

Ganglioneuroblastoma secretor de péptido intestinal vasoactivo (VIP): a propósito de un caso

M. L. Sancho Rodríguez⁽¹⁾, R. García Romero⁽²⁾, B. Izquierdo Hernández⁽³⁾, C. Rodríguez-Vigil Iturrate⁽¹⁾, A. Muñoz Mellado⁽¹⁾, M. A. C. Calvo Escribano⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Oncohematoinmunología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁽²⁾ Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁽³⁾ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2020; 50: 91-95]

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 22 meses con diarrea crónica de 4 meses de evolución, estancamiento ponderal, abdomen distendido e hipopotasemia. Tras la realización de pruebas complementarias se le diagnostica de ganglioneuroblastoma paravertebral derecho de riesgo intermedio. Se inicia tratamiento quimioterápico, a pesar del cual persisten los ingresos frecuentes por deshidrataciones moderadas debidas a diarreas persistentes asociadas a hipopotasemias y acidosis metabólicas severas. Se solicitan niveles de péptido intestinal vasoactivo (VIP) en suero, que aparecen muy elevados, lo que confirma el diagnóstico de ganglioneuroblastoma productor de VIP. Por último, se interviene quirúrgicamente al paciente, siendo la resección tumoral curativa y consiguiendo la resolución de los síntomas.

La diarrea crónica intratable puede ser un síndrome paraneoplásico del ganglioneuroblastoma. En estas situaciones, las mediciones de VIP en suero pueden ser cruciales para el diagnóstico. Los tumores secretores de VIP o vipomas son muy raros en la infancia, y los tumores del sistema nervioso simpático (ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma) son los más frecuentes. Se presentan principalmente en menores de 2 años y suelen tener un pronóstico favorable, siempre que sean resecables. Es importante valorar esta posibilidad diagnóstica en la evaluación de niños con diarrea crónica intratable.

PALABRAS CLAVE

Diarrea, hipopotasemia, ganglioneuroblastoma, péptido intestinal vasoactivo, vipoma, síndrome paraneoplásico.

Ganglioneuroblastoma secreting vasoactive intestinal peptide (VIP): in relation to a case study

ABSTRACT

The case study involves a 22-month-old child with a 4-month course of chronic diarrhea, stagnant weight, bloated abdomen and hypokalemia. After a wide range of tests, he was diagnosed with a medium-risk right paravertebral ganglioneuroblastoma. Chemotherapy treatment was started, despite frequent hospital admissions because of moderate dehydration due to persistent diarrhea associated with hypokalemia and severe metabolic acidosis. A test for vasoactive intestinal peptide levels in serum was requested, which came out very high, confirming the suspected diagnosis of a ganglioneuroblastoma that was producing VIP. In the end, the patient had surgery, which involved the curative resection of the tumour and led to the resolution of the symptoms.

The untreatable chronic diarrhea could be paraneoplastic syndrome from the ganglioneuroblastoma. In situations such as these, the measuring of VIP in serum could be crucial for diagnosis. Tumours that secrete VIP, or vipomas, are very rare in children, as

Correspondencia: María Luisa Sancho Rodríguez
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
Teléfono: +34 616 260 698
mlsr:sancho@gmail.com
Recibido: mayo de 2019. Aceptado: julio de 2019

they are most frequently tumours that form on the sympathetic nervous system (ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma). They appear principally in children under 2 years old and normally have a favourable prognosis whenever they are removable. It is important to take this diagnostic possibility into account when assessing children with untreatable chronic diarrhea.

KEYWORDS

Diarrhea, hypokalemia, ganglioneuroblastoma, vasoactive intestinal peptide, vipoma, paraneoplastic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La diarrea persistente en la infancia asociada a hipopotasemia y acidosis metabólica puede ser el resultado de la secreción paraneoplásica de péptido intestinal vasoactivo (VIP). A diferencia de los tumores secretores de VIP o vipomas pancreáticos en adultos, en los niños los vipomas son raros (<1%)⁽¹⁾ y suelen ser de origen neuroblástico, entre los que se incluyen el ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma, feocromocitoma y neurofibroma^(1,2). La secreción de VIP en estos tumores se asocia con un resultado favorable del tratamiento⁽¹⁻³⁾, siendo la resección completa del tumor la estrategia terapéutica de elección.

