

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA



ESTUDIO SOBRE NEUROBLASTOMA

ANTONIO ELIZARDO PALACIOS LOPEZ

PLAN DE TESIS

- I) INTRODUCCION
- II) CONSIDERACIONES GENERALES
- III) MATERIAL Y METODOS
- IV) DISCUSION
- V) CONCLUSIONES
- VI) BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

Este trabajo comprende la revisión de pacientes con Neuroblastoma, durante la década comprendida entre Enero 1966, a Diciembre de 1975, en el Hospital General "San Juan de Dios" de esta capital de Guatemala, encontrándose únicamente dos casos que presentaron el tumor, comprobado histológicamente, el presente trabajo tiene como objetivo dar un resumen sobre lo que es el tumor, cuadro clínico, manifestaciones, métodos de diagnóstico, su tratamiento y pronóstico. Es muy difícil poder establecer frecuencia, ya que considero que los casos encontrados no son representativos para lo antes dicho, también es objetivo del mismo poder diferenciarlo de otros tumores frecuentes en los niños, (Wilm's por ejemplo), y llegar al diagnóstico lo antes posible, me veo motivado también porque hasta la fecha no existe un trabajo de tesis sobre el tumor, por lo que considero contribuirá en parte para todos aquellos médicos y estudiantes interesados en el tema.

CONSIDERACIONES GENERALES

El neuroblastoma es un tumor que se origina de los tejidos nerviosos, y es el más común observado en los niños, pertenece al grupo de tumores derivados de la célula nerviosa primitiva (neuroblásto), el tumor primario es extra-adrenal en más de la mitad de los casos (8), encontrándose localizado generalmente en retroperitoneo y mediastino posterior, el resto puede localizarse en región de la cadena simpática cervical, torácica o abdominal inferior, o bien maxilar inferior, vejiga, labios, nariz, vísceras abdominales, y hay casos reportados en piel (38), las localizaciones es lógico de explicárselas si se comprende y considera el desarrollo embiológico de las células componentes. Vale decir que no se ha observado el neuroblastoma como tumor primario del SNC, aunque sí se han reportado casos en esta localización siendo las mismas consideradas como metástasis. El neuroblastoma da metástasis con rapidez, el pronóstico es mejor, si el tumor se localiza fuera de suprarrenal, y entre más temprano se efectúa el diagnóstico más favorable son el tratamiento y su pronóstico. El tratamiento no es específico, y los resultados son variables, habiendo casos reportados de cura o regresión espontánea del tumor o sus metástasis, (38). Así pues el neuroblastoma ha tenido por largo tiempo interés entre los pediatras, cirujanos y terapeutas en radiación, todos tratando de entender mejor la enfermedad, y tratar de promover y salvar el tumor maligno más común en la infancia y en la niñez temprana. Hay muchos estudios clínicos que han publicado y demostrado la relación entre la edad, sitio primario, presencia de metástasis y métodos de tratamiento y el porcentaje de supervivencia.

ETIOLOGIA

Su origen se deriva de la célula nerviosa primitiva, por ocurrir en temprana edad, se sugiere una lesión de tipo congénito, algunos incluso han sugerido la migración de neuroblastos del tubo medular a través del segmento nervioso espinal anterior para formar varios plexos y la médula de las adrenales.

Bielschowsky ha reportado que la médula suprarrenal empieza a invadir la corteza adrenal durante la 8a. semana y subsecuentemente se agrega en el centro, esta migración continúa en la vida fetal y después del nacimiento hasta la pubertad. Esta migración de célula nerviosa primitiva potencialmente origina un tumor en período tardío. En el embrión en desarrollo, los neuroblastos maduran hasta convertirse en células ganglionares, de manera análoga, algunos neuroblastomas experimentan maduración espontánea para formar el tumor benigno llamado Ganglioneuroma. Durante la transición de maduración se observan ambos elementos y la neoplasia se llama Ganglioneuroblastoma, este tipo de cambio es poco frecuente y no se ha dilucidado el motivo por el cual ocurre dicha maduración, (39). Según reportes se cree que el neuroblastoma puede en algunos instantes crecer como una anomalía mutacional germinal de la cresta neuronal, este hallazgo es bastante sugestivo de que cierto grupo de neuroblastomas puede ser hereditario. La asociación claramente documentada en algunos casos de neurofibromatosis y neuroblastoma provee bases para sugerir que el neuroblastoma puede en algunos casos ser hereditario. La coexistencia específica de neurofibromatosis y neuroblastoma puede ser un ejemplo de efectos dobles de una mutación simple, en este caso involucrando proliferación de dos elementos separados del sistema nervioso, (42). Aún está pendiente la fertilidad de algunos sobrevivientes de neuroblastoma, ya que un buen número de epacientes tratados está ahora llegando a su respectiva edad reproductiva, según los reportes revisados de los últimos años. La etiología viral ha sido citada sin

comprobación, (4), se puede especular brevemente acerca de la posible interrelación patogénica entre el neuroblastoma y la encefalopatía cerebelosa aguda pero, evidencia substancial para estas especulaciones no está al alcance. Se presume que algún agente no definido puede actuar como carcinógeno y al mismo tiempo producir la encefalopatía. Uno puede postular que un virus neurotrópico produce la encefalopatía y a la vez manifestar propiedades oncogénicas, pero a pesar que se han hecho muchas investigaciones ningún virus ha sido implicado en la etiología de neuroblastoma, como muchos pacientes que han desarrollado ataxia cerebelar aguda, los pacientes reportados no se han comportado como aquellos con una típica encefalitis viral. (7) (12).

