

## Neuroblastoma olfatorio

### Olfactory neuroblastoma

Anisela Expósito Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3422-3371>

Rosa Caridad Truffin Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5788-6736>

Yanet Valdés Morales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5227-2612>

Yunior mesa Flores<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5744-3369>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

\* Autor para la correspondencia. [aniselaep@infomed.sld.cu](mailto:aniselaep@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

El estesioneurolblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor maligno, infrecuente, derivado del neuroepitelio olfatorio localizado en la parte superior del septum nasal, lámina cribosa y cornetes superiores, con extensión intracraneal y a la base del cráneo que comparte características con el sarcoma de Ewing extraóseos. Se presenta un caso con neuroblastoma olfatorio con grado histológico 2 de Hyams, conteo mitótico 2 x 10 HPF, necrosis ausente. Las manifestaciones clínicas del nueroblastoma son inespecíficas y varían de acuerdo con la extensión: obstrucción nasal, epistaxis, hiposmia, cefalea, exoftalmos. El diagnóstico se confirma por histopatología con inmunohistoquímica. La base del tratamiento es quirúrgica y el procedimiento de elección es la resección craneofacial seguida de radioterapia. En la actualidad, los métodos endoscópicos endonasal del estesioneurolblastoma han mostrado excelentes resultados de supervivencia con disminución de las complicaciones.

**Palabras clave:** estesioneurolblastoma; neuroblastoma olfatorio; tumor maligno endonasal.

#### ABSTRACT

The stesioneurolblastoma or olfactory neuroblastoma is a rare, malignant tumor, derived from the olfactory neuroepithelium. It is located in the nasal septum upper part, screened foil and superior turbinates, with intracranial extension and towards the base of the skull. It

shares characteristics with extraosseous Ewing sarcoma. We report a case with olfactory neuroblastoma with Hyams histological grade 2, mitotic count 2 x 10 HPF, absent necrosis. The clinical manifestations of neuroblastoma are nonspecific and they vary according to the extent, nasal obstruction, epistaxis, hyposmia, headache, and exophthalmos. The basis of the treatment is surgical and the procedure of choice is craniofacial resection followed by radiotherapy. At present, endonasal endoscopic esthesioneuroblastoma methods have shown excellent survival results with reduced complications.

**Keywords:** esthesioneuroblastoma; olfactory neuroblastoma; endonasal malignant tumor.

Recibido: 14/11/2018

Aceptado: 12/02/2019

## INTRODUCCIÓN

El esthesioneuroblastoma, también denominado neuroblastoma olfatorio, es un tumor maligno poco frecuente de las cavidades perinasales derivado del neuroepitelio olfatorio en la región cribiforme de la fosa nasal, localizado en el tercio superior del septum, lámina cribosa o cornetes superiores; con extensión intracraneal y a la base del cráneo. Fue descrito por primera vez en 1924 por *Berger* y otros como “*esthesioneuroepithelionie olfactil*” y su origen es controvertido.<sup>(1)</sup>

Los sitios de presentación más frecuentes son las regiones toracopulmonares, abdomen y extremidades. La localización en cabeza y cuello es poco habitual, lo más común dentro de estos es el compromiso de órbita, seguido por el cuello y la glándula parótida.<sup>(2)</sup>

La localización en región nasal y cavidades paranasales es una presentación muy poco habitual, de 3 a 6 % de las neoplasias sinunasales, se describen solo un par de casos en la literatura mundial en esta ubicación y existe el reporte de tan solo un caso de este tumor originado en la cavidad nasal. Son tumores muy agresivos, presentando precozmente metástasis, por lo cual su pronóstico, en general, es bastante sombrío.<sup>(3)</sup>

La historia clínica de un paciente con un neuroblastoma olfatorio es muy inespecífica dada su localización por lo que dificulta su diagnóstico precoz, favorece el desarrollo de la neoplasia de forma local a la fosa nasal, senos paranasales e incluso a la base craneal anterior.<sup>(4)</sup>

Clínicamente, los neuroblastoma olfatorios se presentan en su mayoría con obstrucción nasal unilateral, epistaxis, anosmia, rinorrea, dolor, cefalea y sinusitis, entre otros síntomas. Anteriormente, el tratamiento del estesioneuroblastoma incluía la resección abierta mediante abordaje cráneo-facial asociada a radioterapia con o sin quimioterapia, esta cirugía es un procedimiento invasivo, con significativa morbilidad perioperatoria.