Se describe un caso de ganglioneuroblastoma paravertebral derecho secretor de VIP, causante de diarrea crónica intratable, hipopotasemias y acidosis metabólicas severas en un niño de 22 meses de edad.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 22 meses de edad, remitido por primera vez a consulta especializada de gastroenterología pediátrica de un hospital de tercer nivel por diarrea crónica de 4 meses de evolución. Presentaba deposiciones líquidas

abundantes, sin restos patológicos, en número de 4-5 al día, y estancamiento ponderal desde el inicio del cuadro. Segundo hijo nacido a término de padres sanos no consanguíneos, carece de antecedentes familiares de interés. En la exploración física destacaba un aspecto distrófico con tez pálida, con adecuado estado de hidratación y un abdomen muy distendido, sin palpase masas ni megalias. Peso: 11,98 kg (p 25-50); talla: 84,4 cm (p 25-50).

En el estudio previo, realizado por su pediatra de Atención Primaria, se descartaron algunas de las causas más frecuentes de diarrea crónica, como son infecciones (coprocultivos seriados y parásitos en heces negativos) y enfermedad celíaca (anticuerpos anti gliadina y antitransglutaminasa negativos). En nuestro centro se amplió el estudio de diarrea crónica y se descartaron alergias e intolerancias alimentarias (prick test y test de hidrógeno con lactosa negativos) y fibrosis quística (test sudor normal). Se realizó una ecografía abdominal, donde se encontró masa retroperitoneal en el hemiabdomen superior derecho, con calcificaciones puntiformes. Ante una masa retroperitoneal en la infancia se planteó el diagnóstico diferencial entre tres tipos de tumores: tumor de Wilms, neuroblastoma y linfoma no Hodgkin subtipo Burkitt (ta-

Tabla I. Diagnóstico diferencial de masas abdominales retroperitoneales en la infancia

MASAS RETROPERITONEALES EN LA INFANCIA			
Tumor	Edad	Signos clínicos	Otros hallazgos
T. Wilms (nefroblastoma)	Preescolar (3-4 años)	–Masa lumbar unilateral asintomática –Puede asociar: aniridia, hemihipertrofia, anomalías genitourinarias, HTA...	–Hematuria macroscópica –Policitemia –Masa renal heterogénea (necrosis o hemorragia)
Neuroblastoma	Preescolar (≤2 años)	–Masa abdominal asintomática –Obstrucción intestinal vs diarrea persistente –Ojos mapache –Ataxia-opsoclonia-mioclónica (S. Kingsbourne)	– ↑ Catecolaminas en orina – ↑ Enolasa neuronal específica – Masa con calcificación punteada
Linfoma no Hodgkin (subtipo Burkitt)	Escolar	–Invaginación/obstrucción intestinal –Rápido crecimiento	– ↑ LDH –Infiltración médula ósea

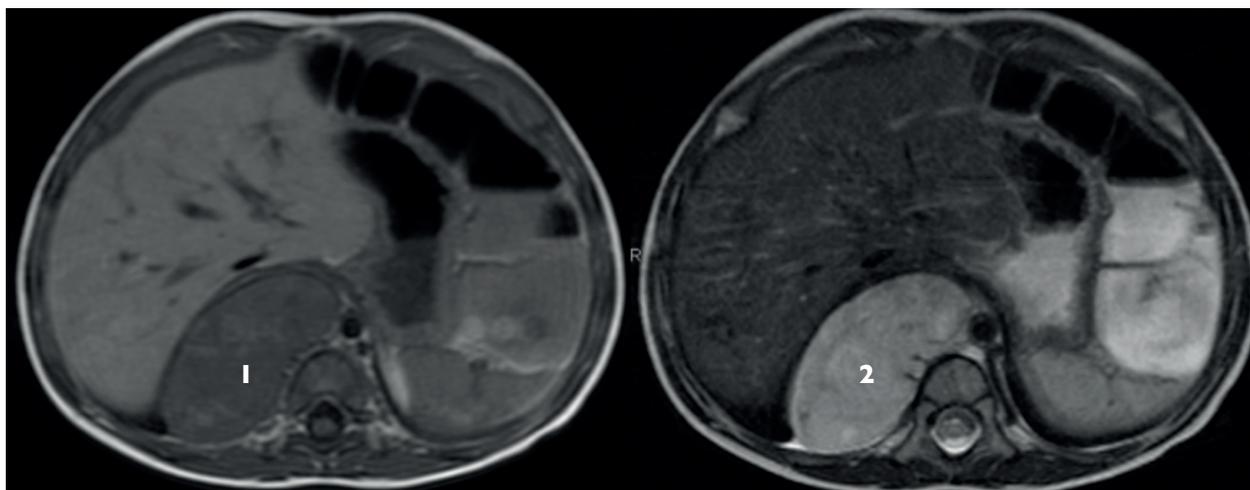


Figura 1. Corte transversal de resonancia magnética abdominal que muestra masa paravertebral derecha retroperitoneal, hipointensa en T1 (número 1) e hiperintensa en T2 (número 2).



