

CASO CLÍNICO

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
 - a. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Doctora en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-9937-1850
 - b. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0001-9366-6343
 - c. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Doctor en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-5433-7149

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 16 marzo 2022

Aceptado: 7 julio 2022

Publicación en línea: 16 noviembre 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal. *Rev peru ginecol obstet.* 2022;68(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2458>

Diagnóstico prenatal de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal

Prenatal diagnosis of fetal adrenal cystic neuroblastoma

Duly Torres-Cepeda¹, Martha Rondon-Tapia², Eduardo Reyna-Villasmil³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2458>

RESUMEN

El neuroblastoma es un tumor embrionario que surge de los neuroblastos (células simpáticas pluripotentes) y es la lesión sólida maligna más común de la infancia. Estos tumores pueden aparecer en cualquier sitio del sistema nervioso simpático fetal, pero la glándula suprarrenal está afectada en el 90% de los casos durante el periodo prenatal. Los neuroblastomas quísticos comprenden alrededor del 50% de todos los casos diagnosticados en fetos y su frecuencia es aún mayor en el periodo posnatal. La ecografía puede utilizarse para determinar el tamaño, localización y características ecográficas del tumor. La resonancia magnética fetal puede ser útil para la estadificación y la evaluación de las metástasis. El manejo del embarazo es expectante y rara vez está indicada la interrupción del embarazo. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal.

Palabras clave: Neuroblastoma, quístico, Glándulas suprarrenales, Diagnóstico prenatal

ABSTRACT

Neuroblastoma is an embryonal tumor arising from neuroblasts (pluripotent sympathetic cells) and is the most common malignant solid lesion in childhood. These tumors can arise anywhere in the fetal sympathetic nervous system, but the adrenal gland is affected in 90% of cases during the prenatal period. Cystic neuroblastomas comprise about 50% of all cases diagnosed in fetuses and their frequency is even higher in the postnatal period. Ultrasonography can be used to determine the size, location, and sonographic features of the tumor. Fetal MRI can be useful for staging and evaluation of metastases. Management of pregnancy is expectant and termination of pregnancy is rarely indicated. A case of prenatal diagnosis of fetal adrenal cystic neuroblastoma is presented.

Key words: Neuroblastoma, cystic, Adrenal glands, Prenatal diagnosis

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es un tumor embrionario poco diferenciado de las células nerviosas simpáticas posganglionares que pueden surgir en cualquier sitio del sistema nervioso simpático. Sin embargo, 50% de los tumores aparece en la glándula suprarrenal⁽¹⁾. Representa 30% de los tumores neonatales y es la lesión maligna más frecuente en este grupo de edad y el segundo tumor más frecuente que se presenta en el periodo neonatal⁽²⁾.

El primer caso de diagnóstico prenatal de neuroblastoma suprarrenal fetal fue descrito en 1983 y, desde entonces, se han descrito aproximadamente 60 casos^(2,3). Aquellos de tipo quístico representan aproximadamente 50% de todos los casos diagnosticados en el periodo prenatal y su frecuencia es mucho mayor en el periodo posnatal⁽³⁾. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente de 21 años, primigesta, quien fue referida a la consulta prenatal de alto riesgo por hallazgo de tumor abdominal fetal en la ecografía control a las 31 semanas. La paciente negaba antecedentes personales de diabetes mellitus, hipertensión arterial previa o durante el embarazo, patología neoplásica o exposición a hidantoína, fenobar-

bital, alcohol, agentes teratogénicos, radiaciones y enfermedades infecciosas. También negaba antecedentes familiares de defectos congénitos. Su pareja no tenía lazos de consanguinidad.

Durante la evaluación ecográfica en el servicio se observó feto masculino de 32 semanas por biometría fetal y acorde a la edad gestacional. Se encontró tumoración ecogénica, homogénea, redonda, retroperitoneal, ubicada en el polo superior del riñón derecho. Medía 30 x 28 milímetros, con varias imágenes eco-negativas en su interior, la mayor de 14 milímetros de diámetro (figura 1). La tumoración no comprimía la aorta o la vena cava inferior. La glándula suprarrenal y el riñón izquierdo estaban normales. La glándula suprarrenal y el riñón derecho estaban desplazados por la tumoración, mientras que el tracto urinario parecía normal. El Doppler color reveló vascularización periférica en forma de anillo y

señales de flujo intratumoral moderadamente difusas procedente de un tronco arterial único que emergía de la arteria renal derecha. No había evidencias de hidropesía fetal o polihidramnios y el patrón de frecuencia cardíaca fetal era reactivo. El diagnóstico presuntivo fue de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal.