CARACTERES HISTOLOGICOS

Se trata de una neoplasia muy celular, de crecimiento rápido y notablemente invasora. El estroma es escaso. Los vasos sanguíneos son más bien pequeños, las células tumorales están dispuestas en amplias sábanas y en acumulaciones. Presentan un aspecto algo parecido al de los linfocitos, pero mayores; debido a esta característica se habían descrito antes como sarcoma o linfoblastomas (16), por lo general los núcleos son poligonales o esféricos, presentan una cantidad moderada de cromatina, que puede tener una distribución más o menos regular o estar dispuesta periféricamente. Es frecuente comprobar la presencia de uno o varios nucleolos, los citoplasmas son anfófilos: en las piezas mal conservadas se tiñen mal, por lo que ofrecen el aspecto microscópico de una masa sincicial. Existen numerosas figuras mitóticas, en un reducido número de áreas las células toman una forma alargada, en huso, se observa frecuentemente la invasión de los vasos sanguíneos. Hay dos características que permiten identificar los neuroblastomas, la primera de ellas es la presencia en algunos puntos de una disposición en roseta, con distribución periférica de los núcleos y concentración de los citoplasmas hacia el centro. La segunda es la

formación de neurofibrillas apreciables con la coloración de ácido fosfotúngstico-hematoxilina. Estas delicadas fibrillas pueden aparecer en cualquier punto del tumor, pero es más probable encontrarlas en la porción central de las rosetas por derivar de los procesos caudales de las células de dichas formaciones. Los caracteres histológicos ya citados son los corrientes en dichos tumores, pero se observan algunas veces neoplasias más malignas en las que las células son algo menores y no existen rosetas ni fibrillas, este tipo menos diferenciado recibe la denominación de "simpatogonioma" o "simpaticoblastoma". En otros casos, por el contrario, las células de algunas áreas se diferencian en células ganglionares, este tipo de tumor, de pronóstico más favorable, puede recibir la denominación de "neuroblastoma-ganglioneuroma" o neuroblastoma diferenciado en ganglioneuroma. (16).

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

El tumor ocurre igualmente en ambos sexos aunque hay reportes que indican una mayor incidencia en niños de sexo masculino, se presenta especialmente en infantes y niños mayores. En un estudio del instituto Gustave Roussy de Francia, 83o/o de los pacientes fueron por debajo de los 4 años de edad, 21o/o debajo de un año de edad, el paciente más joven fue un niño de 5 días, y el más grande de 16 años. En otro estudio los síntomas se iniciaron en un promedio de 3 años, (el más joven de 3 meses y el más grande de 9 años), hay casos reportados de neuroblastomas congénitos. (2). Podemos decir que el neuroblastoma es sobre todo una enfermedad de la fase inicial de la vida, teniendo casi el 40o/o de las personas afectadas sus manifestaciones iniciales durante el primer año de vida y tres cuartas partes de ellas antes de los 5 años, cerca del 90o/o de los pacientes son menores de 10 años. (32).

INCIDENCIA

En la mayoría de las series reportadas los neuroblastomas superaron el tumor de Wilm's en frecuencia, comprendiendo del 6 al 8 por 100 de todas las malignidades de la niñez. Los tumores parecen crecer predominantemente en el lado izquierdo del cuerpo, y la mayor parte de ellos son notados en los primeros 4 años de vida. Se han encontrado pequeños focos de neuroblastomas en las suprarrenales en uno de 200 autopsias, de niños menores de 3 meses, esto representa una incidencia del tumor de 40 veces más que los diagnosticados clínicamente. (7).

CUADRO CLINICO Y SINTOMATOLOGIA

El neuroblastoma es una enfermedad asintomática y muchos pacientes son descubiertos por palpación de una masa abdominal. Con bastante frecuencia el síntoma consiste en crecimiento abdominal o una masa que con frecuencia cruza la línea media del abdomen, menos común es que una lesión metastásica sea como primera manifestación de su existencia, desorden funcional clínicamente no se descubre, (33), aunque hay incremento en la excreción urinaria de metabolitos suprarrenales. Dependiendo del lugar de localización también puede provocar tos, disnea, y dolor torácico, si se localizan introtorácicos (2). Otras veces el síntoma con que se presenta el tumor se atribuye más a la metástasis que a la neoplasia primaria en sí, como ejemplo hepatomegalia masiva, linfadenopatía, puede haber dolor y fiebre, la diarrea es poco frecuente, pero puede estar presente, (33), es común que haya dolor abdominal. Debilidad de miembros inferiores, asociados con ligeros síntomas neurológicos, anormalidades del tracto urinario y gastro-intestinal, sugiere la posibilidad de tumor en el cordón espinal, (33). La presencia de una masa abdominal conteniendo depósitos calcificados detectados por radiografías, es sugestivo de neuroblastoma, en igual forma la presencia de equimosis, ptosis y

otras manifestaciones clínicas sugieren metástasis en órbita, (9). El neuroblastoma se acompaña frecuentemente de anemia que no es por inanición ósea, algunos proponen que es por disminución de la sobrevida del glóbulo rojo, o por sustitución de la médula ósea por las metástasis, en resumen hay una variedad amplia de síntomas, el síntoma más común en el grupo joven de edad, es sensibilidad abdominal, que con frecuencia se debe al aumento de la edad. La combinación de opsoclonus (movimientos oculares, generalizados, caóticos, y multidireccionales), mioclonus y ataxia en niños pequeños sugiere la presencia de un neuroblastoma oculto, sin embargo la relación específica del neuroblastoma con los signos neurológicos no es conocida. Se conocen cuatro estadios del tumor según EVAUS, (1971) resumido como sigue: (14)

ESTADIO I: Tumor confinado al órgano o estructura de origen.

