

Diarrea crónica como manifestación inicial de un ganglioneuroblastoma

Chronic diarrhea as the initial manifestation of a ganglioneuroblastoma

María Noel Tanzi¹, Gimena Alcarraz², Luisa Silva³, Cristina Zabala⁴,
Walter Alallón⁵, Luis Castillo⁶, Alex Acosta⁷, Carmen Gutierrez⁸, Stella Gutierrez⁹

Resumen

El neuroblastoma es un tumor maligno del sistema nervioso simpático periférico con presentación y curso clínico heterogéneo. Es el tercer tumor pediátrico más frecuente y el 90% de los casos se diagnostica antes de los 5 años. Los síntomas más comunes se deben a la compresión por la masa tumoral o al dolor óseo causado por la metástasis. La diarrea como síntoma principal es rara por lo que es difícil de diagnosticar en la etapa temprana de la enfermedad.

Se presenta el caso clínico de una paciente de 2 años en la que luego de 8 meses de estudio por diarrea crónica se diagnóstica ganglioneuroblastoma secretor de VIP. Se debe plantear como diagnóstico diferencial en los pacientes menores de 3 años con diarrea crónica intratable luego de haber descartado otras etiologías.

Summary

Neuroblastoma is a malignant tumor of the peripheral sympathetic nervous system with heterogeneous clinical presentation and course. It is the third most frequent pediatric tumor and in 90% of cases it is diagnosed before 5 years of age. The most typical symptoms result from the tumor compression or bone pain caused by methastasis. Diarrhea as the main symptom is unusual, and thus it is hard to diagnose in early stages of the disease. We report the case of a 2-year-old patient who, after 8 months of study for chronic diarrhea was diagnosed with VIP-secreting ganglioneuroblastoma. It is necessary for this condition to be considered as a differential diagnosis in patients younger than 3 years old with chronic diarrhea with no evolution, after other etiologies are ruled out.

Palabras clave: Neuroblastoma
Diarrea
Péptido intestinal vasoactivo
Niño

Key words: Neuroblastoma
Diarrhea
Vasoactive intestinal peptide
Child

1. Pediatra. Gastroenteróloga Pediatra. Supervisora Internación Pediátrica. CASMU. IAMPP. Ex Prof. Adj. Pediatría. UDELAR.

2. Pediatra. Ex Residente Pediatría. CASMU IAMPP.

3. Pediatra. Supervisora Internación Pediátrica. CASMU IAMPP. Coordinadora CPP. CASMU IAMPP. Ex Prof. Adj. Pediatría. UDELAR.

4. Pediatra. Prof. Adj. Pediatría. UDELAR.

5. Patólogo Clínico. Director Depto. Patología Clínica. CASMU IAMPP. Prof. Laboratorio Patología Clínica. UDELAR.

6. Director. Centro Hematooncológico Pediátrico. CHPR.

7. Cirujano Pediatra. Ex Prof. Adj. Clínica Quirúrgica Pediátrica. Jefe Cirugía Pediátrica. CASMU.

8. Patóloga Pediatra. Prof. Agda. Anatomía Patológica. Directora Laboratorio Patología Pediátrica. CHPR.

9. Pediatra. Jefe Depto. Pediatría. CASMU. Prof. Agda. Pediatría. UDELAR.

CASMU IAMPP.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Fecha recibido: 10 de marzo de 2017.

Fecha aprobado: 8 de mayo de 2017.

Introducción

El neuroblastoma es un tumor maligno del sistema nervioso simpático periférico con presentación y curso clínico heterogéneo. Su espectro clínico varía, desde la regresión espontánea en algunos tipos, hasta tumores de gran agresividad que no responden al tratamiento multimodal⁽¹⁾.

Es el tercer tumor pediátrico más frecuente, representando el 8% de los tumores malignos infantiles. Su incidencia oscila entre 8 y 10 casos por millón de niños y año. La edad media al momento del diagnóstico es de 2 años y un 90% de los casos se diagnostican antes de los 5 años⁽²⁾.

