

Neuroblastoma neonatal estadio IV y IVs: Tratamiento quirúrgico con silo y reducción hepática

A. Sferco, V. Defago, J. Moyano, B. Tramunt, A. Berretta, E. Romero Manteola

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad y Hospital Privado CMC. Córdoba, Argentina.

RESUMEN

Las metástasis hepáticas del neuroblastoma neonatal pueden causar fallo multiorgánico debido al crecimiento rápido y hepatomegalia masiva. El **objetivo** de este trabajo es presentar dos neonatos con Neuroblastoma estadio IV y IVs en situación crítica que necesitaron un silo abdominal descompresivo y reducción hepática para lograr el cierre abdominal definitivo. Actualmente los dos niños tienen 6 años de edad y están libres de enfermedad.

Conclusión. La colocación de un silo abdominal descompresivo continúa siendo una opción de rescate. La reducción hepática quirúrgica podría ser una alternativa para el cierre precoz del abdomen.

PALABRAS CLAVE: Neuroblastoma; Neuroblastoma neonatal; Hepatomegalia; Silo abdominal; Hepatectomía.

NEONATAL STAGE IV AND IVs NEUROBLASTOMA: SURGICAL TREATMENT WITH SILO AND LIVER REDUCTION

ABSTRACT

Hepatic metastases of neonatal neuroblastoma can cause multiple organ failure due to rapid growth and severe hepatomegaly. The **objective** of this work is to present two infants with neuroblastoma stage IV and IVs in a critical situation that needed a decompressive abdominal silo and surgical liver reduction for definitive abdominal closure. Currently both children are 6 years old and they are free from disease.

Conclusion. The placement of a silo for abdominal decompression is still an indication for salvage. Surgical hepatic reduction is an alternative for the early closure of the abdomen avoiding complications due to infection or dehiscence of the silo.

KEY WORDS: Neuroblastoma; Neonatal neuroblastoma; Hepatomegaly; Abdominal silo; Hepatectomy.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con neuroblastoma IVs, a pesar de presentar metástasis en hígado, médula ósea y/o piel, desde el punto de vista oncológico pueden tener un comportamiento benigno y se ha descrito su regresión espontánea⁽¹⁾. Sin embargo, en el 50% de los casos de NBL IVs, los implantes hepáticos crecen tan rápidamente que la hepatomegalia masiva aumenta la presión abdominal y puede comprometer la vida del paciente; la muerte se produce debido a complicaciones como la insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y coagulopatía⁽²⁾. Esta situación ocurre en las primeras semanas de vida, y se considera de mal pronóstico la edad menor de 2 meses. La mortalidad actual del neuroblastoma estadio IVs con progresión de la enfermedad continúa siendo del 20 al 30% a pesar de los tratamientos multimodales^(3,4).

Los pacientes con neuroblastoma estadio IV pueden tener un comportamiento similar aunque con peor pronóstico desde el punto de vista oncológico debido a recidivas de la enfermedad⁽⁵⁾.

Se han descrito diversos métodos para tratar la infiltración difusa del hígado en pacientes sintomáticos, como la quimioterapia o radioterapia. La utilización de un silo abdominal transitorio tiene el propósito de disminuir la presión abdominal en el paciente descompensado mientras el tumor y sus metástasis involucionan⁽⁶⁾. La técnica del silo, descrita por varios autores, puede ocasionar complicaciones debidas a la malla como infecciones y dehiscencia de sutura^(7,8). La reducción del parénquima hepático surgió, en nuestros casos, como una alternativa para disminuir el volumen del contenido abdominal, acortar el periodo de tiempo del silo y facilitar el cierre precoz de la pared abdominal. Sin embargo, no hemos encontrado referencias en la bibliografía que apoyen esta conducta.

El objetivo de este trabajo es presentar dos neonatos con neuroblastoma estadio IV y IVs que fueron tratados con éxito mediante la colocación de un silo abdominal y reducción hepática quirúrgica para lograr el cierre precoz y definitivo del abdomen.

