

NEUROBLASTOMA

Estudio de 19 casos atendidos en el Hospital Nacional de Niños

Dr. José F. Lobo *

Dr. Francisco Mirambell **

El neuroblastoma es uno de los tumores sólidos que con mayor frecuencia aparece en el niño, ocupando el tercero o cuarto lugar después de los linfomas, del tumor de Wilms y del retinoblastoma. Sin embargo, en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, sólo se han presentado 19 casos en 6 años, mientras que para ese mismo lapso se registra un número de 600 neoplasias, con lo que el porcentaje (0,0031) resulta muy bajo en relación con otros reportes (5, 10, 17).

Dadas las características propias de este tumor de origen neural, como son el hallazgo in situ bastante frecuente en niños menores de 3 meses, comprobado en los casos en que se practicó autopsia; su regresión espontánea o su maduración a ganglioneuroma o ganglioneurofibroma (1, 3, 6, 7, 8); la relación huésped-tumor, que se manifiesta por la presencia de factores plasmáticos y celulares en niños portadores o curados, lo mismo que en sus madres (16); su funcionalidad (1, 7, 12) y su respuesta a diferentes tipos de tratamiento, lo hacen punto de interés para clínicos, investigadores y pediatras generales. Nuestra experiencia se basa en el estudio de 19 pacientes que ingresaron al Hospital Nacional de Niños entre setiembre de 1964 y setiembre de 1970 y para los que se estableció el diagnóstico histológico de neuroblastoma. En el mismo período egresaron 5 pacientes portadores de ganglioneuroma, que no se incluyen en este trabajo por considerar que por su carácter benigno alterarían los resultados de sobrevida y curación.

* Asistente, Departamento de Cirugía, Hospital Nacional de Niños, San José Costa Rica.

** Asistente, Servicio de Radiología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 19 niños portadores de tumores malignos de origen neural cuyo examen histológico permitió clasificarlos como neuroblastomas entre setiembre de 1964 y setiembre de 1970, los cuales fueron tratados y puestos bajo control.

Las edades fluctuaron entre un mes quince días y doce años nueve meses.

En cuanto a sexo hubo 10 del masculino y 9 del femenino.

La mayoría recibió tratamiento quirúrgico y radioterapia convencional o cobaltoterapia y a la mitad se le administraron quimioterápicos, pero sólo a tres de acuerdo con un esquema que se usará en lo sucesivo.

Al momento de esta publicación habían fallecido 12 de los 19 casos estudiados. Los 7 restantes se encuentran vivos y de ellos, 5 han pasado ya el período de riesgo, sin que los controles periódicos muestren actividad tumoral y 2 que aún están dentro de ese período, presentan metástasis óseas y pulmonares.

HALLAZGOS

Sólo 3 pacientes eran menores de un año a su ingreso al Hospital, de los cuales, 2 que ingresaron con metástasis han pasado el período de riesgo; 12 estaban entre uno y siete años y 4 eran mayores de esa edad. (Cuadro 1).

El tiempo transcurrido entre el inicio del padecimiento y el ingreso al Hospital, varió de dos días a un año, con un promedio de setenta días. (Cuadro 2).

En ningún caso los síntomas aparecieron antes del mes de edad y en 14 el cuadro se inició con sintomatología ocasionada por las metástasis o la invasión local que ya tenían en ese momento.

CUADRO 1

Edad al momento en que se estableció el diagnóstico

| Años | No. de Casos |
|--------------|--------------|
| Total | 19 |
| Menores de 1 | 3 |
| De 1 a 3 | 4 |
| De 3 a 7 | 8 |
| De 7 y más | 4 |

