

# Utilidad de la determinación de catecolaminas urinarias en el diagnóstico de un ganglioneuroblastoma

V. Perna Rodríguez<sup>1</sup>, T. Arrobas Velilla<sup>2</sup>, C. González Martín<sup>1</sup>, M.C. Cruz Menjibar<sup>1</sup>, I. Orive Diego<sup>1</sup>, F. Fabiani Romero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Riesgo Cardiovascular. UGC de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla.

<sup>1,2</sup>Doctora de la Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Chile.

## Resumen

El ganglioneuroblastoma es un tumor neuroblástico poco frecuente, que se produce casi exclusivamente en pacientes pediátricos. Más del 90% de los pacientes presentan niveles altos de catecolaminas y de sus metabolitos en orina. Presentamos el caso de un paciente de 4 años de edad, diagnosticado de un ganglioneuroblastoma, en el que la determinación de catecolaminas urinarias fue una importante herramienta para el diagnóstico debido a su sensibilidad, especificidad, rapidez y bajo coste.

## Palabras clave

Ganglioneuroblastoma, catecolaminas urinarias, neoplasia

## Abstract

*Title:* The use of urinary catecholamine determination in diagnosing a ganglioneuroblastoma

Ganglioneuroblastoma is a rare variety of neuroblastic tumor that occurs almost exclusively in pediatric patients. More than 90% of the patients present high levels of catecholamines and their metabolites in urine. We present the case of a four year-old patient who was diagnosed to have ganglioneuroblastoma, in which the determination of urinary catecholamines was an important tool for diagnosis due to their sensitivity, specificity, promptness and low cost.

## Keywords

Ganglioneuroblastoma, urinary catecholamines, neoplasm

## Introducción

El neuroblastoma es un tumor derivado de las células de la cresta neural, que puede desarrollarse a lo largo de la cadena ganglionar simpática, así como en la médula adrenal<sup>1</sup>. Se produce casi exclusivamente en pacientes pediátricos, y es la tercera neoplasia más frecuente en este tipo de población después de la leucemia y los tumores cerebrales<sup>2</sup>. El ganglioneuroblastoma es una variedad poco frecuente del neuroblastoma, que se caracteriza por la coexistencia de células ganglionares y neuroblastos. Más del 90% de los pacientes presenta niveles altos de catecolaminas y de sus metabolitos en orina, por lo que su determinación para el diagnóstico del neuroblastoma se ha utilizado desde la década de los setenta<sup>3</sup>. Varios estudios han demostrado una sensibilidad del 66-100%, según el estadio del tumor, y una especificidad de alrededor del 99%<sup>4</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con un ganglioneuroblastoma, en el que la determinación de las catecolaminas urinarias fue una importante herramienta para el diagnóstico.

## Caso clínico

Paciente de 4 años de edad, de sexo femenino, que acude al servicio de urgencias pediátricas por presentar edema e hiperemia en los miembros superiores e inferiores, pérdida de apetito y disnea de moderados esfuerzos. En la exploración física se detecta una masa bajo el reborde costal derecho, que abarca desde el hipocondrio derecho hasta el epigastrio. En las pruebas de imagen (radiografía, ecografía y resonancia magnética) se visualiza una masa sólida de 13 × 10 × 8 cm en sus dimensiones sagital-oblicua,

transversa y anteroposterior, que se extiende desde el mediastino posterior caudalmente al abdomen superior por delante de la columna vertebral, pasando por detrás de la aorta y la vena cava inferior para llegar hasta el lado izquierdo del retroperitoneo vascular por detrás del hilio renal izquierdo (figuras 1 y 2). Se solicitó la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas y se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa con extracción en fase sólida por dispositivo HP 1100, acoplada a un detector electroquímico 1640 (Bio-Rad). Se obtuvieron los siguientes resultados: normetanefrina 10.735 µg/24 h (rango normal: 0-354), metanefrina 500 µg/24 h (0-297), noradrenalina 1.972 µg/24 h (0,0-85,5), adrenalina 300 µg/24 h (0-22,4), dopamina 2.542 µg/24 h (0-498), ácido vanililmandélico (VMA) 114 mg/24 h (0-6,7) y ácido homovanílico (HVA) 90 mg/24 h (0-6,2). Los resultados de la bioquímica sérica fueron los siguientes: enolasa neuronal específica 47,7 ng/mL (1-18,3) y ferritina 500 ng/mL (10-291). Se realizó la biopsia quirúrgica de la tumoración abdominal con el consecuente diagnóstico de ganglioneuroblastoma. Se inició tratamiento según el protocolo SIOP/Europa para el neuroblastoma irresecable en mayores de 1 año.