ESTADIO II: Tumor extendido por continuidad fuera del órgano o estructura de origen, pero no cruza la línea media, y los ganglios linfáticos del lado homolateral pueden estar invadidos.

ESTADIO III: Tumor extendido por continuidad más allá de la línea media y ganglios linfáticos pueden ser tomados bilateralmente.

ESTADIO IV: Enfermedad que toma el esqueleto, órganos, tejidos blandos o linfáticos a distancia. Estadio IV caso que puede estar en estadio I o II confinado a uno o más de los siguientes sitios: Hígado, piel, médula ósea, sin metástasis ósea.

METASTASIS:

El neuroblastoma es extremadamente agresivo, y se desarrolla por extensión directa o metástasis. Varios estudios clínicos han publicado y también demostrado la relación entre presencia de metástasis, y la edad. La incidencia de metástasis en niños por debajo de un año de edad, es significativamente menor, que en los niños mayores de esta edad, la metástasis a hígado parece ser la forma más frecuente en niños menores de un año, aunque estudios recientes demostraron que la incidencia de metástasis en menores de un año fue de 60o/o, comparado con un 80o/o de incidencia en mayores de esta edad, se reporta que los sitios más frecuentes de metástasis, fueron hueso, y ganglio linfático, haciendo ver que en menores de un año en un 36o/o hubo metástasis ósea, y en un 60o/o en los mayores de esta edad. Otros reportes aseguran que 50o/o de todos los pacientes desarrollan metástasis esqueléticas. En huesos largos los tumores aparecen como nódulos blancos, la mayor parte de metástasis están localizadas en la metáfisis. Además de invadir por infiltración directa más frecuentemente se diseminan por vía sanguínea, y pueden encontrarse metástasis en cualquier órgano.

Blacklock señala que la participación del hígado es por invasión directa del sistema porta, sin embargo no ocurre metástasis hematógena al cerebro, sino al cráneo, y comprime al cerebro desde afuera (7). Hay un reporte de neuroblastoma neonatal con metástasis subcutánea, manifestando como nódulos diseminados en el cuerpo, variando de algunos milímetros hasta centímetros de diámetro, firmes, azulados, y móviles, en el tejido subcutáneo. (38).

Así mismo encontré reporte de dos casos de neuroblastoma fetal metastático con envolvimiento de la placenta, simulando eritroblastosis fetal, el envolvimiento de la placenta fue demostrado, según reportes de Anders, Kinderman y Pkifer. (2), después existe la posibilidad de extensión de las células tumorales del feto a la madre,

de acuerdo con Bachman, Biner, y Willis, (2), aunque realizados los estudios fueron negativos y no se comprobó en ellos manifestaciones del tumor. Reportes indican que cerca del 75o/o de todos los neuroblastomas se encuentran en el área retroperitoneal, de estos dos terceras partes, ocurren primariamente en suprarrenales, 35o/o entre las edades de 3 a 14 años, y sólo el 13o/o en adultos.

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnóstico del neuroblastoma debe tenerse en cuenta que la historia clínica es básica, no debe olvidarse que este tumor puede ser asintomático, y que muchos son descubiertos al examen físico por palpación de masa abdominal. (39). Los síntomas que pueden ser variados, y que ya se describieron en cuadro clínico y sintomatología deben tenerse presentes, la edad del paciente debe recordarse que orienta al diagnóstico, y una masa que con frecuencia cruza la línea media abdominal hace sospecharlo. El pielograma puede dar evidencia de presión aumentada arriba de los riñones y/o ureter, los rayos "X" de tórax pueden revelar masa mediastinal o bien metástasis discreta a pulmón. (39). Los depósitos metastáticos en el sistema óseo presentan cuadro radiológico característico, áreas de resorción usualmente distal a la línea epifisiaria. La presencia de lesión osteolítica en hueso se ha diagnosticado enormemente como Hand schüller Christian, o sarcoma de Ewing, el tumor primario produce incremento en la opacidad que a menudo evidencia calcificación. Las características de una masa abdominal conteniendo depósitos calcificados es sugestivo de neuroblastoma, no es infrecuente que el neuroblastoma se anuncie por la presencia de adenopatía, ya sea cervical o inguinal simulando linfoblastoma. Hay también alteraciones bioquímicas en este tumor, que nos llevan al diagnóstico, la determinación de los ácidos vanilil mandélico y homovanílico están aumentados en la orina, (6), (8), (18), (22), (24) y (43), ya que son los dos principales metabolitos de las catecolaminas. La primera enzima en la síntesis de catecolaminas la

Tirosina hidroxilasa, específicamente cataliza la conversión de L-tirosina a 3,4 dihidroxi-L-fenilalanina, y se encontró solamente en la médula suprarrenal, tejidos inervados por el sistema simpático y cerebro, esta actividad enzimática está presente también en neuroblastoma, (24). En pacientes con neuroblastoma diseminado, las células tumorales están presentes en la médula ósea, y el procedimiento diagnóstico puede ser sencillo con tan sólo un aspirado de médula ósea. (8). La cistacionina un metabolito de la metionina, presente normalmente en el hígado, músculo y cerebro, pero no en orina normal, está presente en la orina en un 50o/o de niños con neuroblastoma. Los valores normales de ácido vanilil mandélico son de 0 a 12 miligramos en 24 horas, y la excreción total de catecolaminas es de 10 a 50o/o. (11).