Correspondencia: Dr. Ariel Sferco. Aconcagua 1864. Parque Capita, 5010. Córdoba, Argentina.

E-mail: casferco@hotmail.com

Recibido: Abril 2014

Aceptado: Enero 2015

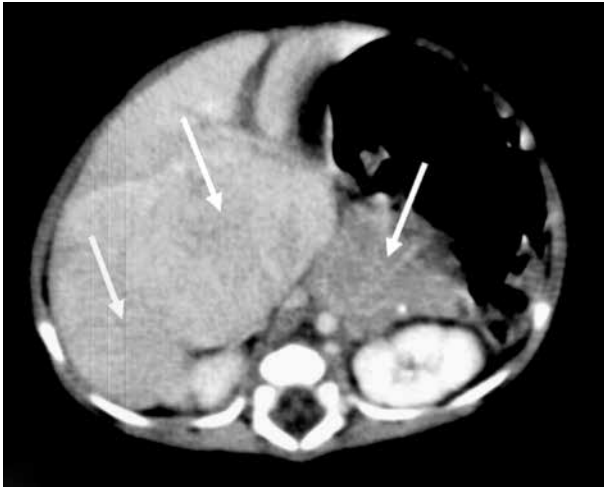


Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen. Masa tumoral en glándula suprarrenal izquierda e hígado con múltiples y voluminosos implantes.

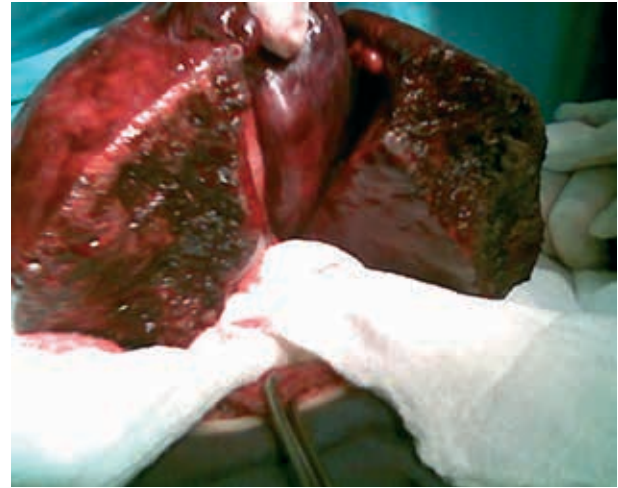


Figura 2. Reducciones hepáticas quirúrgicas no anatómicas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 7 días de vida con distensión abdominal, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria. La ecografía y la tomografía computarizada (TAC) demostraron un tumor en la glándula suprarrenal izquierda y metástasis hepáticas (Fig. 1). El ácido vanilmandélico, la enolasa neuronal específica y la ferritina estaban elevados. La punción de médula ósea no mostró compromiso de la misma. La punción biopsia del hígado confirmó el diagnóstico de neuroblastoma pobremente diferenciado. No se pudo realizar el MIBG debido al mal estado del paciente. A los 14 días de vida se inició tratamiento con ciclofosfamida según protocolo SIOPEN para neuroblastoma estadio IVs. El paciente debió ser mantenido con asistencia respiratoria mecánica e hidratación parenteral, presentando trastornos del retorno venoso, (edema en miembros inferiores) y oliguria (Escala de Philadelphia de 8). Su estado crítico aceleró la indicación de un silo abdominal de polietileno descompresivo, lo que produjo una importante mejoría clínica del paciente. A los 7 días de la cirugía se produjo dehiscencia de la sutura del silo. Durante la cirugía de reparación se decidió reducir el parénquima hepático en un 30-35% de su tamaño aproximadamente, lo cual facilitó el cierre definitivo de la pared abdominal. Se realizaron 2 resecciones no anatómicas a nivel de los segmentos 5 y 6 del hígado derecho y los segmentos 2 y 3 del hígado izquierdo. Dicha elección se basó en el aspecto tumoral del parénquima que denotaba una mayor facilidad técnica para la resección. Se utilizó una técnica estándar de hepatectomía parcial, marcando la cápsula con electrobisturí, transección del parénquima con digitoclasia y ligadura de pedículos vasculares y canalículos biliares (Fig. 2). Se selló la superficie cruenta del parénquima con electrocauterio y se cerró la pared abdominal con puntos