Figura 1. Resonancia magnética abdominal del tumor (corte axial)



Figura 2. Resonancia magnética del tumor (corte coronal)

## Discusión

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la edad pediátrica, con más del 60% de casos diagnosticados en niños menores de 5 años. Se origina en las células de la cresta neural (médula adrenal y ganglios paraespinales del sistema nervioso simpático). El ganglioneuroblastoma es un tumor neuroblástico poco común. La clasificación internacional de patología del neuroblastoma, conocida como el sistema Shimada, establece cuatro tipos de tumores neuroblásticos de acuerdo con la proporción de neuroblastos, células ganglionares y células de Schwann, y el ganglioneuroblastoma es un tumor de malignidad intermedia debido a su contenido en neuroblastos primitivos y células ganglionares maduras<sup>5</sup>. El criterio establecido por acuerdo internacional para diagnosticar un neuroblastoma requiere un diagnóstico patológico del tejido tumoral o de la combinación de una infiltración de la médula ósea y la elevación de metabolitos de catecolaminas en orina<sup>6</sup>. Usualmente, los neuroblastomas sobreexpresan tirosina hidroxilasa, la enzima que transforma la tirosina en L-dopa, la cual es metabolizada a dopamina y HVA. Parte de la dopamina es convertida a noradrenalina y adrenalina, las cuales, a su vez, son metabolizadas en normetanefrina y metanefrina, respectivamente, y en VMA. Asimismo, las células inmaduras (neuroblásticas) carecen de metiltransferasas, una de las enzimas que metabolizan la dopamina. De esta manera, los neuroblastomas excretan mayor cantidad de HVA, y los tumores más maduros excretan mayor cantidad de VMA<sup>7</sup>. Un índice de HVA/VMA en orina de 24 horas >1,5 se asocia a un mal pronóstico, así como la ausencia de catecolaminas en orina. Ambos factores reflejan que el tumor está muy indiferenciado<sup>8</sup>.

En el caso presentado podemos observar una clara elevación de los niveles urinarios tanto de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) como de sus metabolitos (HVA, VMA, metanefrina y normetanefrina). El índice HVA/VMA fue de 0,79, y se corresponde con un tumor que contiene células diferenciadas e indiferenciadas. El diagnóstico definitivo fue realizado gracias al estudio anatomopatológico del tejido tumoral; sin embargo, la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en orina ayudó a reforzar el diagnóstico mediante una prueba rápida, económica y no invasiva. Del mismo modo, la determinación de catecolaminas urinarias continúa siendo uno de los métodos más fiables y baratos para el seguimiento del tumor durante y tras la finalización del tratamiento. ■

## Bibliografía

1. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging*. 2007; 7(1): 41-51.
2. Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Phys*. 2000; 61(7): 2.144-2.154.
3. LaBrosse EH, Com-Nougué C, Zucker JM, Comoy E, Bohuon C, Lemerle J, et al. Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid by 288 patients with neuroblastoma and related neural crest tumors. *Cancer Res*. 1980; 40(6): 1.995-2.001.
4. Erdelyi DJ, Elliott M, Phillips B. Urine catecholamines in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011; 96(3): 107-111.
5. Shimada H, Ambros I, Dehner L, Hata J, Joshi V, Roald B. International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999; 86(2): 364-372.
6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993; 11(8): 1.466-1.477.
7. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, Ladenstein R, Ambros PF, Ambros IM, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(5): 504-509.
8. Graham-Pole J, Salmi T, Anton AH, Abramowsky C, Gross S. Tumor and urine catecholamines in neurogenic tumors. Correlations with other prognostic factors and survival. *Cancer*. 1983; 51(5): 834-839.