El continuo desarrollo de la cirugía endoscópica nasal mínimamente invasiva ha permitido su incorporación en el manejo del neuroblastoma olfatorio en la última década, ya sea en forma de abordaje completamente endoscópico o en combinación con cirugía abierta.

El tratamiento multidisciplinario con radioterapia y quimioterapia es de elección, especialmente para estadios avanzados de la enfermedad. El pronóstico es malo pero la supervivencia se ha incrementado en los últimos años gracias al empleo de tratamientos combinados.<sup>(5)</sup>

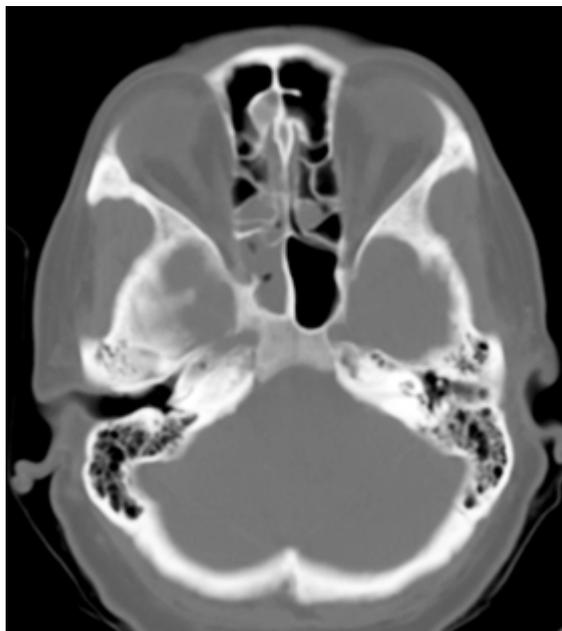
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente MGC de 46 años de edad, sexo femenino, piel blanca, procedencia rural, no tiene hábitos tóxicos, con antecedentes de hipertensión arterial hace 21 años, bien tratada y compensada. Hace aproximadamente un año que presenta cuadro de obstrucción nasal bilateral con predominio de fosa nasal derecha, progresiva, asociado a rinorrea persistente y fétida, con epistaxis ipsilateral de forma espontánea que se resuelve fácilmente a la digito presión y cefalea de intensidad variable. Por este motivo visitó varias veces a su médico de familia sin presentar mejoría alguna, por lo que llega al servicio de otorrinolaringología remitida desde su área de salud.

En el examen físico se observa edema periorbitario derecho, fosa nasal derecha obstruida por una lesión de aspecto tumoral, de color rosa pálido, consistencia blanda, superficie granulosa, no dolorosa que impide la ventilación. La fosa nasal izquierda obstruida de forma parcial. Al examen de los nervios craneales no se comprueba alteración alguna.

Se realiza estudio imagenológico mediante una tomografía computarizada (TC) de cavidades perinasales sin administración de contraste endovenoso (Fig. 1) y resonancia magnética (RM) sin contraste (Fig. 2). En ellas se observa imagen de densidad variable de aspecto tumoral que ocupa la fosa nasal derecha, celdas etmoidales derechas, así como seno maxilar ipsilateral, sin signos de erosión ósea, ni compromiso del techo de la fosa nasal. En los exámenes de laboratorio (hemograma y química sanguínea) no se encontró alteración

alguna, además se le realizó ultrasonido abdominal y radiografía de tórax sin datos de interés.