totales colocando 1 drenaje abdominal. En el periodo postoperatorio se debió transfundir sangre fresca y plaquetas para mantener el estado hemodinámico. Después de la mejoría clínica del paciente se completaron los 10 ciclos de ciclofosfamida y no recibió ningún otro tratamiento. La histopatología informó de un neuroblastoma pobremente diferenciado con escaso estroma. No se evidenció amplificación del N-Myc. El MIBG realizado después de la mejoría del paciente mostró captación en la glándula suprarrenal y focos difusos en el parénquima hepático, sin otro compromiso orgánico, confirmando el estadio IVs del neuroblastoma según el INSS. Los controles se realizaron con ecografía abdominal y TAC, observándose la desaparición progresiva del tumor y la regeneración del parénquima hepático. A los 6 años de edad, el paciente se encuentra libre de enfermedad y con función hepática normal.

Caso 2

Paciente de sexo masculino de 14 días de vida que ingresó en mal estado general, con hepatomegalia y dificultad respiratoria. La ecografía y la TAC evidenciaron un tumor en la glándula suprarrenal izquierda e infiltración hepática. Los niveles de ferritina, enolasa y ácido vanilmandélico estaban elevados. La punción de médula ósea mostró una invasión tumoral del 25% por lo que se consideró neuroblastoma estadio IV según el INSS, observando además una amplificación del oncogén N-Myc. Se inició tratamiento con ciclofosfamida según el protocolo SIOPEN. A pesar del tratamiento, la enfermedad progresó y el paciente debió ser sometido a asistencia respiratoria mecánica; presentó fallo hepático, compromiso digestivo, renal y trastornos del retorno venoso (Escala de Philadelphia 9), por lo que se indicó una intervención quirúrgica de rescate. Se realizó la resección no anatómica del 30-35% del parénquima hepático (parte de los segmentos 5 y 6 del hígado derecho y parte de los segmentos 2 y 3 del hígado izquierdo),



Figura 3. Silo descompresivo, hemoperitoneo y drenaje abdominal.

con técnica quirúrgica similar al caso N° 1. Se confeccionó un silo de polietileno debido a la imposibilidad de cerrar la pared abdominal a pesar de las hepatectomías parciales y se colocó un tubo de drenaje abdominal (Fig. 3). La histología informó de un neuroblastoma pobremente diferenciado con escaso estroma y se demostró amplificación del oncogén N-Myc. Durante el periodo postoperatorio, presentó alteraciones hemodinámicas y coagulación intravascular diseminada. Se transfundieron sangre y plaquetas y se administró Factor VII activado. Debido a que no se contaba con equipamiento específico para realizar hemodiálisis en neonatos, se realizó diálisis peritoneal a través del drenaje abdominal colocado por su hemoperitoneo, con buena respuesta, hasta que recuperó la función renal. La mejoría del paciente permitió la extracción del silo y el cierre definitivo de la pared abdominal a los 44 días de vida. Se realizó tratamiento quimioterápico de acuerdo al Protocolo SIOPEN para pacientes menores de 1 año de Riesgo Elevado, 6 ciclos en total (4 ciclos con vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina, intercalados con 2 ciclos de carboplatino y etopósido). Posteriormente, de acuerdo al protocolo, se efectuó consolidación con quimioterapia en altas dosis de melfalam y busulfan y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. A los 4 meses se realizó la resección del tumor primario localizado en la glándula suprarrenal izquierda, la cual no se había realizado en las cirugías anteriores para no aumentar la duración y la complejidad quirúrgicas. A los 6 años de vida se encuentra libre de enfermedad y con un hígado de tamaño y función normal.

