



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO PRIMARIO
DE PÁNCREAS EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO:
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A:
DRA. LIZBETH CAROLINA RIVEROS RAMOS

TUTOR DE TESIS:
DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO



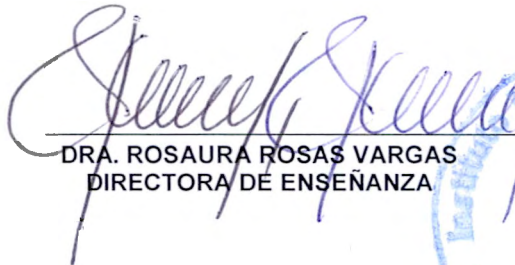
MÉXICO D.F. JULIO 2015

TÍTULO DE TESIS:

**TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO PRIMARIO
DE PÁNCREAS EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO:
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN PEDIATRÍA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Presentación de caso.....	6
Análisis cualitativo de la literatura.....	11
Discusión.....	13
Bibliografía.....	14

RESUMEN.

Los tumores neuroectodérmicos primitivos, son tumores de células pequeñas y redondas derivadas del tejido blando que pertenece a la familia del sarcoma de Ewing. El tumor neuroectodérmico primario (TNEP) del páncreas es muy poco frecuente, en la literatura sólo se han reportado 17 casos. Reportamos el caso de un paciente femenino de 9 años de edad, con diagnóstico de TNEP del páncreas, se realizó una cirugía de Whipple, e inició tratamiento de quimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina pegilada, Etopósido e Ifosfamida y Radioterapia. Actualmente la paciente se encuentra en vigilancia desde marzo de 2013, con un periodo de seguimiento de 23 meses, se encuentra en buenas condiciones generales y sin evidencia de actividad tumoral.

ABSTRACT.

The primitive neuroectodermal tumor of the pancreas, are small round cell tumors arising from the soft tissue that belongs to the family of Ewing's sarcoma. The primary neuroectodermal (PNET) of the pancreas is very rare, have been reported only 17 cases in the literature. We report the case of a 9 year-old female patient, with PNET of the pancreas, was carried out a Whipple surgery, and began chemotherapy treatment with, vincristine, doxorubicin Pegylated, etoposide and ifosfamide and radiation therapy. Currently, the patient is in monitoring since March 2013, with a follow up of 23 months, overall in good condition and without evidence of tumor activity.

PALABRAS CLAVE.

Tumor neuroectodérmico primitivo, tumor neuroectodérmico primitivo primario de páncreas, Procedimiento de Whipple.

KEY WORDS.

Primitive Neuroectodermal tumor, Primitive neuroectodermal tumor of the pancreas, Whipple procedure.

INTRODUCCIÓN.

El sarcoma de Ewing es la segunda neoplasia ósea maligna más frecuente en pediatría, sin embargo también puede presentarse en tejidos blandos.¹ Los TNEP son tumores de células pequeñas y redondas derivadas del tejido blando que pertenece a la familia del sarcoma de Ewing.^{2,3} Estas neoplasias exhiben un fenotipo neural, expresan la proteína MIC2- (CD99) y 85% de los casos muestran translocación cromosómica (11:22) (q24; q12).^{4,5}

El TNEP puede presentarse en órganos sólidos como el riñón, pulmón, ovario, vejiga y páncreas entre otros.^{5,6} El TNEP primario del páncreas es un tumor muy poco frecuente que habitualmente se presenta en niños o adultos jóvenes.^{7, 8,9} En la literatura sólo se han reportado 17 casos de TNEP primario de páncreas.^{9, 10,11}

En este artículo se presenta las características clínicas, tratamiento y evolución de un paciente pediátrico con un TNEP primario de páncreas, así como una revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DE CASO.