**Fig. 1** - Tac de cráneo: En los cortes tomográficos practicados desde el vertex hasta la base del cráneo sin la administración de contraste se observa imagen de densidad variable (24-39 uh), de aspecto T que ocupa las celdas etmoidales sobre todo derechas, además seno maxilar de este lado. No se demuestra lesión ósea mediante este estudio ni del parénquima cerebral.



**Fig. 2** - RMN cráneo: En las secuencias y técnicas practicadas, sin la administración de contraste EV, se observa imagen de intensidad variable, a predominio hipertenso en T2 y Flair, e hipointenso en T1 de aspecto T, que ocupa celdas etmoidales derechas fundamentalmente, así como seno maxilar ipsilateral, que mide aproximadamente 38 x 41 mm.

Se realiza biopsia incisional de la lesión (1567/2018), la cual informa el diagnóstico de un neuroblastoma olfatorio con grado histológico 2 de Hyams, conteo mitótico 2 x 10 HPF, necrosis ausente.

La paciente es remitida al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) con este diagnóstico donde se le realiza excéresis de la lesión mediante cirugía endoscópica nasosinusal seguida de radioterapia con una evolución favorable.

## DISCUSIÓN

El estesionuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es una enfermedad poco frecuente dentro de los tumores de cabeza y cuello, representa de 3 al 6 % de los tumores malignos endonasales. Es un tumor maligno y agresivo, procedente del neuroepitelio olfatorio. Se puede presentar en todas las etapas de la vida, pero tiene un pico de incidencia en la segunda

y sexta décadas de la vida, no existe predominio de género y no se ha encontrado patrón hereditario alguno ni racial en relación con esta lesión.<sup>(1)</sup>

Crece por invasión local en el interior de la fosa nasal, puede ocupar los senos paranasales e incluso invadir la base craneal anterior.<sup>(3)</sup> Las metástasis en las cadenas ganglionares cervicales y a distancia en el momento del diagnóstico son muy común en la mayoría de los casos, son frecuentes las recidivas tanto loco regionales (60 %) como a distancia (35 a 40 %), principalmente médula ósea, hígado y pulmonares.<sup>(4,5)</sup>

La sintomatología es muy inespecífica debido a su localización y varían de acuerdo a su extensión ya que es un tumor localmente infiltrante, se encuentra obstrucción nasal unilateral y progresiva, epistaxis recurrente, anosmia, cefalea y sinusitis, aunque en algunos casos puede presentar diplopía o proptosis por extensión hacia la órbita y tejidos blandos adyacentes. A la exploración se puede observar una lesión tumefacta o poliploide dependiente del área cribiforme.<sup>(6)</sup> Es importante conocer que el estesioneurolblastoma es un tumor neuroendocrino y puede estar asociado con algunos síndromes (secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de *Cushing*).<sup>(7,8)</sup>

Se recomienda el estudio anatómico de extensión con pruebas de imagen como son la tomografía computarizada para una evaluación sobre la invasión local del tumor lo que permite valorar osteítis, erosión ósea en la base del cráneo o calcificaciones, y la resonancia magnética nuclear, que evaluará estructuras como son la extensión intracerebral e infraorbitaria. Además, estas pruebas servirán para el diagnóstico diferencial con otras lesiones que puedan invadir el techo de la fosa nasal como son los meningoceles, meningoencefalocelos, poliposis, papilomas invertidos, angiofibroma naso juvenil, carcinomas nasosinusales, linfoma, el sarcoma de Ewing, el melanoma, el carcinoma de Merkel y el carcinoma microcítico, entre otros.