Las imágenes de resonancia magnética mostraron lesión compleja, homogénea e isointensa en la glándula suprarrenal fetal derecha con medidas similares a las descritas en la ecografía, con señal baja en las secuencias ponderadas en T1 y señal ligeramente alta en las secuencias ponderadas en T2 (figura 2). La lesión estaba separada de la glándula suprarrenal y riñón derecho, provocando ligero desplazamiento inferior del riñón y sin evidencia de metástasis hepáticas. En vista de los hallazgos se decidió tomar conducta conservadora.

FIGURA 1. IMAGEN ECOGRÁFICA DEL NEUROBLASTOMA SUPRARRENAL FETAL. LAS FLECHAS INDICAN LAS PORCIONES QUÍSTICAS DE LA TUMORACIÓN.

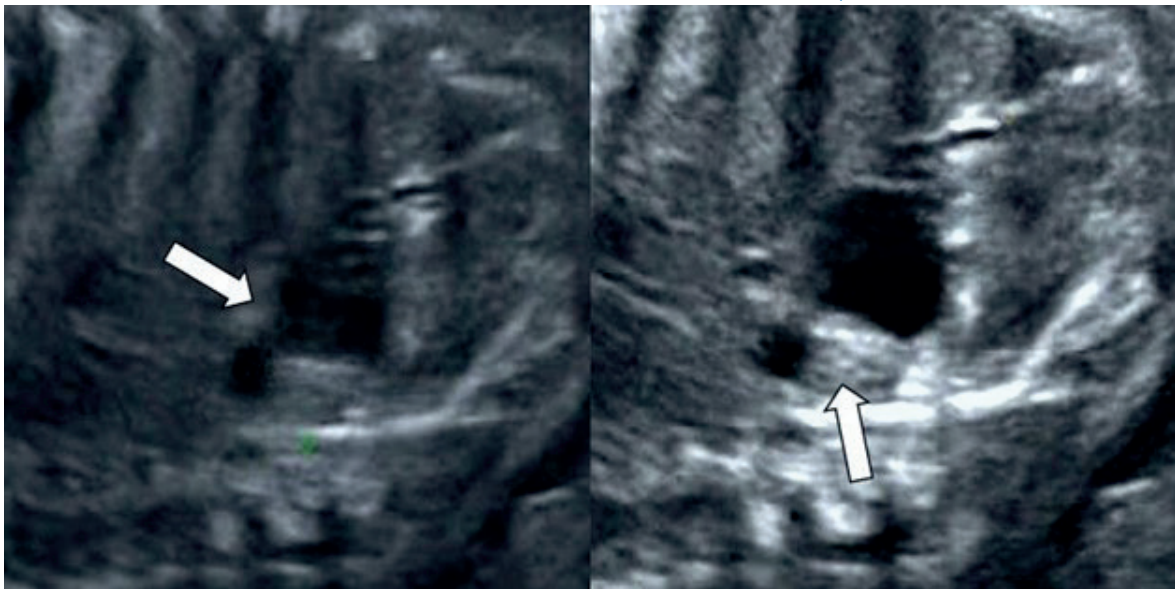


FIGURA 2. CORTE A) AXIAL, B) CORONAL Y C) SAGITAL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA. LAS FLECHAS INDICAN AL NEUROBLASTOMA SEPARADO DEL RIÑÓN.





La paciente fue sometida a cesárea por presentación podálica a las 38 semanas, sin complicaciones. Se obtuvo recién nacido vivo masculino de 3,100 gramos, hemodinámicamente estable, con puntaje de Apgar de 7 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos, respectivamente.

Durante el periodo posnatal inmediato las imágenes ecográficas abdominales mostraron tumoración quística retroperitoneal que no se originaba de la glándula suprarrenal derecha. Las concentraciones de ácido vanililmandélico en orina, enolasa específica de las neuronas, lactato deshidrogenasa, ferritina y alfafetoproteína en sangre estaban dentro de límites normales. Las imágenes de resonancia magnética en el quinto día posparto evidenciaron lesión heterogénea, separada del riñón y la glándula suprarrenal derecha, de 30 x 25 x 18 milímetros, con un componente quístico predominante, sin evidencia de metástasis. Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de neuroblastoma quístico suprarrenal fetal estadio IV.