Paciente femenino de 9 años de edad proveniente del estado de Tabasco. Inicia su padecimiento actual con ictericia, palidez, astenia, adinamia, anemia, pérdida de peso de 3 kilogramos en tres meses y dolor abdominal epigástrico, por lo que se inició protocolo de estudio, realizando una tomografía y una resonancia magnética que mostraron la presencia de una masa retroperitoneal, de 14 x 10 x 8 cm, localizada en la cabeza del páncreas; se tomó una biopsia percutánea que reportó una neoplasia maligna de células pequeñas y se envió al Instituto Nacional de Pediatría; a su ingreso se encontró dolor epigástrico de tipo cólico, intensidad variable, irradiado a región lumbar, hepatomegalia de 3 cm por debajo del borde costal, presencia de melena, no había evidencia de masas o ganglios en la exploración física. Se tomaron los siguientes estudios de laboratorio: bilirrubina total 0.26mg/dl, aspartato aminotransferasa 74 UI/L, alanino aminotransferasa 121UI/L, fosfatasa alcalina 245 UI/L, deshidrogenasa láctica 208, gamma glutamil transpeptidasa 196UI/L, amilasa 1.1UI/L.

Se realizó una cirugía de Whipple, con resección completa del tumor de la cabeza de páncreas de 14 x 10x8 cm en sus diámetros mayores, y 270 g de peso (Imagen 1); que infiltraba al duodeno, grasa y ganglios linfáticos peri-pancreáticos; así mismo se realizó colecistectomía. La cirugía tuvo una duración de 7 horas. No hubo complicaciones transoperatorias y el sangrado quirúrgico fue mínimo. La paciente ingresó estable a la unidad de cuidados intensivos.

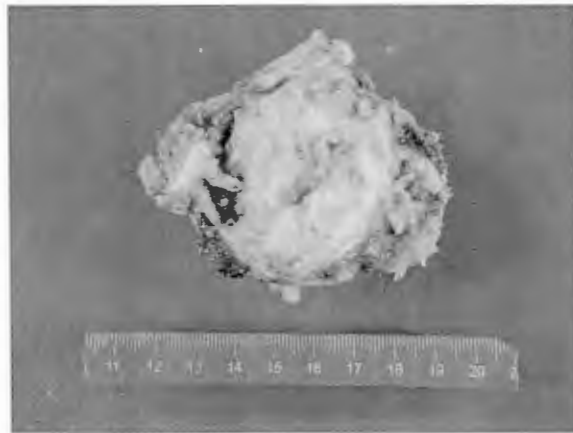


Imagen 1. Pieza quirúrgica correspondiente a producto de resección de tumor en cabeza de páncreas y segmento de duodeno; dimensiones 14x10x8cm, peso 270gr.

El reporte histopatológico confirmó un tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing (TNEP/SE) de cabeza de páncreas, con necrosis menor al 10% y calcificaciones focales, con infiltración al duodeno, conducto de Wirsung, y tejidos blandos peri-pancreáticos, así como a uno de cuatro ganglios loco-regionales. No se encontró actividad en los márgenes quirúrgicos de resección. (Imagen 2,3,4). Al quinto día de postoperatorio, la paciente desarrolló choque séptico, insuficiencia renal y salida de material fecaloide por la herida quirúrgica, por lo que tuvo que ser sometida a una segunda laparotomía por sepsis abdominal, donde se evidenció dehiscencia de anastomosis yeyuno-pancreática. Se realizó lavado de cavidad, necrosectomía, y nueva anastomosis con colocación de drenajes. Posteriormente la paciente presentó una fistula bilio-cutánea, que fue tratada con sistema de presión negativa (VAC) y drenaje percutáneo, así como tratamiento médico con octreótide y manejo médico de la sepsis. La paciente requirió antibióticos de amplio espectro, y la complicación se resolvió en su totalidad.



Imagen 2. Fotomicrografía donde se observan acinos pancreáticos (izquierda) en íntima relación con una neoplasia de células pequeñas redondas y azules (derecha).

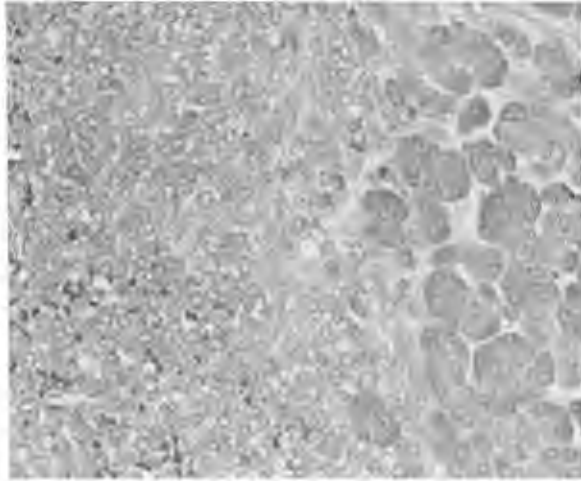


Imagen 3. Fotomicrografía que muestra como la neoplasia infiltra los acinos pancreáticos