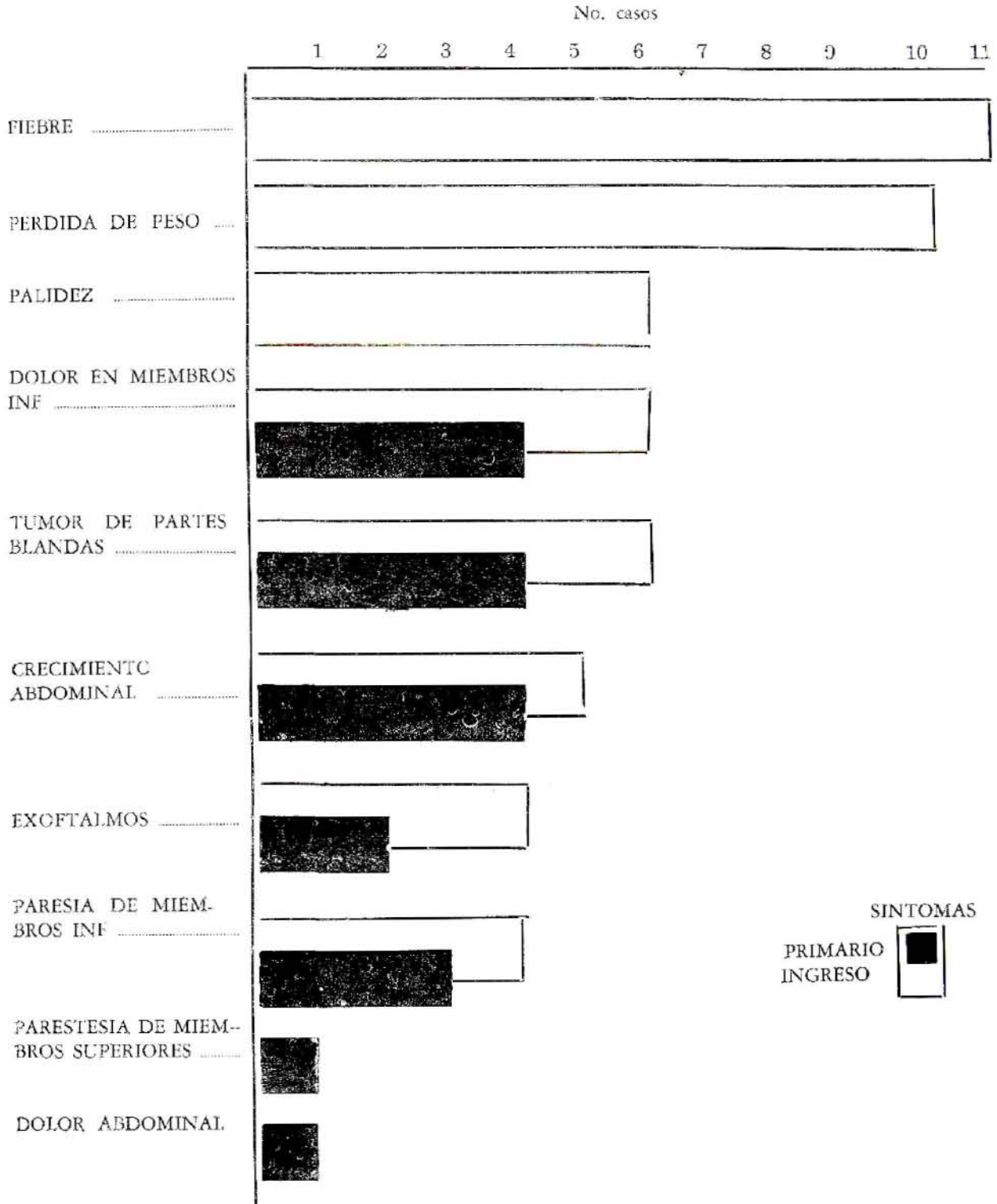
CUADRO 2

Tiempo de evolución anterior al diagnóstico

| Tiempo en meses | Pacientes | |
|-----------------|-----------|------------|
| | Vivos | Fallecidos |
| | Total | |
| Menos de 1 | 7 | 12 |
| De 1 a 2 | 1 | 3 |
| 3 | 2 | 7 |
| Más de 6 | 3 | 1 |
| | 1 | 1 |