El cariotipo de la sangre periférica reveló un complemento 46,XX normal. Los resultados del estudio de amplificación del proto-oncogen MYCN del neuroblastoma fueron negativos. El resto de los factores pronósticos [aneuploidía, delección 1p (-), expresión de Trk A (+)] eran favorables. El recién nacido fue referido a la consulta de cirugía pediátrica para su seguimiento.

DISCUSIÓN

Durante la quinta semana de desarrollo, las células mesoteliales, entre la raíz del mesenterio y las gónadas en desarrollo, comienzan a diferenciarse en órganos acidófilos que forman la corteza de la glándula suprarrenal, mientras que las células de la cresta neural procedentes del sistema simpático invaden la porción medial, disponiéndose en forma de cordones y racimos. Estas células, se convierten en neuroblastos y dan lugar a la médula de la glándula suprarrenal, luego maduran para formar células ganglionares hasta las 18 a 20 semanas de gestación. El tamaño de la glándula suprarrenal fetal es 20 veces mayor comparado con el adulto, alcanzando un peso de 2 a 4 gramos al nacer. También está muy vascularizada e irrigada por las arterias frénica inferior, renal y aorta abdominal. La sangre venosa drena en una vena central que desemboca en la vena renal a la izquierda y directamente en la vena cava a la derecha⁽⁴⁾.

El neuroblastoma es una neoplasia embrionaria formada por neuroblastos malignos⁽⁵⁾. Aunque es la neoplasia abdominal más común diagnosticada en neonatos y tiene una frecuencia de hasta 1:40 en estudios de anatomía patológica, su incidencia oscila entre 1/10,000 y 1/30,000 en la infancia y es ligeramente más común en la población caucásica y el sexo masculino⁽⁶⁾. Probablemente esta discrepancia es debida a la elevada tasa de maduración o regresión espontánea⁽⁷⁾. La etiología propuesta para su aparición es la pérdida de una región crítica en el cromosoma 1 (locus p36). La amplificación del proto-oncogén N-myc también ha sido correlacionada con la agresividad del tumor⁽⁶⁾. Se ha mostrado que la proteína S-100b puede inhibir su desarrollo en el síndrome de Down, ya que el gen que codifica esta proteína se localiza en el cromosoma 21⁽⁸⁾. También son descritas como posible causa el tratamiento materno con fenobarbital y fenitoína, pero esta asociación sería casual⁽⁹⁾.

La ecografía es una herramienta de cribado útil para la evaluación de tumores abdominales fetales⁽¹⁰⁾. Las glándulas suprarrenales fetales pueden identificarse fácilmente con este método diagnóstico. Estas tienen una forma discoide en la vista transversal, y aparecen como estructuras en forma de Y o V en el borde superior del riñón en una vista axial y pueden visualizarse desde el final del primer trimestre. El neuroblastoma puede ser difícil de diagnosticar durante el periodo prenatal. El aspecto ecográfico típico es el de un tumor sólido extrarrenal, bien encapsulado, que desplaza el riñón en dirección inferior y lateral. Sin embargo, también ha sido descrito como tumor 'ecogénico' o 'heterogéneo' en las imágenes ecográficas y, ocasionalmente, también puede ser quístico o complejo^(3,11). La clave del diagnóstico es el cambio de aspecto con el tiempo, generalmente hacia una masa quística de tamaño decreciente. Puede permanecer una calcificación periférica en forma de borde. Este último está relacionado con la necrosis, la hemorragia o la involución tumoral espontánea^(10,11). Además, puede tener áreas hiperecoicas con microcalcificaciones y la sombra acústica distal puede deberse a calcificaciones de gran tamaño. Las áreas menores e irregulares están relacionadas con hemorragias o necrosis⁽⁶⁾.

Los casos diagnosticados durante el periodo prenatal son infrecuentes y la mayoría es detectada en el tercer trimestre, lo que indica el rá-



vido crecimiento de estas lesiones. El Doppler color permite diferenciar en forma efectiva del hematoma de la glándula suprarrenal, ya que la mayoría de los hematomas pueden resolverse en forma espontánea, mientras que esto ocurre solo en una pequeña parte de los neuroblastomas. Por lo tanto, el diagnóstico prenatal permite planificar el parto y realizar la intervención quirúrgica neonatal inmediata cuando sea necesario^(10,11).