El diagnóstico definitivo se basa en la histología, (prueba de “Gold standard”) obtenida mediante una biopsia de la lesión, la inmunohistoquímica y hallazgos ultraestructurales. No existe marcador específico para el estesioneurolblastoma, pero algunos marcadores son de utilidad para el diagnóstico diferencial.<sup>(9,10)</sup>

El análisis histopatológico de los neuroblastomasolfatorios se basa en la clasificación de Hyams, que agrupa las muestras histológicas en bajo grado (Grado I y II de Hyams) y en alto grado (Grado III y IV de Hyams). Se trata de un factor importante de cara al pronóstico, recurrencia de la enfermedad y la supervivencia.<sup>(11)</sup>

En la mayoría de los estudios se recomienda la exéresis quirúrgica completa de la lesión, manteniendo libres los márgenes de resección tumoral. Existen diferentes vías de abordaje como son la craneofacial y la cirugía endoscópica nasosinusal seguida de radioterapia.<sup>(12)</sup>

Anteriormente el abordaje craneofacial de los estesioneuroblastomas era la vía elegida para lograr su resección completa. Hoy en día con la mejora del conocimiento de la anatomía endoscópica nasosinusal y sus abordajes de base de cráneo, han aumentado el número de indicaciones de estesioneuroblastomas tratados por vía endoscópica, (mejor visión, mejores resultados cosméticos, permite determinar márgenes del tumor, menor morbilidad) dependiendo principalmente del estadio y de las estructuras que pueda invadir el tumor.<sup>(12)</sup>

En la actualidad la mayoría de los autores defienden que en los estadios A y B de *Kadish* y otros se pueden realizar con un abordaje puramente endoscópico para la resección tumoral, ya que disminuyen las complicaciones quirúrgicas y la morbilidad, con una supervivencia libre de enfermedad comparable al abordaje craneofacial.<sup>(6,7,8,9)</sup>

En los estadios C y D de *Kadish* se propone un abordaje craneofacial abierto combinado con cirugía endoscópica de forma simultánea lo cual permite resecar la neoformación en bloque, con control del endocráneo y de los nervios ópticos, dada la cercanía de estos últimos a la base del cráneo y la capacidad del tumor de invadir la órbita y sus estructuras adyacentes.<sup>(8)</sup>

El estesioneuroblastoma es un tumor quimiosensible pero la función de la quimioterapia continúa siendo controvertida y solo se considera de utilidad en combinación con la cirugía y radioterapia en pacientes que presentan tumores de alto grado, recidiva loco regional, enfermedad metastásica y en aquellos que sean inoperables.

Existen autores que han incluido la quimioterapia en el protocolo de tratamiento de los casos avanzados (estadio *Kadish* C) usando ciclofosfamida y vincristina con o sin doxorubicina, seguido de tratamiento radioterápico antes de la resección craneofacial. Los resultados no han sido claros dado que protocolos de tratamiento sin quimioterapia han tenido resultados similares. La radioterapia adyuvante posoperatoria está indicada en tumores *Kadish* B y C con un mejor control de estos, ya que *Kadish* A se puede tratar únicamente con cirugía.<sup>(8,9,10,11,12)</sup>

Las recidivas loco regionales y las metástasis a distancia continúan siendo el mayor problema ya que pueden aparecer incluso años después del tratamiento. La sobrevida ha mejorado significativamente desde la introducción de la quimioterapia al tratamiento, la tasa general de sobrevida a 5 años para tumores localizados varía de 65 a 74 %, mientras que para tumores metastásicos varía de 25 a 45 %.

Los factores más importantes que afectan a la supervivencia y al pronóstico son: el grado de diferenciación histopatológico (clasificación de Hyams), la extensión loco regional y las metástasis (clasificación de *Kadish*, *Morita* y *Dulguerov*) y el grado de reseccabilidad del tumor en la cirugía primaria.