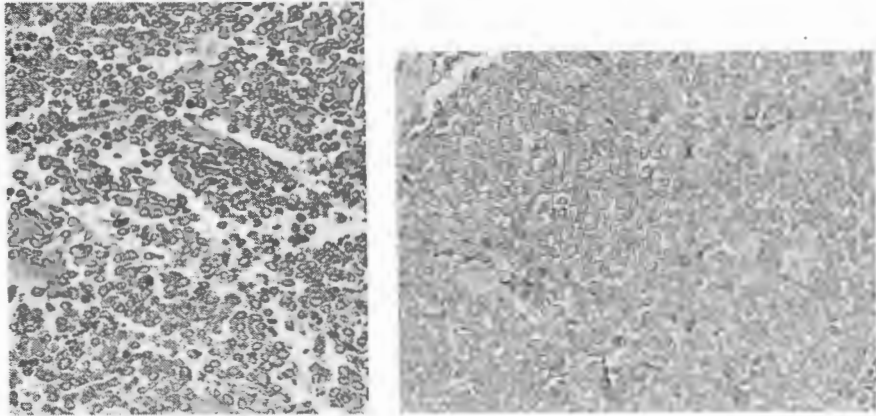


Imagen 4. Fotomicrografía que muestra las características morfológicas de esta neoplasia de células pequeñas redondas y azules (izquierda) las cuales fueron positivas para la tinción de inmunohistoquímica CD99(derecha) la cual junto con las otras tinciones de inmunohistoquímica apoya el diagnóstico de Tumor Neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing.

En el tumor primario se realizaron los marcadores de inmunohistoquímica referidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Inmunohistoquímica	
Marcador	Resultado
CD99	Positivo
Bcl-2	Positivo
Vimentina	Positivo
Sinaptofisina	Positivo (focalmente)
K67	Positivo (más del 50%)
CD10	Negativo
CD45	Negativo
EMA	Negativo
CK AE1/AE3	Negativo
Cromogranina	Negativo
TdT	Negativo

Como parte de la extensión de la neoplasia maligna, se realizaron los siguientes estudios, para evaluar la extensión de la enfermedad y establecer un plan de tratamiento así como un pronóstico; tomografía de pulmón de alta resolución, gammagrama óseo y biopsia bilateral de médula ósea; los cuales se reportaron negativos para metástasis

Tres meses después de la cirugía, una vez que se habían resuelto las complicaciones quirúrgicas, inició tratamiento de quimioterapia en base al Protocolo Nacional para Sarcoma de Ewing con Ciclofosfamida (2.1gr/m² por día por dos días), Vincristina (2mg/m² por 1 día), Doxorubicina Pegilada (50mg/m² por 1 día), alternado con Etopósido (100mg/m² por día por 5 días) e Ifosfamida (2gr/m² por día por 5 días), por 8 ciclos y Radioterapia 50.4 Gy en 30 sesiones en hemiabdomen superior.⁽¹³⁾ Durante el tiempo que la paciente recibió quimioterapia presentó 4 cuadros de neutropenia y fiebre, los cuales se resolvieron sin complicaciones. Actualmente la paciente se encuentra en vigilancia desde marzo de 2013, en buenas condiciones generales y sin evidencia de actividad tumoral.

Análisis Cualitativo de la literatura.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las siguientes bases: Medline 1950-2013 (OVID), Embase 1980-2013 (OVID), LILACS (1998 a 2013), ARTEMISA (1999 a 2013) y SCIELO (1999 a 2013). Se encontraron 9 artículos en los cuales se reportan casos de pacientes con TNEP/SE en páncreas. Movahedi 2002, reportó 7 casos, sin embargo sólo uno se presentó en población pediátrica. De los 16 casos encontrados sólo 7 son en pacientes pediátricos con una media de edad de 10.8 años. Se describen las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis Cualitativo de la Literatura: TNEP/Sarcoma de Ewing de Páncreas