El diagnóstico de neuroblastoma y la diferenciación con otros tumores es a menudo difícil, y debe diferenciarse del sarcoma de Ewing, del ganglioneuroblastoma, del tumor de Wilm's, del feocromocitoma, y de otros tumores; a continuación se presenta el diagnóstico diferencial de este tumor:

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE NEUROBLASTOMA

	NEUROBLASTOMA	GANGLIONEUROBLASTOMA	SARCOMA DE EWING.
Edad del Pte.	0 a 6 años	Niñez temprana a la vida adulta.	de los 5 a los 25 años.
Masa abdominal	Presente en la etapa tardía de la enfermedad	Presente en etapa tardía de la enfermedad	No presente
Cambios Orbitales	Proptosis del ojo equimosis de los párpados	Proptosis del ojo equimosis de los párpados	Puede estar presente pero raro
Pielograma	Puede revelar tumor intrínseco distorsionado cálises	Puede revelar tumor intrínseco distorsionado cálises	Normal
Cambios óseos por Radiografía	Cambios osteolíticos y osteoblásticos en huesos largos y cráneo	Cambios osteolíticos y osteoblásticos en huesos largos y cráneo.	Casi idéntico con lesión metastacica de neuroblastoma.

Continúa

Biopsia de Médula, ósea.	Test dx no confiable	Test dx no confiable	Puede parecer lesión metastásica de Neuroblastoma
Excreción de Catecolaminas	Si lesión en glándula adrenal resultados más altos que lo normal	Siempre más alto que lo normal	Normal
Microscópico	Formación en roseta en tejido blando, lesión ósea similar a Ewing	Presenta transición de neuroblasto a células ganglionares adultas	Capas de células polihédricas con poco citoplasma y pequeño nucleolo
Respuesta a Radioterapia	Respuesta inmediata con alivio del dolor en huesos largos	Similar a neuroblastoma	Respuesta tardía
Dolor en huesos largos	a menudo después de metastasis a hueso	a menudo después de metastasis a hueso	Presente al iniciarse la enfermedad

12

Continúa

	Tumor de Wilm's	Leucemia Aguda Mielocítica	Feocromacitoma
Edad del Pte.	0 a 9 años	0 - a 5 años	En todos los grupos etarios
Masa Abdominal	siempre masa grande	puede haber hepato-esplenomegalia	presente en períodos tardíos de la enfermedad
Cambios orbitarios Pielograma	Ninguno Revela tumor intrínseco de riñón	Proptosis ocular	Normal Normal
Cambios Oseos radiográficos	Ninguno presente	Cambios osteolíticos muy similares al neuroblastoma	Ninguno presente
Biopsia de médula ósea	negativo	puede ser dx, conteo de leucocitos elevados	negativo

13

Continúa

Prueba de excreción de catecolaminas	normal	normal	siempre extremadamente alta
Microscopía	Bien en capsulado, puede mostrar células de tejido epitelial y conectivo, músculo liso y estriado puede estar presente junto con formación de cartilago	células inmaduras pueden ser de tipo mielóide o linfóide. Formas de impacto, tal como frote periférico.	Regiones quísticas encapsuladas, también necrosis y hemorragia, células grandes cromafines, que tiene afinidad por sales de cromo
R e s p u e s t a a radioterapia	Dilatada	inmediata	usualmente sin respuesta
Dolor en huesos largos	ninguno	presente en estados agudos	ninguno

TRATAMIENTO

Es importante tener un cuadro claro de lo que se quiere llevar a cabo en el tratamiento de niños con neuroblastoma. Este tumor responde bien a los quimioterápicos. Numerosos estudios quimioterápicos de este tumor reportan respuestas objetivas y subjetivas, cuyas cifras van de 30 a 100o/o (14). Tratamiento con ciclofosfamida con 35 a 79o/o de efectividad, mostaza nitrogenada combinado con cirugía y radioterapia ha sido usada, tratamiento con vincristina con 27o/o de efectividad, refiriendo que un tercio de los pacientes han presentado regresión. La combinación de vincristina y ciclofosfamida ha demostrado un 40o/o de respuesta objetiva. (14).

Así pues, el tratamiento depende de la extensión de la enfermedad cuando el niño es observado por primera vez. En pacientes en que la enfermedad permanece localizada, se aconseja remoción del tumor primario tan completa como sea posible, sin embargo la extirpación incompleta de un neuroblastoma primario no causa ningún efecto en el pronóstico, es de hacer notar también que algunos cirujanos creen que hay valor al tratar de extirpar el tumor primario en fase de metástasis ósea, pero no se recomienda cirugía inicial en estos casos.

Si hay respuesta inicial al tratamiento combinado de quimioterapia y radiación, puede considerarse la extirpación secundaria del tumor, y administrarse radioterapia post-operatoria al tumor, se hace la salvedad de que es excepción cuando el tumor se ha extirpado totalmente. Se considera que una dosis de 3000 rads es efectiva para controlar la enfermedad. Entre los mejores quimioterápicos, hay reportes de que la mejor combinación es ciclofosfamida, y vincristina. Las dosis se recomiendan para vincristina dos dosis semanales de 1.5 mgs/m² i.v. junto ciclofosfamida oral 10 mgs/Kg de peso, por 5 a 10 días.

