de los casos descritos se precisó de alguna técnica quirúrgica como la colecistostomía para la mejoría de la ictericia obstructiva^{3,6}. En nuestro caso la sintomatología del paciente se resolvió tras el primer ciclo de quimioterapia, y no fue necesario realizar ninguna técnica quirúrgica adicional. En los 4 casos descritos en la literatura especializada que presentaron ictericia obstructiva al diagnóstico, como nuestro paciente, el tumor era irreseccable al diagnóstico y únicamente en uno de los pacientes fue posible realizar una resección completa de la masa tras la quimioterapia (tablas 1 y 2).

La ictericia obstructiva en la edad pediátrica debe incluir en su diagnóstico diferencial la patología tumoral. El tratamiento de la ictericia obstructiva secundaria a la compresión de la vía biliar extrahepática por neuroblastoma u otros tumores en la edad pediátrica no siempre es quirúrgico. La resolución de la ictericia obstructiva en nuestro paciente con el tratamiento quimioterápico exclusivo así lo demuestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, Philip A, Poplack DG, David G, editors. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Walsh MT, Shah KJ. Neuroblastoma presenting with obstructive jaundice. *Br J Radiol.* 1989;62:624-6.
3. Gow KW, Blair GK, Phillips R, Stringer D, Murphy JJ, Cameron BH, et al. Obstructive jaundice caused by neuroblastoma managed with temporary cholecystectomy tube. *J Pediatr Surg.* 1995;30:878-82.
4. Kawakami M, Koda M, Matsunaga N, Kishimoto Y, Shabana M, Kato H, et al. Adut-type neuroblastoma originated in retroperitoneum beginning with obstructive jaundice. *Clin Imaging.* 2001;25:284-7.
5. Ito A, Uno Y, Gunji Y, Yamauchi T, Egami S, Kawarasaki H, et al. Obstructive Jaundice as a Presentation of Ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:112-4.
6. Pietsch JB, Shankar S, Ford C, Jonson JE. Obstructive jaundice secondary to lymphoma in childhood. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1792-5.
7. Okada T, Yoshida H, Matsunaga T, Kouchi K, Ohtsuka Y, Tsuyuguchi T, et al. Endoscopic internal biliary drainages in a child with malignant obstructive jaundice caused by neuroblastoma. *Pediatr Radiol.* 2003;33:133-5.
8. Guelrud M, Mendoza S, Zager A, Noguera C. Biliary stenting in an infant with malignant obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc.* 1989;35:259-61.
9. Chen B, Chang MH, Lin OT, Lin KH, Chuu WM, Lin KS. Extrahepatic biliary obstruction caused by cancer of non-liver origin in children: Report of 5 cases. *J Formos Med Assoc.* 1989;88:819-23.