CUADRO 3

Sintomas: Primario y al Ingreso

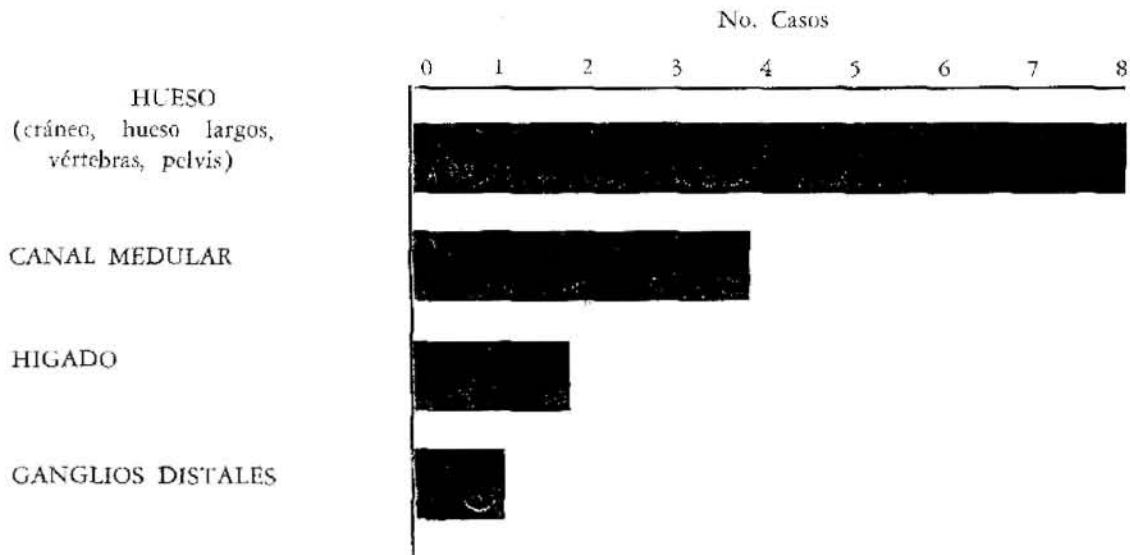


Dos de los pacientes menores de 1 año ingresaron con metástasis hepática y el otro, a ganglios distales de axila y cuello.

Sólo 4 ingresaron sin metástasis; uno las presentó posteriormente en pleura y pulmón. Su distribución se muestra en el Cuadro 5.

CUADRO 5

Metástasis al ingreso



El diagnóstico de ingreso fue correcto en 5 casos; en los 14 restantes la sintomatología confundió al médico. (Cuadro 6).

CUADRO 6

Diagnóstico al ingreso

| | No. de Casos |
|--------------------------|--------------|
| Total | 19 |
| Neuroblastoma | 5 |
| Tumor de tejidos blandos | 3 |
| Mielorradiculoneuritis | 3 |
| Tumor intracraneal | 2 |
| Leucemia aguda | 1 |
| Fiebre reumática | 1 |
| Mal de Pott | 1 |
| Artritis de cadera | 1 |
| Abdomen agudo | 1 |
| Hepatoma | 1 |

El estudio de médula ósea se efectuó al ingreso en 7 casos. Se reportaron células tumorales en 4, uno de los cuales también las tenía en sangre periférica; uno, en el que el estudio fue normal al ingreso, posteriormente presentó células tumorales en la médula.

Se logró establecer el sitio del primario por medio del examen físico, del estudio radiológico y de la intervención quirúrgica en 17 casos, entre los que se encontró que 13 lo tenían en el abdomen, 7 en suprarrenales, en 4 se originaba en la cadena simpática paravertebral y en 2, dada la extensión del proceso, no se pudo llegar a ninguna conclusión al respecto. La localización del primario en mediastino posterior ocurrió en 4 casos y por último, en 2 no se pudo establecer el origen del primario debido a la diseminación y mal estado general (Cuadro 7).

CUADRO 7

Sitio del tumor primario

| | No. de Casos |
|----------------------------------|--------------|
| Total | 19 |
| ABDOMINAL | 13 |
| Adrenal izquierda | 4 |
| Adrenal derecha | 3 |
| Cadena simpática retroperitoneal | 4 |
| Sitio no localizado | 2 |
| MEDIASTINO | 4 |
| DESCONOCIDO | 2 |

Diez de los pacientes que fallecieron eran mayores de 3 años y sólo dos, menores de 1 año. Al ingreso, 6 tenían metástasis óreas; uno, de dos meses de edad, al hígado; dos a pleura; dos a ganglios regionales e invasión de órganos cercanos. Nada más un paciente ingresó sin metástasis y tuvo una sobrevida de 2 años (Cuadro 8).