Reportes indican que los niños se han mantenido libres de síntomas por un año a 18 meses con este tratamiento. Cuando hay recurrencia se ha usado Daunamicina y Adriamicina, la cual ha respondido bien en un 50o/o. Daunamicina se dá en dosis de 30 mgs por metro cuadrado de superficie corporal, iv. diario 3 a 5 días, dependiendo de la reserva de médula ósea se puede repetir cada 28 días, con una dosis total de 600 mgs/metro cuadrado, no debe excederse debido a la alta incidencia de toxicidad cardiaca. Adriamicina se dá a dosis de 15 mgs por metro cuadrado de superficie corporal, de 3 a 5 días cada 28 días, dando así mismo toxicidad cardíaca, este antibiótico tiene la ventaja que produce eritema oral como señal de toxicidad temprana. Se ha tenido una respuesta objetiva y subjetiva en niños con neuroblastoma, en un estudio con imidazol-carboxamida-mimetil-tuazeno. Actinomicina D,

corticoesteroides y antimetabolitos no son de valor para el tratamiento en esta enfermedad. Dentro del tratamiento también se utiliza la radioterapia, los factores de tiempo y dosis de irradiación varían de acuerdo a la edad del paciente, al volumen del tumor, a la calidad de la radiación y el propósito del tratamiento. Todos los infantes reciben entre 1,500 y 2,000 rads, dosificados de 16 a 25 días, los niños más grandes reciben entre 2,400 y 2,800 rads, en 30 a 35 días. Los infantes tratados con telecobalto 60 reciben entre 2000 y 2,500 rads, en 14 a 22 días y los niños más grandes reciben entre 3,000 y 3,500 rads en 21 y 25 días. Debido a la rápida regresión en el tamaño del hígado, en niños que presentan envolvimiento del mismo, frecuentemente reciben dosis bajas como 1,000 rads dosis tumor en 10 días.

Grandes cantidades de vitamina B 12 han sido usadas en el tratamiento del neuroblastoma justificando su uso sobre la base del conocido efecto en la maduración normal del tejido hematopoyético, y la esperanza de que aumenta la tendencia del neuroblastoma a madurar a ganglioneuroma. El mecanismo por el cual la cura es

efectuado por regresión del tumor o maduración del mismo y en muchos casos por regresión espontánea, parece ser un mecanismo altamente efectivo en los infantes por debajo de un año de edad, esto debe hacernos pensar que a estos infantes se les debe ofrecer el mejor chance de cura de acuerdo a protocolos delineados previamente y de probada eficacia. El protocolo que se presenta para el tratamiento de infantes por debajo de un año de edad es razonable, ya que es obtenido de una serie de estudios previos.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA INFANTES MENORES DE UN AÑO DE EDAD.

I TUMORES LOCALIZADOS.

- a- Cirugía
- b- Radioterapia 2,000 a 2.500 rads 2 a 3 semanas si la cirugía es incompleta o metástasis regionales están presentes.
- c- Quimioterapia (3 a 6 meses)
- d- Determinaciones de HVA (ácido homovanílico) y VMA (ácido manilil mandélico), hasta que se normalicen, por dos años.

II- TUMORES LOCALIZADOS CON METASTASIS HEPATICA. (Pepper tumor).

- a- 1,000 rads en 10 días al hígado.
- b- Quimioterapia (continúa de 3 a 6 meses después de que VMA y HVA se han hecho normales).
- c- Cirugía primaria.

III- ENFERMEDAD DISEMINADA.

- a- Metástasis sub-cutánea
 - 1- quimioterapia
 - 2- cirugía primaria
 - 3- Radioterapia si está indicada.
- b- metástasis a hueso
 - 1- quimioterapia
 - 2- radioterapia a los sitios primarios y a las metástasis en pocos números
 - 3- Cirugía dependiendo de la respuesta de las lesiones metastáticas.

En niños más grandes, cuyas enfermedades son más frecuentemente sistémicas que regionales un tratamiento agresivo utilizando todas las modalidades de tratamiento para salvar estos pacientes está justificado.

PRONOSTICO

El tumor tiene mejor pronóstico en infantes menores de un año, el factor que hace que estos pacientes de grupo joven se presenten con un buen pronóstico es que generalmente no tienen una enfermedad diseminada (15), la evidencia radiológica de metástasis implica mal pronóstico (15). Algunos han sugerido que hay mejor pronóstico cuando el tumor se origina en cuello, tórax y pelvis, que cuando está localizado en abdomen, por lo que algunos agregan que el pronóstico favorable se puede deber a corta edad del diagnóstico, y el sitio de estos tumores, (15). El tiempo de sobrevida en los pacientes que fallecen es menores de un año, (11 meses), después de hecho el diagnóstico, cerca del 70o/o fallecen al primer año y sólo el 3o/o sobrevive más de 3 años, aunque hay reportes de pacientes que han sobrevivido más de 5 años. El pronóstico se considera peor

cuando hay mayor número de síntomas, el diagnóstico temprano y la ausencia de metástasis en un tumor primario determinan grandemente el pronóstico del paciente. El mejor pronóstico es para aquellos pacientes menores de 2 años, en quienes tienen localizado el tumor a un área determinada (foco primario); en estos, con terapia adecuada la sobrevida es de 30o/o, de 2 a 6 años es de 15o/o y mayores de 6 años es de cero. Un concepto que debe ser tomado en cuenta es el de que la maduración de célula nerviosa del neuroblastoma disminuye la malignidad, como se verá en tratamiento se ha reportado regresión del neuroblastoma en algunos casos, y otros de cura espontánea. (36).