En la mayoría de los casos los síntomas maternos son muy raros. Los posibles síntomas incluyen sudoración, rubor, palpitations, parestesias e hipertensión, conocido como síndrome de hidropesía en espejo. Todo esto está relacionado con el paso de catecolaminas a la circulación materna, generalmente durante el tercer trimestre. Las catecolaminas pueden aumentar la resistencia vascular, disminuir el volumen plasmático circulante, causar redistribución del flujo sanguíneo, provocar hipertensión e inducir cardiomiopatía⁽¹²⁾. Sin embargo, la miocardiopatía materna inducida por catecolaminas es rara⁽¹³⁾. Las concentraciones maternas de ácido vanilmandélico y homovanílico estaban aumentadas en menos de un tercio de los casos diagnosticados en el periodo prenatal⁽¹⁴⁾. Sin embargo, el aumento de las concentraciones solo está presente en menos del 10% de los neuroblastomas quísticos⁽¹⁵⁾.

Las imágenes de resonancia magnética fetal es un complemento de la ecografía prenatal y su principal ventaja es su capacidad para obtener imágenes en cualquier plano, especialmente en los casos en que los hallazgos ecográficos son inespecíficos debido a la obesidad materna u oligohidramnios. También permite confirmar la localización anatómica y excluir la hemorragia suprarrenal o quistes corticales renales^(10,16). Las imágenes T2 ponderadas muestran señales marcadas en la composición quística y moderada en la composición sólida. Las áreas de hemorragia intratumoral suelen tener alta intensidad de señal en las imágenes T1⁽¹⁶⁾. La gammagrafía con metayodobencilguanidina, marcador específico del tejido tumoral simpático, proporciona un método eficaz para detectar neuroblastomas quísticos neonatales, con una sensibilidad del 70%^(15,17).

El diagnóstico diferencial del neuroblastoma fetal incluye hemorragia suprarrenal, secuestro pulmonar extralobar subdiafragmático, tumor

quístico de Wilms, duplicación del polo superior con implantación ureteral ectópica, riñón displásico multiquístico, quistes neurogénicos, nefroma mesoblástico, síndrome de Beckwith-Wiedemann, teratoma retroperitoneal, quistes de duplicación entérica, tumores hepáticos y quistes esplénicos^(2,6). El secuestro pulmonar extralobar subdiafragmático es una condición más común, frecuentemente ecogénico, del lado izquierdo, y puede ser identificado en el segundo trimestre. Por otra parte, el neuroblastoma es frecuentemente quístico, del lado derecho y generalmente es diagnosticado en el tercer trimestre. Los estudios de flujo Doppler también son útiles para diferenciar estas condiciones⁽¹⁾.

La tasa de supervivencia es mayor en los casos detectados en el periodo prenatal comparado con los detectados en lactantes. La regresión espontánea se produce en 40% de los casos después del parto. Por lo tanto, el manejo expectante es la opción recomendada y rara vez está indicada la interrupción del embarazo. El aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales o la hemorragia pueden influir en el modo de parto, ya que se ha informado de distocia y hemoperitoneo fetal con el parto vaginal^(18,19). Las intervenciones in útero no están justificadas en este tipo de neoplasia congénita⁽²⁾.

Por otra parte, en aquellos casos con características biológicas y clínicas favorables, el consejo es el seguimiento conservador, reservando el tratamiento quirúrgico para los casos con mal pronóstico. El contenido de ADN celular diploide y la amplificación del proto-oncogén N-rayc conllevan a mal pronóstico, mientras que el contenido de ADN celular hiperdiploide y la ausencia de amplificación del oncogén N-myc parecen conllevar un pronóstico favorable⁽²⁰⁾.