Son tumores con grado variable de diferenciación neural, que van desde los tumores indiferenciados (neuroblastoma) a los tumores que contienen células ganglionares maduras (ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma)⁽¹⁾.

El tumor primario puede estar situado en cualquier parte de la cadena simpática o la médula suprarrenal. La topografía más frecuente es el abdomen, seguido por el mediastino y el cuello.

Las metástasis se producen por vía hematogena y linfática y están presentes en el 43% de los niños al diagnóstico. Las más frecuentes se ubican en la médula ósea, el hueso, el hígado y la piel⁽²⁾.

Los síntomas más comunes se deben a la compresión por la masa tumoral o al dolor óseo causado por la metástasis, siendo frecuente el compromiso del estado general, la pérdida de peso, la astenia y la anorexia⁽³⁾.

También puede cursar como un síndrome paraneoplásico de origen autoinmunitario con ataxia u opsomoclonos; producir catecolaminas que conllevan a hipertensión e hipersudoración; o secretar péptido intestinal vasoactivo (VIP) que causa diarrea secretora^(2,4).

Los pacientes con diarrea como principal síntoma son muy raros, por lo que es difícil su diagnóstico en la etapa temprana de la enfermedad⁽⁴⁻⁷⁾. El objetivo de la siguiente presentación fue describir el caso clínico de una paciente con diarrea crónica como manifestación de un ganglioneuroblastoma mediastinal.

Caso clínico

Niña de 2 años, raza blanca, procedente de Montevideo sin antecedentes personales a destacar con un peso al nacimiento de 3.310 g. Su alimentación era adecuada y su crecimiento normal hasta los 12 meses de vida cuando comienza en forma progresiva con detención de la curva pondoestatural.

A los 18 meses de vida, consulta por deposiciones líquidas sin elementos anormales de 2 meses de evolución, sin otros síntomas acompañantes. Su peso en ese

momento era de 10100 g. Con el diagnóstico de diarrea crónica se solicitaron anticuerpos para enfermedad celíaca que fueron negativos y coproparasitario seriado que confirmó giardiasis. Se realizó tratamiento de la parasitosis con metronidazol, que se repitió en 2 oportunidades por persistencia de los síntomas. Se inició alimentación hipercalórica y fórmulas sin lactosa. A los 22 meses de vida, por persistencia de la sintomatología se decide su internación para completar estudios y reparación nutricional. En ese momento presentaba deposiciones líquidas sin elementos anormales, 3-4 al día, sin vómitos, ni fiebre ni dolor abdominal y con apetito conservado. Su peso era de 9.580 g.

Al examen físico presentaba piel y mucosas sanas, bien coloreadas; la niña estaba bien hidratada y perfundida con un pániculo adiposo disminuido, cabello fino escaso, miembros finos y gran distensión abdominal sin tumoraciones ni visceromegalias. Su frecuencia cardíaca era de 120 cpm y su presión arterial de 80/40 mmHg.

Se solicitaron los siguientes exámenes:

Hemograma: hemoglobina 11,3 g/dl; leucocitos 8.500 elementos/mm³; plaquetas: 535.000 elementos/mm³.

VES: 2 mm.

Funcional hepático: aspartato aminotransferasa 44 mUI/ml; alanina aminotransferasa 15 mUI/ml; fosfatasa alcalina 550 mUI/ml; gamma GT 7 mUI/ml; colinesterasa 10,8 U/ml; bilirrubina total 0,30 mg/dl; bilirrubina conjugada 0,10 mg/dl; bilirrubina no conjugada 0,20 mg/dl; proteínas totales 7,30 g/dl; albúmina 4,90 g/dl; globulinas 2,4 g/dl.

Examen de orina normal.

Urocultivo sin desarrollo bacteriano.

Anticuerpos para enfermedad celíaca: antipéptidos de gliadina y antitransglutaminasa no reactivos.

Dos tests de sudor normales (14 mEq/l y 20 mEq/l. Valor normal hasta 50 meq/l).

Coproparasitario seriado, coprobacteriológico y coprovirológico negativos.

Perfil tiroideo: TSH 6,06 μUI/ml (VR 0,64-6,27 μUI/ml); T4 0,97 ng/dl (VR 0,86-1,40 ng/ml).