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 986 papeletas de pacientes con algún tipo de tumor, en el Hospital General "San Juan de Dios", durante un período que comprende del año 1966 a 1975, encontrándose dos historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de Neuroblastoma, comprobado histológicamente, otras cuatro fueron descartadas ya que el diagnóstico fue dado como "Neuroblastoma pleomorfo o Retinoblastoma", por lo que no fueron incluidas, además los cortes histológicos no fueron encontrados para verificar el diagnóstico. Estos registros constituían pacientes que ingresaban con algún tipo de tumor, niños y adultos en general, por lo que el neuroblastoma presentó una incidencia de 0.20o/o en general, de los tipos de neoplasias.

EDAD. El primer caso ocurrió en un niño de 8 años de edad, el otro fue un niño de 12 años.

SEXO. Ambos casos registrados fueron de sexo masculino, sin poder hablar de proporción ya que dos casos no son representativos.

SINTOMAS Y ANTECEDENTES

En el primero de los pacientes (8 años), el motivo de consulta fue aparecimiento de masa en maxilar inferior de 20 días de evolución, un mes y medio antes el paciente había presentado diarrea inespecífica y dolores abdominales difusos.

El segundo (12 años) caso, fue decaimiento, de 5 meses de evolución, anorexia y disnea.

SIGNOS FISICOS

En el caso 1, masa que sobre-sale maxilar inferior, que parecía formar parte de éste, de consistencia carnosa, que cubre mejía izquierda. En el caso 2 fue encontrada masa palpable en flanco izquierdo, dura, poco dolorosa, no se describe el tamaño, y presencia de anemia hemolítica.

LABORATORIO Y TECNICAS DIAGNOSTICAS

En el primero de los pacientes: caso 1.
Hb= 9 grs, Ht= 29 Gb= 7,850 V.S.= 62.
Fórmula normal.

En el segundo caso 2: Coombs directo e indirecto negativo. Frote periférico: moderada neutropenia, trombocitopenia, regular número de normoblastos, y policromoblastos. Med. ósea: anemia hemolítica, Hb= 5.5 grs Ht= 18 y tiempo de protrombina 100o/o= 12 seg.

RADIOGRAFIAS

En caso 1. Rx de maxilar sin lesión ósea en el maxilar inferior. Tórax normal. Pielograma: riñón derecho descendido desplazamiento de cálices hacia abajo, por posible masa en la parte superior del riñón. No fueron efectuadas otras pruebas.

Caso 2. Tórax normal. Enema de bario: normal, pielograma: desplazamiento de uréter izquierdo con aparente masa retro-peritoneal.

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS ESPECIALES. No fueron efectuados.

ETIOLOGIA. En el primer paciente tumor primario abdominal con metástasis a maxilar inferior. Segundo caso; tumor retroperitoneal con invasión ganglionar.

TRATAMIENTO: El 1 recibe tratamiento con: Ciclofosfamida 5 mgs/kg por 10 días. Radioterapia (1,800 rads).

Segundo caso; resección parcial del tumor casi en su totalidad, y radioterapia post-operatoria. Prednisona.

EVOLUCION. El primero presentó evolución desfavorable, sin mejoría clínica, egresando voluntariamente del Hospital en fase terminal. El segundo presentó mejoría post-op. y después de radioterapia, presentó radiodermatitis, que se trató con prednisona. Egreso mejorado, perdiéndose el caso.

DISCUSION

El neuroblastoma es el tumor más frecuente en niños, no se pudo determinar la incidencia en la revisión, por lo antes dicho, dos casos son poco representativos, por lo que podría pensarse que no se diagnostica, ya sea porque no consultan los pacientes al hospital, o porque las técnicas diagnósticas no se tienen al alcance o no se efectúan. La edad de los pacientes (8 y 12 años respectivamente) está de acuerdo a los encontrados por algunos autores, pero no se presentaron o no se diagnosticaron en las épocas en que los tumores o neoplasias se describen con mayor frecuencia, esto es menores de 4 años. Los dos casos fueron de sexo masculino, los signos y síntomas fueron evidentes, en estos 2 casos, y queda la duda de si los otros 4 casos pasaron sin ser diagnosticados, efectivamente, los signos físicos que los pacientes presentaron, coinciden con los reportados en la literatura, siendo en ambos presencia de masa, molestias gastro-intestinales, y uno de ellos, anemia hemolítica.

Los estudios de rayos "X" revelaron posteriormente, como era de esperar, masas en ambos pacientes, localizadas en el abdomen, y maxilar, respectivamente, que orientaba a la etiología del tumor. Respecto a estudios especiales no se efectuaron, para demostrar si había aumento de ácido vanilil mandélico, u homovanílico, ya que como se sabe es parte de los hallazgos del tumor, y es indispensable que se efectúen estos estudios de laboratorio. Es conveniente realizar estudios diagnósticos especiales como los ya anotados ya que pueden diagnosticarse tempranamente la etiología del proceso, lo cual juega papel importante en el pronóstico del paciente y su tratamiento adecuado. Creo de vital importancia hacer ver que uno de los

pacientes (el primero) consultó en oportunidad anterior, por dolor de miembro inferior derecho y acortamiento del mismo, egresando como "Acortamiento del miembro inf. derecho", "por lesión de articulación coxo-femoral".