En conclusión, el neuroblastoma quístico suprarrenal fetal es un tumor embrionario de células nerviosas poco diferenciado. La glándula suprarrenal está comprometida en la mayoría de los casos. La ecografía es el método de imagen de elección para el diagnóstico de los tumores fetales. Las imágenes de resonancia magnética fetal son útiles por su capacidad de imagen multiplanar para lograr un diagnóstico correcto. La interrupción del embarazo no está indicada en estos casos, ya que en la mayoría de las ocasiones se observa una regresión espontánea del tumor en el periodo posnatal.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Werner H, Daltro P, Davaus T, Araujo Júnior E. Fetal neuroblastoma: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in the prenatal and postnatal IV-S stage. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(5):407-10. doi: 10.5468/ogs.2016.59.5.407
2. Messina M, Di Maggio G, Garzi A, Molinaro F, Amato G, Ferrara F. Neonatal dumbbell neuroblastoma: a case report. *Minerva Pediatr.* 2009;61(3):349-54.
3. Boutroux H, Garel C, Jouannic JM, Forin V, Mitanchez D, Fasola S, et al. Neonatal dumbbell neuroblastoma: a case report, from prenatal diagnosis to postnatal strategy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(4):328-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000242
4. Flanagan SM, Rubesova E, Jaramillo D, Barth RA. Fetal suprarenal masses--assessing the complementary role of magnetic resonance and ultrasound for diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2016;46(2):246-54. doi: 10.1007/s00247-015-3470-1
5. Cass DL. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1530-41. doi: 10.21037/tp-20-440
6. Birkemeier KL. Imaging of solid congenital abdominal masses: a review of the literature and practical approach to image interpretation. *Pediatr Radiol.* 2020;50(13):1907-20. doi: 10.1007/s00247-020-04678-1
7. Minakova E, Lang J. Congenital neuroblastoma. *Neoreviews.* 2020;21(11):e716-e727. doi: 10.1542/neo.21-11-e716
8. Valter K, Zhivotovsky B, Gogvadze V. Cell death-based treatment of neuroblastoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):113. doi: 10.1038/s41419-017-0060-1
9. Nie Q, Su B, Wei J. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2400-2404. doi: 10.3892/etm.2016.3628
10. Psarris A, Sindos M, Dimopoulou A, Antsaklis P, Psarakis A, Kataras T, et al. Prenatal diagnosis of adrenal neuroblastoma - differential diagnosis of suprarenal masses in the third trimester of pregnancy. *Ultrasound Int Open.* 2019;5(3):E93-E95. doi: 10.1055/a-1070-8651
11. Hwang SM, Yoo SY, Kim JH, Jeon TY. Congenital adrenal neuroblastoma with and without cystic change: differentiating features with an emphasis on the value of ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(5):1105-11. doi: 10.2214/AJR.16.16452
12. Kwok SY, Cheng FW, Lo AF, Leung WK, Yam MC, Li CK. Variants of cardiomyopathy and hypertension in neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):e158-61. doi: 10.1097/MPH.0b013e318290c628
13. Carlson P, Jefferies JL, Kearney D, Russell H. Refractory dilated cardiomyopathy associated with metastatic neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(4):736-8. doi: 10.1002/pbc.22569
14. Kume A, Morikawa T, Ogawa M, Yamashita A, Yamaguchi S, Fukayama M. Congenital neuroblastoma with placental involvement. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8198-204.
15. MacFarland SP, Mostoufi-Moab S, Zelle K, Mattei PA, States LJ, Bhatti TR, et al. Management of adrenal masses in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(8):10.1002/pbc.26432. doi: 10.1002/pbc.26432.
16. Badawy M, Gaballah AH, Ganeshan D, Abdelalzi A, Remer EM, Alsabbagh M, et al. Adrenal hemorrhage and hemorrhagic masses; diagnostic workup and imaging findings. *Br J Radiol.* 2021;94(1127):20210753. doi: 10.1259/bjr.20210753
17. Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, Natale F, Clerico A, Schiavetti A, et al. Long-term follow-up of the "wait and see" approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. *World J Surg.* 2013;37(2):459-65. doi: 10.1007/s00268-012-1837-0
18. Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, Austin M, Heaton TE, Bruny J, et al. Update on neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):383-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.004
19. Cho JY, Lee YH. Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. *Ultrasonography.* 2014;33(4):240-51. doi: 10.14366/usg.14019
20. Lerone M, Ognibene M, Pezzolo A, Martucciello G, Zara F, Morini M, et al. Molecular genetics in neuroblastoma prognosis. *Children (Basel).* 2021;8(6):456. doi: 10.3390/children8060456