Dosificación de inmunoglobulinas: IgG 599 mg/dl; IgA 22 mg/dl; IgM 106 mg/dl.

Proteínograma electroforético: proteínas totales 7,10 g/dl; albúmina 4,74 g/dl; alfa 1 globulinas 0,25 g/dl; alfa 2 globulinas 0,89 g/dl; beta globulina 0,66 g/dl; gamma globulinas 0,56 g/dl.

ELISA para VIH no reactivo.

Investigación de sangre en materias fecales: negativo.

Ecografía de abdomen normal.

Tránsito de delgado normal.

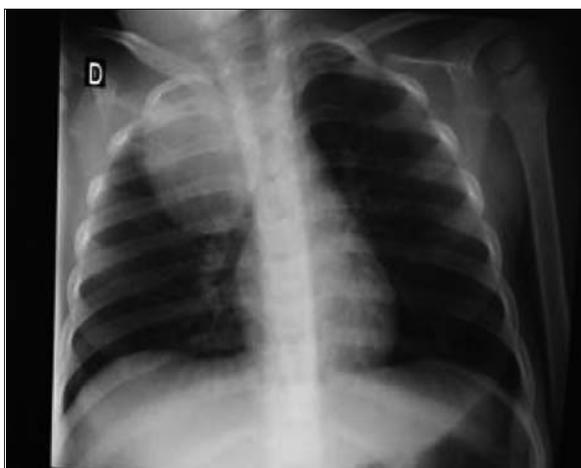


Figura 1. Radiografía de tórax, se observa imagen redondeada homogénea mediastinal derecha.

Fibrogastroscofia normal. Fibrocolonoscopia: rectosigmoiditis leve.

Ionograma: potasio 2,9 mEq/l en una oportunidad, no reiterándolo después. Sodio 141 mEq/l. Gasometrías venosas normales.

Función renal: azoemia 20 mg/dl; creatininemia 0,3 mg/dl.

Presentó hipopotasemia en una oportunidad durante el ingreso hospitalario que se corrigió. Se trató hipotiroidismo. Se realizó una dieta hipercalórica, hiperproteica con fórmulas sin lactosa y luego preparados elementales. Durante la hospitalización mejoró la consistencia de deposiciones, otorgándose el alta con peso de 10.300 g continuando seguimiento con pediatra y gastroenterólogo pediatra.

A los 2 años de vida, consulta por rinorrea, tos y fiebre de 4 días de evolución. Se realiza radiografía de tórax que muestra una imagen redondeada homogénea mediastinal derecha (figura 1). Para confirmar el origen de la imagen, se realiza tomografía de tórax, que informa masa tumoral sólida, redondeada, delimitada, heterogénea con calcificaciones, localizada en mediastino posterior derecho, compatible con un neuroblastoma (figura 2). Para valoración de la extensión tumoral se solicita tomografía por emisión de positrones que muestra una masa mediastinal derecha con calcificaciones sectoriales de 48,9 mm Tx, 48 mm APx, 45,8 mm L, que desplaza la tráquea a izquierda, con hipercaptación del radio trazador. No se evidencia compromiso del canal raquídeo. El ecocardiograma Doppler color no presentaba elementos sugestivos de hipertensión arterial pulmonar, y el mielograma y centellograma óseo fueron normales.

Se plantea diagnóstico de neuroblastoma mediastinal localizado con diarrea crónica secundaria a secreción de VIP. La dosificación de VIP muestra un valor de 515 mg/ml (Normal < 75 mg/ml).

Posteriormente se realizó la exéresis completa del tumor.

La anatomía patológica informó ganglioneuroblastoma difuso.

Presentó buena evolución posterior, con recuperación ponderal progresiva y normalización de deposiciones. La dosificación de VIP a los 3 meses de la resección quirúrgica fue de 60 mg/ml.

La TAC de control a los 3 meses de la resección no mostro recidiva tumoral. El peso actual es de 12.000 g.