Figura 2. Corte sagital de resonancia magnética abdominal tras la administración intravenosa de gadolinio que muestra un realce moderado de la masa paravertebral derecha y su extensión craneocaudal desde el nivel D8 hasta el nivel L2, sin introducirse en los agujeros de conjunción.

bla 1). En este caso, la edad del paciente, la clínica, la localización y la presencia de calcificaciones orientan como primera posibilidad diagnóstica a un neuroblastoma.

Se solicitaron catecolaminas en orina (dopamina: 600 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; ácido homovalínico: 27,35 $\text{mg}/24\text{ h}$ y ácido vanilmandélico: 26,15 $\text{mg}/24\text{ h}$) y enolasa neuronal específica (61,1 ng/ml) mostrando todos los parámetros valores muy elevados. Se realizó una resonancia magnética que confirmó la existencia de una masa paravertebral derecha retroperitoneal (figura 1) que mostraba un realce moderado tras la administración intravenosa de gadolinio (figura 2). El tumor captaba metayodobencil guanidina (123-I-MIBG) en la gammagrafía (figura 3). Se realizó la biopsia tumoral, que confirmó el diagnóstico de ganglioneuroblastoma subtipo entremezclado. El estudio de extensión fue negativo para metástasis y el cariotipo molecular no mostró amplificación del oncogén N-MYC ni alteraciones cromosómicas segmentarias.

Con los estudios realizados se confirmó el diagnóstico de ganglioneuroblastoma de riesgo intermedio. Se decidió como primera opción terapéutica la quimioterapia neoadyuvante con el fin de minimizar el riesgo quirúrgico. Clínicamente, el paciente continuaba con diarreas persistentes que motivaban ingresos frecuentes por deshidrataciones moderadas debido a hipopotasemias severas y acidosis metabólicas, a pesar de estar en tratamiento quimioterapéutico. Ante la posibilidad diagnóstica de que se tratase de un tumor neuroblástico productor de VIP, se solicitaron niveles séricos de VIP que resultaron elevados ($>120\text{ pmol}/\text{l}$), lo que confirmó el diagnóstico. Se inició, a modo de prueba, tratamiento con análogo de soma-

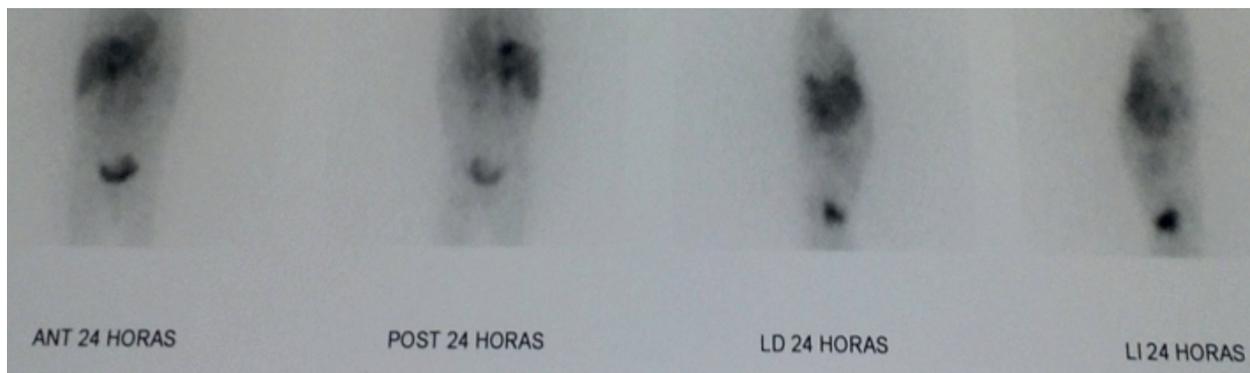


Figura 3. Gammagrafía con I-MIBG 123 que muestra la intensa concentración del radiotrazador a nivel de la masa y no en otras localizaciones (captación vesical por eliminación fisiológica del radiofármaco).

tostatina (Octreotide) subcutáneo, sin respuesta. Dada la situación clínica en la que persistían las deshidrataciones moderadas con trastornos hidroelectrolíticos importantes y la no respuesta del tumor a la quimioterapia, se decidió intervenir quirúrgicamente al paciente. Se realizó una laparotomía media supraumbilical, en la que se apreció una masa de aspecto sólido y aparentemente encapsulada adherida firmemente al retroperitoneo, la aorta y pilares diafragmáticos. Se realizó la liberación y la resección completa del tumor. La evolución clínica posoperatoria se presentó sin incidencias, con posterior normalización de niveles de los VIP y catecolaminas, así como la resolución clínica y radiológica del cuadro.