CUADRO 8

Tiempo de sobrevida de los pacientes fallecidos

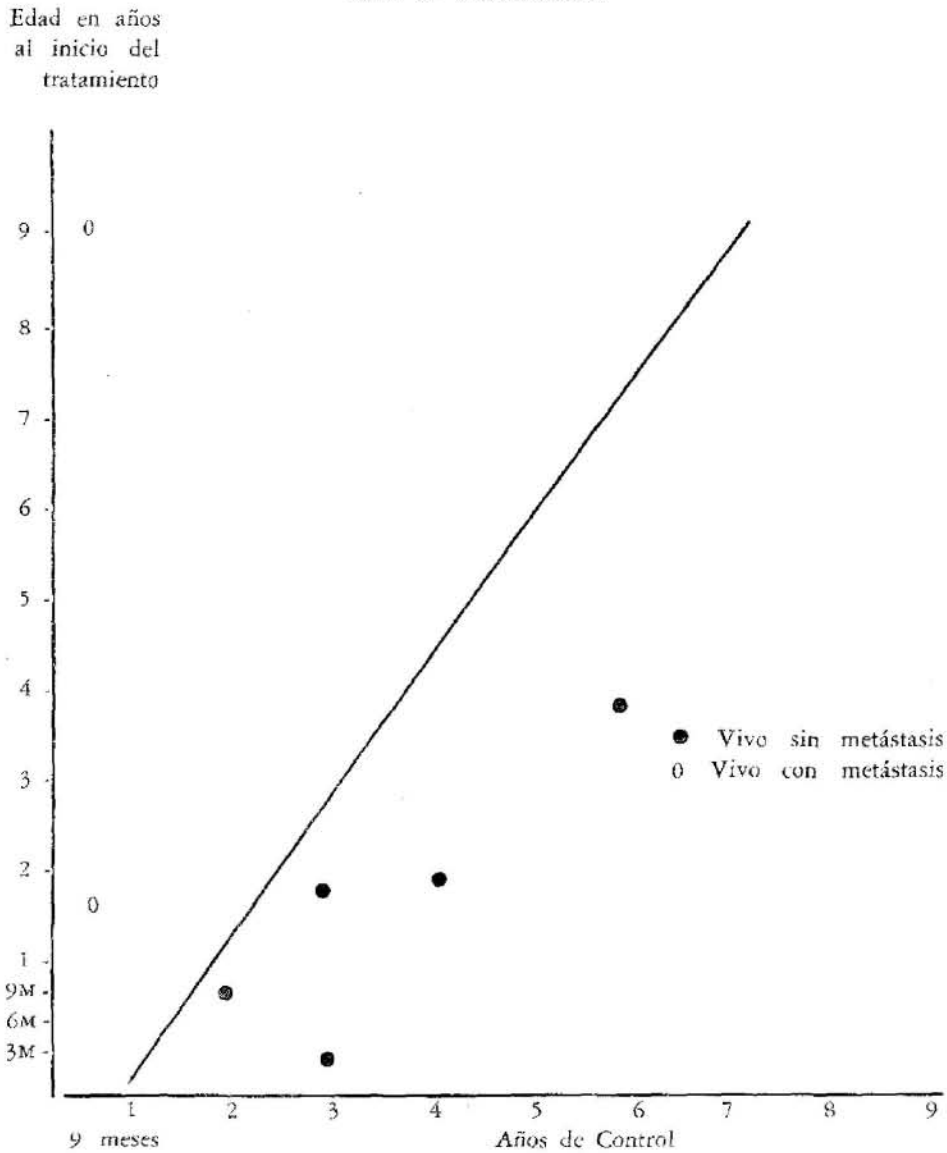
| Tiempo en meses | No. de Casos |
|-----------------|--------------|
| Total | 12 |
| Menos de 2 | 5 |
| Entre 6 y 12 | 5 |
| Entre 12 y 24 | 2 |

El tratamiento quirúrgico con extirpación del primario, fue posible únicamente en dos casos y parciales en otros dos; en los restantes sólo se efectuó biopsia. Ocho pacientes recibieron radioterapia y cinco, quimioterapia.

Dos pacientes se encuentran actualmente dentro del período de riesgo y con metástasis a hueso y pulmón. Se les ha extirpado en forma total el tumor primario y se les está administrando cobaltoterapia, Endoxán y Vincristina como quimioterapia.

Han superado el período de riesgo 5 pacientes, 4 de ellos con edades menores de 3 años al inicio del padecimiento y 1 con 4 años; este caso, el No. 9, no recibió ningún tratamiento (Cuadro 9). A su ingreso al Hospital presentaba metástasis a piel, hígado y ganglios cercanos y distales e invasión

CUADRO 9
Estado actual de siete
casos de neuroblastoma



de órganos cercanos, pero en ninguno se demostró compromiso de hueso, pleura o médula ósea. Sólo uno ingresó sin metástasis. En 2 de los pacientes se pudo realizar la extirpación quirúrgica total del primario y en uno, la extirpación parcial. Este paciente, caso No. 13, actualmente no muestra signos de ninguna actividad tumoral. Otro caso (No. 12), en el que sólo se hizo biopsia del tumor a la edad de 2 años, tiene ahora 6 y se palpa una tumoración pequeña en mesogastrio, pero el estado de la niña es muy satisfactorio. Cuatro pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia (Cuadro 10).