Ingresa cuatro semanas después con una masa en maxilar inferior, y encuentran posteriormente masa abdominal. El tratamiento instituido, fue el adecuado, ciclofosfamida, radiación a uno, y cirugía y radiación al otro, aunque esto es variable, dependiendo del estadio del tumor, como puede verse de acuerdo al esquema de tratamiento señalado. La evolución clínica de los pacientes con neuroblastoma puede decirse que es variable, pero podríamos afirmar que es sombrío, ya que según los reportes actuales revisados, la mayoría fallecen cuando no son diagnosticados tempranamente, aunque hay reportes de remisión o cura espontánea (36), el tumor por lo general es mortal en quienes no se trata. De los dos casos estudiados a uno se dio egreso a petición de los padres, en fase terminal y el otro egresó ya bastante mejorado perdiéndose el caso, a pesar de ser citado para continuar su control, pero no regresó, por lo cual ignoro el tiempo de sobrevida del otro. Ambos pacientes como es de suponer presentaban cierto grado de desnutrición, y hay un reporte de un caso que es hoy por hoy obscuro, lo expresa "Puede el estado nutricional de un niño influir en el crecimiento de un neuroblastoma" (13) ya que "un niño desnutrido que presentaba una masa abdominal fue alimentado con 4 gramos por kg, de peso al día de proteína, y aparecieron metástasis demostradas por médula ósea y una lesión orbital, el crecimiento y extensión metastática del tumor pudo haber sido iniciado por la mejoría del estado nutricional del paciente?, después que la lesión metastásica tuvo regresión, (disminuyó de tamaño), y la lesión primaria cesó de crecer, se puede concluir reportan, o que el tumor había espontáneamente madurado, evolucionado a un tumor más benigno, o que involucionó porque sus necesidades nutricionales no fueron satisfechas después que el niño abandonó el hospital" (13).

De todas formas, no hay mayores estudios que nos indiquen esta teoría, lamento no haber encontrado mayor número de casos para ser más representativo, y no haber podido seguir, el caso comprobado de neuroblastoma, que egresó en condiciones de mejorado.

CONCLUSIONES

- 1- El neuroblastoma es el tumor más frecuente en niños, en nuestro medio sólo se encontraron 2 casos en 10 años.
- 2- La edad de los pacientes está de acuerdo a la mencionada por algunos autores.
- 3- Los casos afectaron el sexo masculino.
- 4- Los signos predominantes fueron presencia de masa abdominal.
- 5- Los estudios de rayos "X" evidenciaron presencia de masas.
- 6- No se efectuaron estudios especiales.
- 7- El tratamiento instituido fue adecuado.
- 8- Ambos pacientes presentaron cierto grado de desnutrición.
- 9- La evolución para uno de los casos fue mala, el otro se perdió.

RECOMENDACIONES

- 1- Efectuar estudios especiales que están a nuestro alcance, tales como dosificación de ácido vanilil-mandélico, y homovanílico.
- 2- Hacer estudios de médula ósea en estos pacientes.

- 3- Tratar de efectuar el diagnóstico a la mayor brevedad posible, y luego iniciar el tratamiento inmediato.

BIBLIOGRAFIA.

- 1- Ackerman, L.V. and J. A. del Regato. Cáncer; diagnosis, treatment, and prognosis. 4th ed. St. Louis, mosby, 1970. 1,049 p.
- 2- Anders P. et al. Metastasizing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fet erythroblastosis. Report of two cases. J. Pediatric 82:50-3, Jan, 1,973.
- 3- Arita K. et al. Two cases of neuroblastoma with acute cerebellar ataxia. J. Clin, Med 33 (6): 2202-11, Jan 1975.
- 4- Berg B. et al. Encephalopathy asocied with occult neuroblastoma. J. Neurosurg volume 41, Nov, 1974.
- 5- Blake J. et al. Eye signs in neuroblastoma. Frans ophthalmol. Sec UK. 92:825-33, 1,972.
- 6- Bohuon C. et al. Catecholamine in human neuroblastoma cells possible storage. Biomedicine 20(3):169-70 May, 1,974.
- 7- Bray F. P. et al. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. The Journal of pediatrics vol 74, No. 6, part. 1, pp 983-9, 90 Dec, 1,969.
- 8- Bruce M. et al. Diagnosis of neuroblastoma by electron microscopy of bone marrow asperates. Pediatrics vol 56

- 9- Carvalho W. Br. J/J. Spontaneous regresion of an untreated neuroblastoma. Ophtalmol. 57:832-5 Nov, 1,973.
- 10- Cason J. L. Nervous system and skeletal muscle. In: Anderson, W.A.D. pathology 6th ed. St. Louis, mosby, 1971. t2, pp 1781-1862.
- 11- Debcon Edwin, Finney R.A. Rutb A. and Sullivan J. Neuroblastoma with metastasis to maxila and mandible: Review of leterature, and report of case. J. Oral surgery vol 28. Oct 1970.
- 12- D.G. José and R.A. Good. In the Medical Journal, of Australia: Neuroblastoma, posible viral etiology? July 3, 1974.
- 13- English W. Suskind R. Damrongsak, D. Kulapohgs P. and Olson R. Can the growth of a neuroblastoma be influenced by a child's nutricional state? Clinical pediatrics vol 14 pp. 865-869 No. 9.
- 14- Evans A. E. Treatament of neuroblastoma. Cancer 30:1595-1599 Dec, 1972.
- 15- Ghazali S. Ann. Pelvic neuroblastoma: a better prognosis. Surg 1979:115-8, Jan 1,974.
- 16- Gross E. R. En su cirugía infantil, la ed. 1956, Neuroblastoma.
- 17- Harrison J. et al. Result of combination chemotherapy, surgery and radiotherapy in children with neuroblastoma. Cancer 34: 485-90, Set 1,974.