Autor y Año	Edad y sexo	Manifestaciones Clínicas	Estadificación	Tipo de Cirugía	Tipo de Quimioterapia	Radioterapia	Recurrencia	Muerte	Seguimiento
Colovic 2009	44 años F	Dolor epigástrico de 6 meses Pérdida de peso de 5 kilos	No metastásico	Resección completa	Ninguna	No	No	No	20 meses SE
Welsch 2006	33 años M	Dolor abdominal agudo	Metástasis Hepáticas	Resección izquierda del páncreas	Adyuvante 6 cursos VCR+IFM+ADRy /oVP16 -1 curso de VAI -TMO Autólogo	No	No	No	12 meses SE
Perek 2003	31 años M	Masa en Cuadrante superior derecho del abdomen, malestar y fiebre	No metastásico	Whipple Resección en bloque en la recurrencia	Adyuvante -1ª recurrencia 6 cursos de VCR+IFM+ADR posterior a la recurrencia -2ª Recurrencia 6 cursos de IFM - 3ª recaída Docetaxel	Paliativa	-5 meses (local) - 2 años (pulmón) - 3años (pulmón y hueso)	Si	50 meses CE
Doi 2009	37 años M	Ictericia	Hepáticas, Pulmonares y Oseas	Pancreato- duodenec- tomía	Adyuvante 7 cursos de VCR+ADR+CFM alternado con IFM/VP16	Ileo y tibia der. 50 Gy	-1año (hígado)	No	1 mes SE
Maxwell 2011	11 años M	Anemia, dolor abdominal, sangre oculta en heces positiva	Ganglionares	Whipple	Neoadyuvante VCR+ADR+CFM alternado con IFM/VP16	No	No	No	NR
Bülchman 2000	6 años F	Anemia, mareo, astenia, sangre oculta en heces positiva	No Metastásico	Whipple modificado	No	No	6 meses	Si	6 meses CE
Lüttges 1997	13 años F	Dispepsia	No metastásico	Laparotomía Exploratoria	NR	No	No	No	NR
Lüttges 1997	31 años M	Dolor abdominal	No metastásico	Laparotomía Exploratoria	NR	NR	NR	NR	NR

Movahedi 2002	17 años M	Ictericia Dolor abdominal	No metastásico	Whipple	Adyuvante 4 cursos VCR+ADR+CFM	No	No	No	33 meses SE
Movahedi 2002	20 años M	Ictericia Dolor abdominal	No metastásico	Whipple	No	NR	No	No	27 meses CE
Movahedi 2002	25 años F	Dolor abdominal Dispepsia	No metastásico	Biopsia	Adyuvante 4 cursos VCR+ADR+CFM	NR	NR	NR	NR
Movahedi 2002	21 años F	Dolor abdominal Pérdida de peso	Metástasis pulmonares	Whipple	No	No	No	Si	MCQ
Movahedi 2002	25 años F	Dolor abdominal Ictericia	No metastásico	Biopsia	Adyuvante 4 cursos VCR+ADR+CFM	No	No	No	No reportado
Movahedi 2002	13 años M	Dolor abdominal	No metastásico	Whipple	Adyuvante 4 cursos VCR+ADR+CFM	No	No	No	43 meses SE
Movahedi 2002	6 años M	Ictericia Dolor abdominal	Metástasis pulmonares	Whipple	Adyuvante 4 cursos VCR+ADR+CFM	No	Si	Si	48 meses MCE
Takeuchi 2003	10 años F	Dolor abdominal	No metastásico	Whipple modificado	7 cursos VCR+ADR+CFM	50Gy hemi- abdomen superior	No	No	6 meses SE

DISCUSION.

El sarcoma de Ewing (SE) es el segundo tumor maligno primario de hueso, más común en pediatría, precedido por el osteosarcoma. Sin embargo, el SE también puede afectar tejidos blandos.^(2,7) La histología característica de estos tumores es la presencia de células pequeñas, redondas y azules, presentándose en niños, adolescentes y adultos jóvenes.^(1,5) Se considera que no hay diferencia histológica entre los tumores de esta familia^(2,8).