Discusión

El neuroblastoma es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia. Puede originarse a lo largo de toda la cadena simpática, por lo que la localización del tumor primitivo puede ser variable. La localización más frecuente es la abdominal, que se presenta en un 75% de los casos; le siguen en frecuencia el mediastino y cuello^(1,2). La topografía mediastinal que presenta esta paciente es poco frecuente. Balaguer y Castel refieren una frecuencia de 20%². En una revisión retrospectiva de 22 casos en el Hospital Clínico de Niños Roberto del Río en Chile en un periodo de 10 años, la topografía mediastinal correspondió al 23% de los casos⁽⁸⁻¹⁰⁾. En Uruguay, Morosini y colaboradores en el Centro Hematooncológico Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el que se incluyeron 22 pacientes menores de 18 meses en un periodo de 10 años, la topografía mediastinal correspondió al 13,5% de los casos, la abdominal 54,5% y la de cuello 4,5%⁽¹¹⁾.

La edad media al momento diagnóstico es de 2 años y un 90% de los casos se diagnostican antes de los 5 años⁽¹⁾. El hallazgo clínico habitual es el descubrimiento casual de una masa abdominal en un control en salud, o una masa torácica en una radiografía de tórax. En el niño mayor, es más frecuente el síndrome de "malestar maligno", caracterizado por palidez, anemia, dolor de extremidades y febrícula⁽²⁻⁴⁾.

Díaz y colaboradores en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla, revisaron la forma de inicio de 46 casos de neuroblastoma intratorácico. El 54% de los pacientes presentaba algún síntoma inicial respiratorio, neurológico, o de carácter general; mientras que el 46% restante se diagnosticó en forma casual (radiografía de tórax en el curso de infecciones respiratorias o por valoración general quirúrgica)⁽¹²⁾.

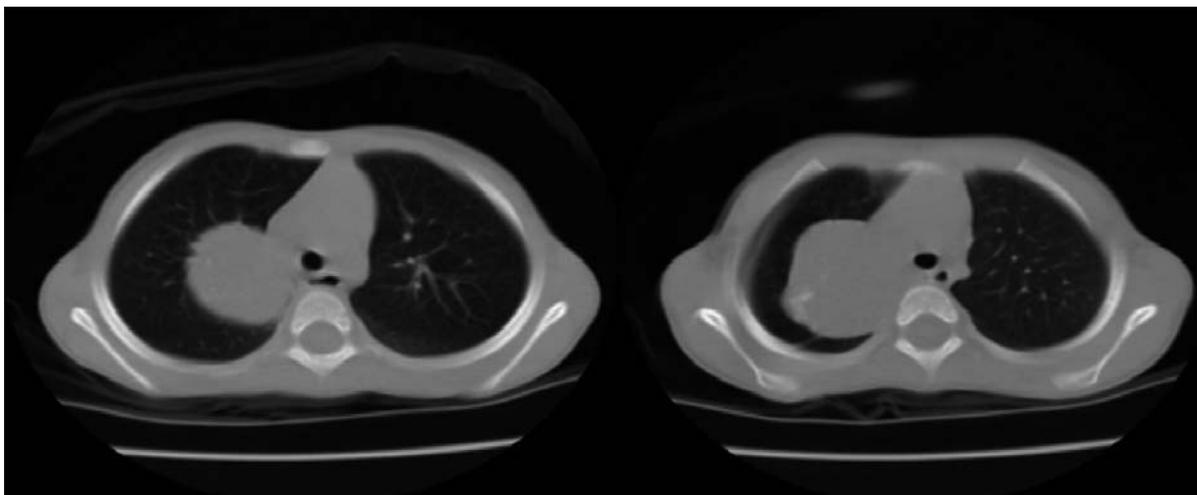


Figura 2. Tomografía de tórax, se evidencia masa tumoral redondeada, delimitada, heterogénea con calcificaciones, compatible con neuroblastoma.

Los pacientes con diarrea intratable como síntoma principal sugestivo de neuroblastoma son poco frecuentes por lo que su diagnóstico es difícil. Estos casos son secundarios a la secreción de VIP por el tumor⁽²⁾.