En cuanto a las metástasis de las cadenas ganglionares cervicales, sólo están presentes en 5 % de los esteseoneuroblastoma al diagnóstico. Hay principalmente dos modalidades para el manejo terapéutico de estas, el vaciamiento cervical o la radioterapia. Hay algunos autores que defienden el tratamiento radioterapéutico sobre las cadenas ganglionares de forma profiláctica, la recomendación terapéutica más extendida es su empleo en aquellos casos avanzados localmente.<sup>(12)</sup>

Finalmente, el esteseoneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor maligno poco frecuente que, por sus manifestaciones clínicas inespecíficas, suele diagnosticarse en estadios avanzados. La RM es ideal para la valoración de patología tumoral, por su capacidad para distinguir entre diferentes tejidos y facilitar de esta manera el diagnóstico de extensión local del tumor, y suele ser la técnica de elección para la valoración postratamiento.

Es importante mantener un seguimiento a largo plazo por la elevada incidencia de recidivas e iniciar un tratamiento combinando de cirugía con radioterapia para mejorar el pronóstico de los pacientes. El desenlace es variable y depende, principalmente, del grado histológico de *Hyams* al momento del diagnóstico. Se requiere contar con un equipo multidisciplinario para el manejo de estos pacientes: neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello, radioterapia y oncología interdisciplinariamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akaki M, Guzmán A. Esteseoneuroblastoma: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev. Española Méd Quir. 2015[acceso: 22/05/2018];20(2) [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>
2. Páez M, Osorio M, Cantero C, Castillo A. Tumor neuroectodérmico primitivo de cavidad nasal. Rev. Española Otorrinolaringol. 2016[acceso: 22/05/2018];77(1) [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl>

3. Muñoz M, Villanueva G, González G, Maul F, Callejas C. Abordaje endoscópico endonasal puro de esteseuroblastoma. Rev. Mexicana Otorrinolaringol. 2017[acceso: 22/05/2018] [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl>
4. Benet S, Garabal J, Hernández J, Tacoronte L, Artazkoz J. Esteseuroblastoma o neuroblastoma olfatorio. Rev. Mexicana Otorrinolaringol. Cir. 2017[acceso: 22/05/2018] [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl>
5. Vergara A, Santamaría J, Flores R, Barris J, Cajal S, Hernández D. Abordaje subfrontal para el tratamiento de un esteseuroblastoma. Rev. Española Cir Oral Maxilofacial. 2014[acceso: 23/05/2018];36(4) [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl>
6. Alcover J, Moré E, Soler E, Diu R, Sarrias G, Sologaito J. Obstrucción crónica de la vía aérea superior. Pediatr Integral. 2017[acceso: 22/05/2018];21(7):448-57. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es>
7. Medina B, Pérez L, Vela P, Núñez I, Arnedo I. Secreción inadecuada de hormona antidiurética secundaria a esteseuroblastoma. Rev. Colombiana Endocrino Diabt Metabol. 2016[acceso: 22/05/2018];3(1) [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article>
8. Fantón E, Estario P, Mezzano E, Berra M, Olocco R. Secreción ectópica de ACTH: Presentación infrecuente de un esteseuroblastoma. RAEM. 2014[acceso: 23/05/2018];51(4) [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar>
9. Chávez L, Avendaño G, Blanco M. Concordancia diagnóstica entre tomografía computada y estudio histopatológico en lesiones nasosinusales malignas. Anales Radiol México 2016[acceso: 23/05/2018];15(4) [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>
10. Hernández R, García I, Rico R, Domínguez C, Pérez M. Resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de la patología nasosinusal. Rev. ORL México. 2017[acceso: 22/05/2018];8(2) [aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es>
11. Valenzuela R, Ginberg L, Shatzkes D, Michel M, Loevner L, Hanna E, et al. Metástasis durales: una forma infrecuente de recurrencia en tumores nasosinusales malignos. Rev. Chilena Radiol. 2016[acceso: 22/05/2018];22(4) [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>

12. Morales O, López D, Rodríguez M, Mejías Sánchez J, Vázquez F. Estesioneuroblastomas con invasión intracraneal (Kadish C): manejo neuroquirúrgico. Arch Neurociencia (Mex) 2015[acceso: 23/05/2018];20(1) [aprox. 9 p.]. Disponible: <http://scielo.isciii.es>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.