Los tumores de páncreas son extremadamente raros en niños.^(7,5) Los TNEP son histológicamente indistinguibles del tipo óseo y se han documentado en otros sitios como vagina, septo retrovaginal, intestino delgado, ovarios, próstata, esófago y riñón.^(5,3)

La literatura médica internacional revela muy pocos casos registrados. En 2013, se habían reportado sólo 17 casos, en los que se describen las manifestaciones más comunes al momento del diagnóstico.⁽⁴⁾ El 85% de los casos presentan dolor abdominal como el signo más importante de la enfermedad. En menor frecuencia, se reporta vómito, fiebre y pérdida de peso, como el caso de la paciente que presentamos. Sólo se reportan 7 casos pediátricos, en menores de 18 años.

El tratamiento de estos pacientes no está bien establecido debido a la baja frecuencia de la enfermedad. En los casos reportados en la literatura, el 14.2% se trataron únicamente con cirugía, 14.2% con quimioterapia y radioterapia, y 57.1% con quimioterapia y cirugía, dependiendo de la extensión de la enfermedad. En uno de los casos no se reportó el tratamiento utilizado. En el 100% de los casos, el tratamiento inicial fue la cirugía de Whipple (pancreatoduodenectomía). A nivel internacional, en pacientes con Sarcoma de Ewing sin especificar la localización, se recomienda el uso de quimioterapia con las mismas drogas que empleamos en el Protocolo Nacional, el cual está basado en el protocolo Euroewing 99, que ha mostrado ser bien tolerado y logra una buena respuesta.⁽¹¹⁾ Nuestra paciente recibió tratamiento con Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina, alternado con Ifosfamida y Etoposido, además de radioterapia abdominal por la presencia de enfermedad ganglionar. Este tratamiento ha sido bien tolerado y se han reportado supervivencia de hasta el 70% de los casos en series internacionales. De los 7 pacientes pediátricos reportados en la literatura 5 de ellos (71.4%) se encuentra vivos. Nuestra paciente se encuentra viva, sin datos de actividad tumoral, con un seguimiento de 48 meses.

Es importante considerar que los pacientes con Sarcoma de Ewing presentan la t (11; 22) hasta en el 85% de los casos. En nuestra paciente no se evaluó la presencia de esta alteración, sin embargo, actualmente el diagnóstico integral de estos pacientes incluye la determinación de alteraciones cromosómicas, por lo que es necesario integrar estas pruebas al diagnóstico de los pacientes en México.

BIBLIOGRAFIA

1. Doi H, Ichikawa S, Hiraoka A et al. Primitive neuroectodermal tumor of the pancreas. *Intern Med* 2009; 48:329-333
2. Maxwell L, Hederman A, Jackson C et al. Uncommon presentation of rare disorder-duodenal ulcer secondary to invasive pancreatic primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(7):543-8
3. Bulchmann G, Schuster T, Hass RJ et al Primitive Neuroectodermal tumor of the páncreas. An extremely rare tumor. Case report and review of the literature. *Klin Pediatr* 2000;212:185-188
4. Luttges J, Pierre E, Zamboni G, Weh G, Lietz H, Kussmann J, Kloppel G. Malignant non-epithelial tumors of the pancreas. *Pathologe* 1997;18:233-237
5. Welsch T, Mechttersheimer G, Aulman S et al. Huge primitive neuroectodermal tumor of the pancreas: report of a case and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6070-6073
6. Colvic RB, Grubor NM, Micev MT, Matic SV, et al. Perigastric extraskeletal Ewing's sarcoma: A Case report. *World J Gastroenterol* 2009;14:245-247
7. Gallegos-Castorena S, Cárdenas-Cardos R. 2010. Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo: Protocolos técnicos cáncer en niños. México, D.F.: Editores de textos mexicanos S.A. de C.V. (219-233)
8. Movahedi-Lankarani S, Hurban RH, Westra WH et al Primitive neuroectodermal tumors of the pancreas. A report of seven cases of a rare neoplasm. *Am J Surg Phatol* 2001; 26:1040-1047
9. Tekeuchi M, Kuwae Y, Hamana K, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the pancreas. *Arch Histopathology D.* 2003;10:23-26
10. Prithviraj Bose, Paari Murugan, Elizabeth Gillies, Jennifer L. Holter. Extrasosseous Ewing's sarcoma of the pancreas. *Int J Clin Oncol*;17:399-406
11. Perek S, Perek A, Sarman K et al Primitival neuroectodermal tumor of the pancreas. A case report of an extremely rare tumor. *Pancreatology* 2003; 2:352-356