El VIP es un polipéptido lineal que contiene 28 residuos de aminoácidos. Se encuentra en las neuronas de todo el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central y periférico, las glándulas salivares y el páncreas. En condiciones normales es un neurotransmisor con propiedades fisiológicas: estimulación de la secreción pancreática, intestinal, biliar y de potasio del intestino grueso; inhibición de la secreción gástrica; aceleración del tránsito intestinal; inhibición de la contracción de la vesícula biliar; vasodilatación; estimulación de la resorción ósea; y estimulación de la glucogenólisis⁽⁴⁾.

En situaciones patológicas cuando las células ganglionares proliferan como en el caso de tumores y secretan VIP en cantidades excesivas, se produce una activación del AMPc a nivel intracelular con secreción aumentada de electrolitos a nivel de los enterocitos, seguida de su liberación junto con agua a la luz intestinal. Esto origina diarrea profusa con hipovolemia y en algunos casos insuficiencia renal, que suele ser la causa más frecuente de muerte⁽⁴⁾. Esto determina que la clínica de presentación sea insidiosa, con diarrea secretora intermitente, aumento de electrolitos en heces y que no mejora con el ayuno. Se acompaña de pérdida de peso y alteraciones hidroelectrolíticas como hipopotasemia, hipocloremia y acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato.

La paciente presentó hipopotasemia leve en una oportunidad. Sin embargo no se registraron episodios de deshidratación ni alteraciones hidroelectrolíticas seve-

ras ni repetidas. La hidratación y el cuidado adecuado por parte de la familia influyeron probablemente en no haber presentado disonias severas.

Otros autores describen casos similares con pocas alteraciones metabólicas a pesar de tratarse de diarreas secretoras. González y colaboradores en 2014, en España, presentó el caso de una niña de 20 meses en la que luego de 8 meses de estudio por diarrea crónica se llegó al diagnóstico de ganglioneuroblastoma abdominal secretor de VIP. De las alteraciones metabólicas sólo presentaba hipopotasemia⁽⁵⁾.

La anatomía patológica confirmó el ganglioneuroblastoma. Este tumor secretor de VIP es muy poco frecuente, constituyendo menos del 1% de los tumores neuroblásticos^(1,2,5).

En un estudio retrospectivo realizado en 2009 en Francia en un periodo de 20 años se reportaron 22 casos de neuroblastoma secretor de VIP sobre un total de 2.400 casos, representando menos de 1% del total^(5,7). En otra serie publicada por Wei Han y Huan-Min Wang en 2015 en un periodo de 10 años (1996-2006) se diagnosticaron 6 casos de neuroblastoma secretor de VIP⁽⁶⁾.

En la paciente presentada, el diagnóstico se realizó a los 26 meses de vida luego de 10 meses de iniciado los síntomas. En la serie de Wei Han y Huan-Min, la edad mínima al diagnóstico fue de 12 meses y la edad máxima 30 meses. El tiempo transcurrido desde el inicio de la diarrea al diagnóstico osciló entre 4 meses a 1 año⁽⁶⁾. En el estudio de la Sociedad Francesa de Cánceres Pediátricos, la edad media al momento diagnóstico fue de 17 meses⁽⁷⁾. Los autores atribuyen este retraso a la baja sospecha clínica por ser la diarrea el síntoma principal y a veces el único.

Para el diagnóstico se requiere un alto índice de sospecha clínica, por lo tanto, frente a un paciente con diarrea crónica secretora sin causa identificable, con o sin acidosis metabólica con hipopotasemia estaría indicado solicitar niveles de VIP⁽⁵⁾.

Según la International Neuroblastoma Staging System (INSS), este caso corresponde a un estadio 1 que incluye tumores limitados al órgano o estructura de origen⁽¹⁾.

Como en la mayoría de los casos publicados, la cirugía fue curativa sin necesidad de tratamiento adyuvante^(8,9,13-15).

Tras la resección tumoral los niveles de VIP disminuyeron de 515 mg/ml a 60 mg/ml, se normalizaron las deposiciones y presentó peso en ascenso. González y colaboradores describen que los niveles de VIP son útiles como marcador de recurrencia durante el seguimiento⁽⁵⁾.