En la actualidad, el paciente tiene 5 años, sigue controles periódicos y se encuentra completamente asintomático.

DISCUSIÓN

El interés de este caso reside en la baja frecuencia que presentan los tumores secretores de VIP o Vipomas en la infancia, edad en la que la causa principal de este trastorno son los tumores del sistema nervioso simpático, sobre todo ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas (como es este caso). La incidencia del ganglioneuroblastoma secretor de VIP se estima en menos del 1% de los tumores neuroblásticos^(1,2). Menos de un centenar de tumores neuroblásticos secretores de VIP se han descrito en los últimos 40 años⁽⁴⁾; el primer caso fue descrito en 1975⁽⁵⁾, y en la última década únicamente destaca el estudio retrospectivo de 22 casos publicado en 2009 por la Société Française des Cancers de l'Enfant⁽⁶⁾.

La producción excesiva de VIP puede causar efectos generalizados, principalmente en el tracto gastrointestinal,

ya que la reducción en la absorción de sodio, cloro, agua y potasio conduce a una diarrea acuosa persistente y trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia y acidosis metabólica) difíciles de controlar⁽⁴⁾, como se describe en este caso. Esta clínica suele ser insidiosa y retrasar el diagnóstico una media de 5 meses, tal y como describen Bourdeaut et al⁽⁶⁾ en su estudio, datos que coinciden con este caso. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de niveles de VIP séricos elevados (normal <20 pmol/l), junto con las pruebas de imagen (generalmente ecografía y resonancia magnética)⁽⁷⁾. Es por ello que ante un cuadro de diarrea crónica y acidosis metabólica con hipopotasemia estaría indicado solicitar niveles séricos de VIP.

Prácticamente todos los estudios descritos coinciden en que el tratamiento de elección y curativo es la extirpación quirúrgica del tumor una vez restablecido el equilibrio hidroelectrolítico^(2,4,6-9). Se recomienda reservar la quimioterapia adyuvante para tumores irsecables y metástasis. Únicamente se recomienda el uso de los análogos de la somatostatina (Octreotide) y los esteroides en situaciones en las que el tumor no se ha localizado⁽⁸⁾. En este paciente, el papel de la quimioterapia fue limitado, al igual que el uso de Octreotide subcutáneo, y todos los síntomas (diarrea, hipopotasemia y acidosis metabólica) desaparecieron tras la extirpación quirúrgica del tumor productor de VIP.

Los vipomas presentan un buen pronóstico, ya que constituyen un proceso neoplásico que ha sufrido un grado de diferenciación⁽⁸⁾, probablemente debido al papel modulador que el VIP ha demostrado al inducir tanto la inhibición del crecimiento como la diferenciación morfológica de los tumores neuroblásticos⁽⁴⁾. La principal causa de mortalidad en estos pacientes es la hipovolemia e insuficiencia renal secundaria a la diarrea profusa^(7,9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergsland E. VIPoma: clinical manifestations, diagnosis, and management [Monografía en Internet]. Waltham, (MA): UpToDate; 2019 [consulta el 10 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
2. Sintusek P, Thammarakcharoen T, Shuangshoti S, et al. Unremitting watery diarrhoea in early childhood period. *BMJ Case Rep* Published Online First: [consulta el 10 de mayo de 2019]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
3. Ganglioneuroblastoma secretor de péptido intestinal vasoactivo en niño de 20 meses. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(3): e76-8.
4. Czkwianianc E, Zalewska-Szewczyk B, Kobos J, et al. Uncommon reasons of the digestive tract-related paraneoplastic syndromes in children with neuroblastic tumors: three case reports. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018; 22 (1): 42-6.
5. Swift PGF, Bloom SR, Harris F. Watery diarrhea and ganglioneuroma with secretion of vasoactive intestinal peptide. *Arch Dis Child* 1975; 50: 896-9.
6. Bourdeaut F, de Carli E, Timsit 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: 585-90.
7. Schaarschmidt K, Morcate J, Schlee J, et al. Diarrea aguda como síntoma principal de un ganglioneuroblastoma. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 519-22.
8. LeLeiko NS, Gee MS, Sadow PM. An 18.5-month-old girl with watery diarrhea and poor weight gain. *N Engl J Med* 2010; 362: 1619-26.
9. Han W, Wang HM. Refractory diarrhea: A paraneoplastic syndrome of neuroblastoma. *World J Gastroenterol* 2015 July 7; 21(25): 7929-32.