DISCUSIÓN

La edad menor de un año es un factor de buen pronóstico en pacientes con neuroblastoma. Sin embargo, en la etapa neonatal las metástasis hepáticas con crecimiento descontrolado pueden causar una situación crítica y amenazar la vida del paciente por el aumento de la presión abdominal que conduce al fallo multiorgánico. Hsu y cols. desarrollaron una escala para evaluar la severidad de los síntomas producidos por la hepatomegalia masiva. El objetivo de esta escala es ayudar a decidir una conducta, ya sea un simple control del paciente o iniciar un tratamiento médico. Este sistema evalúa el sufrimiento de los pulmones, hígado y riñones, la compresión de la vena cava y del aparato digestivo. Una puntuación de 0 significa que no hay ninguna amenaza para los órganos mientras que una puntuación de 10 significa sufrimiento de los 5 aparatos con un elevado riesgo para la vida⁽²⁾. En nuestros casos, la progresión de la enfermedad sin respuesta inmediata a la ciclofosfamida se tradujo en puntuaciones de 8 y 9, con altísimo riesgo de muerte. Las medidas de rescate, como por ejemplo la descompresión abdominal quirúrgica, no están exentas de riesgos colaterales, pero para algunos autores es la primera opción en los casos de gravedad extrema. La idea de fabricar una hernia abdominal con un silo se utiliza desde la década de los 70, con éxito en algunos casos pero también con muchos fracasos⁽⁶⁻⁹⁾. Últimamente se han publicado varios artículos que destacan las bondades de la descompresión abdominal utilizando diversos materiales y técnicas que incluyen la presión negativa^(10,11). Parece ser que lo más importante es la descompresión y no tanto los materiales utilizados ya que el éxito del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. En un paciente con mejoría clínica importante fue factible el plegado progresivo del silo hasta lograr el cierre abdominal definitivo⁽¹²⁾. El tiempo promedio que tarda la hepatomegalia en disminuir de tamaño y mejorar el estado del paciente es de 2 a 3 semanas⁽¹³⁾ y en ese periodo de tiempo las posibilidades de complicaciones de un silo aumentan. En nuestro primer caso, la dehiscencia de la sutura se produjo a los 7 días, mientras que en el segundo caso el silo no produjo complicaciones durante 20 días.

En la actualidad, la quimioembolización de la arteria hepática es un procedimiento propuesto en el algoritmo de tratamiento de los neuroblastomas estadio IVs con hepatomegalia masiva que no responden a la quimioterapia endovenosa. Si bien es un procedimiento con riesgo de complicaciones, puede mejorar los resultados en este grupo de pacientes^(14,15). Nuestro servicio no tenía la posibilidad de realizar una angioquimioembolización, por ello, se realizó la descompresión quirúrgica urgente utilizando bolsas de polietileno.

No se ha encontrado respaldo bibliográfico que apoye nuestra postura con respecto a la hepatectomía parcial para disminuir el volumen del contenido abdominal y acelerar los tiempos del cierre de la pared. En general, la información se refiere a experiencias en pacientes con metástasis hepáticas localizadas o en niños mayores de 4 meses en los cuales se

efectuaron resecciones hepáticas anatómicas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En nuestros pacientes el hígado estaba totalmente infiltrado, su tamaño muy aumentado y la consistencia era rígida. Por la dificultad para respetar los segmentos hepáticos, en estos casos se realizó una resección no anatómica, extrayendo más de un tercio del hígado. En los estudios de seguimiento se observaron la desaparición de las metástasis y la regeneración del parénquima hepático.