De los casos reportados en la bibliografía, el pronóstico a largo plazo es bueno, si el tumor es resecable, y no necesita tratamiento adyuvante^(5,6).

Existen pocos datos con respecto a la sobrevida. En un estudio francés, de un total de 16 niños, se realizó cirugía exclusiva en 10 y en el resto cirugía más quimioterapia. Se consiguió respuesta completa luego de la cirugía en 14 pacientes. Los autores describen tasas de sobrevida global de 93%, y de supervivencia libre de enfermedad de 93%, en el seguimiento a 5 años⁽⁷⁾.

La principal causa de mortalidad en la etapa aguda previo al diagnóstico de la enfermedad es la hipovolemia e insuficiencia renal secundaria a la diarrea profusa⁽⁶⁾.

Conclusiones

Se presentó el primer caso clínico en Uruguay de ganglioneuroblastoma secretor de VIP con diarrea en paciente de 2 años. Se debe pensar en este diagnóstico diferencial en niños de 1 a 3 años que se presentan con diarrea crónica intratable luego de haber descartado otras etiologías.

Referencias bibliográficas

1. **Ater J.** Neuroblastoma. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson tratado de pediatría. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2009:2137-9.
2. **Balaguer J, Castel V.** Neuroblastoma. *An Pediatr Contin* 2008; 6(5):276-83.
3. **Verdecia C, Naranjo A, Rivera K, Marcano L.** Neuroblastoma torácico en la adolescencia: caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83(2):170-4.
4. **Schaarschmidt K, Morcate, JJ, Schlee J, Saxena A, Willital G.** Diarrea aguda como síntoma principal de un ganglioneuroblastoma. *An Esp Pediatr* 1998; 49(5):519-22.
5. **González MC, Pancho C, López S, Esquembre C.** Ganglioneuroblastoma secretor de péptido intestinal vasoactivo en niño de 20 meses. *An Pediatr* 2014; 80(3):e76-8.
6. **Han W, Wang H.** Refractory diarrhea: a paraneoplastic syndrome of neuroblastoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21(25):7929-32.
7. **Bourdeaut F, de Carli E, Timsit S, Coze C, Chastagner P, Sarnacki S, et al.** VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: A retrospective study by the Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(5):585-90.
8. **Husain K, Thomas E, Demerdash Z, Alexander S.** Mediastinal ganglioneuroblastoma-secreting vasoactive intestinal peptide causing secretory diarrhoea. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12(2):106-8.
9. **Bourgeois B, Boman F, Nelken B, Bonneville M, Turck D.** Diarrhée profuse révélatrice d'un neuroblastome hypersécrétant le vasoactive intestinal peptide. *Arch Pediatr* 2004; 11(4):340-3.
10. **Rostiñ C, Jauregui L, Broussain V, Gac K, Paulos A.** Neuroblastoma: forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. *Rev Ped Elec* 2005; 2(2): 16-20.
11. **Morosini F, Castiglioni M, Pagés C, Simón E, Zuccolo S, Silveira A, et al.** Neuroblastoma en niños menores de 18 meses. Experiencia de 10 años en el Centro Hematooncologico Pediátrico del Centro Hospitalario Pereria Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2013; 84(2):84-90.
12. **Díaz F, Quiroga E.** Semiología inicial del neuroblastoma torácico. *An Pediatr* 2001; 54(3):222-7.
13. **Suita S, Tajiri T, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Ohgami H, et al.** The characteristics of mediastinal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10(6):353-9.
14. **Bjellerup P, Theodorsson E, Kogner P.** Somatostatin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma and ganglioneuroma: chromatographic characterisation and release during surgery. *Eur J Cancer* 1995; 31A(4):481-5.
15. **Muller JM, Philippe M, Chevrier L, Héraud C, Alleaume C, Chadéneau C.** The VIP-receptor system in neuroblastoma cells. *Regul Pept* 2006; 137(1-2):34-41.

Correspondencia: Dra. Gimena Alcarraz.
Correo electrónico: gimealcarraz@gmail.com