- 18- Harkins J. et al. Induction of neuronal functions: acetylcholine induced acetylcholinesterase activity in neuroblastoma cells. Proc Nat Acad Sci USA. 69: 3,161-4 Nov 1,1972.
- 19- Helson L. et al. Combination intermittent chemotherapy for patients with disseminated neuroblastoma. Cancer chemotherapy Rep. 56:499-503, Aug, 1972.
- 20- Henriquez AS. et al. Primary neuroblastoma of the central nervous system with spontaneous extracranial metastasis case. J. Neurosurg 38:226-31 Feb 1,1973.
- 21- Hinterberg H, et al. The chemical diagnosis of ganglioneuroma and neuroblastoma using random specimens of urine. Aust. paediatr. J. 6: 222, 7 Dec 1,1970.
- 22- Holschneider A. M. et al. Neuroblastoma Clinical and Biological aspects. Bruns Beitr Klinchir 220:233-43 May 1973.
- 23- Huges, M. Narsden H.B. and Palmer M.K. Histologic patterns, of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer 34:1706-1711, 1974.
- 24- Imashuku Shinsaku, et al. Studies on tyrosine hydroxylase in Neuroblastoma, in relation to urinary levels of catecholamine metabolites. Cancer 36:450-457, 1975.
- 25- Johnson AT. Jr. et al. Congenital neuroblastoma present in as Hydrops fetalis. NC. Med 35:289-91, May 1974.
- 26- Kedar No. Prasad and Kumar. Role of cyclic AMP in differentiation of human neuroblastoma cells in culture. Cancer 36: 1338-1343, 1975.

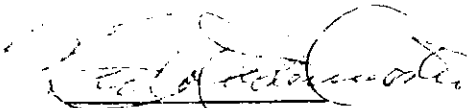
- 27- Keeling J. W. Proceedings neuroblastoma a retrospective study of 247 cases. Arch. Dis. Chil 49:74, Jan 1974.
- 28- Kissane, John M. and M. G. Smith. Adrenal glands, In yours: Pathology of infancy and childhood. St. Louis, mosby, 1967. pp. 683-718.
- 29- Koop C.E. The neuroblastoma prog pediatric. Surg 4; 1-28, 1972. (45 ref.).
- 30- Kondrad P.N. et al. Late death from Neuroblastoma. J. pediatric 82:80-2, Jan 1973.
- 31- Lander I. et al. Br. The significance of lymphocytic infiltration in neuroblastoma. Cancer 26:321-30 Aug 1972.
- 32- Mackay Bruce, Masse R. King Y. and Butler J. Diagnosis of neuroblastoma by electron microscopy of pediatrics. Vol 56:1045-49, No. 6, Dec 1975.
- 33- Nelson E. Waldo, et al. en su tratado de Pediatría. 6a. ed. Tomo II. Tumores de la suprarrenal. Ed Salvat S.A. pp 1496-1499, 1973.
- 34- Prosad K.N. Neuroblastoma cells lose tumorigenic characteristics. Cytobios 6: 163, 6 Nov, 1972.
- 35- Prosad K.N. Differentiation of neuroblastoma cells induced in culture by 6 thioguanine. Int. J. cancer 12:631-6 15 Nov, 1973.
- 36- Schwartz, Alle D. et al. Spontaneous regression of disseminated neuroblastoma. The journal of pediatrics vol 85, No. 6 pp

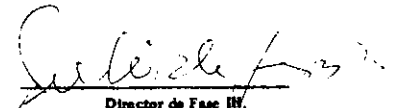
760-763 Dec 1974.

- 37- Senelic RC. et al. Neuroblastoma and my oclonic encephalopathy, two cases and a review of the literature. J. Pediatric Surg 8:623-32 Oct 1973.
- 38- Shown Thomas E. and Durfee (\cong) Blueberry muffin baby: neonatal neuroblastoma with subcutaneous metastases. The Journal of urology vol 104, pp 193-204, July 1970.
- 39- Stanley L. Robbins. En su tratado de Patología 3a. Ed. Neuroblastoma y Ganglioneuroma, Ed. Interamericana, S.A. México, D.F. pp. 1127-29, 1973.
- 40- Tholeg G. et al. Changes in diferent enzymatic activities related to carbohydrate metabolism in neuroblastoma cells undergoing proliferation and differentiation. CR. Acad Sci París 275:1715-8 9 Oct, 1972.
- 41- Wahben N. et al. Wilm's tumor and neuroblastoma. Survery of a ten years experience. J. Med Liban 27(4) 483-97, 1974.
- 42- Wiltzleben Cl. et al. Diseminated neuroblastoma in a child with Von Reekling housen disease. Cancer 34:786-90 Sep, 1974.
- 43- Zender B. et al. Chemotherapy of radically uniresertible neuroblastoma in the last 18 months of life. Importance of quantitative determination of dopamine vanilmandelic and homovanilic acides. Helv paediatric acta 29(2):95-104 Jan 1974. (Eng. Abst).


BR
Antonio Elizardo Palacios López

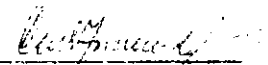

Dr. Mario A. Figueroa


Revisor
Dr. Héctor Federico Castro Maldonado


Director de Fase III.
Dr. Julio de León M.


Secretario General
Dr. Mariano Guerrero Rojas

Vo. Bo.


Decano
Dr. Carlos Armando Soto