En la literatura actual existe controversia en cuanto a la necesidad de reseccionar el tumor primitivo (SIOPEN). La resección del tumor primario en el NBL IVs estaría indicada en los casos de tumor residual después de la quimioterapia, sobre todo en aquellos con amplificación del N-Myc, o marcadores tumorales persistentemente elevados. En nuestro primer caso, con un estadio Ivs, no hubo imágenes residuales posteriores al tratamiento y los marcadores serológicos eran normales, por lo cual no se realizó cirugía del tumor primario. En nuestro segundo caso, con neuroblastoma estadio IV, amplificación del N-Myc y con imágenes residuales del tumor suprarrenal posterior a la quimioterapia, decidimos realizar la resección del tumor primario tras completar los 6 ciclos de quimioterapia, la consolidación a altas dosis y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

CONCLUSIONES

En los pacientes con NBL IV y IVs, con hepatomegalia masiva y progresión de la enfermedad, la colocación precoz de un silo descompresivo permite mejorar la ventilación y disponer de más tiempo para continuar con la quimioterapia y/o esperar la involución tumoral.

La reducción quirúrgica del parénquima hepático podría ser en algunos casos una alternativa de rescate para reducir el volumen del contenido abdominal, disminuir el tiempo de uso del silo y asegurar el cierre precoz de la pared abdominal.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favorable prognosis. *Lancet*. 1971; 1: 1046-9.
- Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: Criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol*. 1996; 27: 521-8.
- Haupt R, Garaventa A, Gambini C, Parodi S, Cangemi G, Casale F, et al. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: A Report of Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2331-8.
- Schleiermacher G, Rubie H, Hartman O, Bergeron C, Chastagner P, Mechinaud F, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma – Report of 10 years of experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer*. 2003; 89: 470-6.
- Nickerson HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, Bachner RL, Sather H, Hammond D. Comparison of stage IV and IV-S neuroblastoma in the first year of life. *Med Pediatr Oncol*. 1985; 13: 261-8.
- Schnauffer L, Koop CE. Silastic abdominal patch for temporary hepatomegaly in stage 4s neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 1975; 10: 73-5.
- Müller-Berghaus J, Kurowski C, Gharib M, Engelskirchen R, Roth B, Bertold F. Artificial abdominal hernia for the treatment of hepatomegaly in a neonate with stage 4s neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 16: 453-8.
- Keene DJ, Minford J, Craigie RJ, Humphrey G, Bruce J. Laparotomy closure in stage 4s neuroblastoma. *J Ped Surg*. 2011; 46: 1-4.
- Scherl DH, Dibenedetto V, Questa H. Neuroblastoma IVs con hepatomegalia masiva. *Rev Cir Infantil*. 1999; 9: 176-8.
- Mc Gahren ED, Rodgers BM, Waldron PE. Successful management of stage 4S neuroblastoma and severe hepatomegaly using absorbable mesh in an infant. *J Pediatr Surg*. 1998; 33: 1554-7.
- Roberts S, Creamer K, Shoupe B, Flores Y, Robie D. Unique management of stage 4S neuroblastoma complicated by massive hepatomegaly: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 142-4.
- Harper L, Perel Y, Lavrand F, Brissaud O. Surgical management of neuroblastoma-related hepatomegaly: do material and method really count? *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25: 313-7.
- Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage 4s neuroblastoma need treatment? *Arch Dis Child*. 1981; 56: 271-4.
- Weintraub M, Waldman E, Koplewitz B, Bloom A, Gross E, Freeman A, Revel-Vilk S. A sequential treatment algorithm for infants with stage 4s neuroblastoma and massive hepatomegaly. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59: 182-4.
- Boztug K, Kiely E, Roebuck D, Gaze M, Begent J, Brock P, Michalski A. Successful treatment of N-myc amplified, progressive stage 4s neuroblastoma in a neonate with hepatic artery embolization in addition to multimodality treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 253-7.
- Tannuri AC, Tannuri U, Gibelli NE, Romao RL. Surgical treatment of hepatic tumors in children, lessons learned from liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2009; 44: 2083-7.
- Su WT, Rutigliano DN, Gholizadeh M, Jamagin WR, Blumgart LH, La Quaglia MP. Hepatic metastasectomy in children. *Cancer*. 2007; 109: 2089-92.
- Glick RD, Nadler EP, Blumgart LH, La Quaglia MP. Extended left hepatectomy in childhood. *J Pediatr Surg*. 2000; 35: 303-7.