CUADRO 10

| Nº | Sexo | Edad al Dx | Edad actual | Tiempo entre inicio del cuadro y Dx. | Sitio del primario | Metástasis al ingreso | Metástasis posteriores | TRATAMIENTO | | | PERIODO DE RIESGO | |
|----|------|------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------------|----|-----------------------------------|-------------------|-------|
| | | | | | | | | Quirúrgico | Rx | Quimioterapia | Dentro | Pa-só |
| 2 | F | 2 a. | 6 a. | 3 meses | Abdomen | Ganglios locales | No | Biopsia del primario | † | Actinomicina, Mostaza nitrogenada | | x |
| 3 | M | 2 m. | 3 a. 5 m. | 3 días | Supra R. izq. | Hígado | No | Extirpación total del primario | No | Actinomicina, Vit. B-12 | | x |
| 7 | F | 2 a. | 4 a. 9 m. | 3 meses | Cadena simp. lumbar | No | No | Extirpación total del primario | † | No | | x |
| 10 | M | 4 a. | 10 a. 6 m. | 1 año | ? | Piel | No | No | No | No | | x |
| 13 | F | 7 m. | 2 a. | 3 meses | Cadena simp. cérvico dorsal | Ganglios locales y distales | No | Extirpación parcial | † | Endoxán, Vincristina. | | x |
| 17 | M | 1 a. 6 m. | 1 a. 9 m. | 1 mes | Cadena lumbosacra | No | Pulmones | Extirpación parcial del primario. | † | Endoxán, Vincristina. | | x |
| 18 | F | 9 a. | 9 a. 2 m. | 2 meses | Cadena simp. dorsal | Pleuro izq. | MO y huesos | Extirpación total del primario | † | Endoxán, Vincristina. | | x |

DISCUSION

En el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, el neuroblastoma constituye el 0.031 % de 600 neoplasias registradas en 6 años. La frecuencia con que se reporta el neuroblastoma en la literatura es muy variable: desde ser uno de los tumores que más frecuentemente (12 % de las neoplasias) se diagnostica en los hospitales infantiles de países altamente desarrollados (5), donde el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte en niños de un año, hasta el caso de Uganda, por ejemplo, donde en el término de siete años sólo se encontraron tres neuroblastomas (18). La baja frecuencia con que estos tumores se reportan en países subdesarrollados, se podría explicar por el hecho de que las enfermedades propias de la condición de subdesarrollo llevan a la muerte al niño a edad temprana, muchas veces sin atención médica (10).

El neuroblastoma se puede presentar a cualquier edad, desde el período neonatal hasta muchos años más tarde (11); sólo en un niño se presentó la sintomatología dentro del primer mes de edad. La mayoría, catorce pacientes, ingresaron a la Institución con manifestaciones clínicas de metástasis o invasión de órganos cercanos, en dos casos, ambos menores de 2 meses, al hígado, sitio en donde son más frecuentes en los recién nacidos.

El hecho de que ya el primer síntoma apreciado por la madre fuera manifestación de metástasis, indica la malignidad del proceso y lo silencioso de su inicio refleja la importancia de hacer una temprana detección en las consultas del niño sano de las Unidades Sanitarias. GROSS reporta un 70 % de metástasis al momento de la hospitalización y STELLO un 80 %.

El cuadro clínico, en ocasiones poco orientador, llevó a hacer diagnósticos de ingreso muy alejados del verdadero padecimiento y sólo los estudios clínicos, de laboratorio y patológico lograron establecerlo específicamente.

El sitio de origen del tumor primario en la mayoría de los casos fue el abdomen, siguiéndole el mediastino, lo que concuerda con lo hallado por DELO-RIMER (5), quien establece que en el 70 % de los casos se origina en el abdomen. La extirpación quirúrgica completa es difícil (14, 15), debido al grado de extensión e invasión local que presentan los pacientes a su ingreso; sólo en 5 casos se pudo realizar. Dos han pasado el período de riesgo.

De cuatro en que se efectuó extirpación parcial, uno ha superado dicho período. Estos datos no nos permiten hacer ninguna evaluación satisfactoria con respecto al tratamiento quirúrgico.

Las metástasis óseas fueron de mal pronóstico. Se puede afirmar esto, con base en que las encontramos al ingreso en 6 de los pacientes fallecidos; no obstante, algunos autores reportan casos de curación (4, 13). La sobrevivida de 2 de los pacientes fallecidos fue de uno y dos años, respectivamente, a pesar de que había metástasis óseas en el primero. Ninguno de los 5 niños que han pasado el período de riesgo, presentaba diseminación a hueso, aunque 4 la tenían a otras partes como hígado, ganglios cercanos y distales, órganos vecinos y piel. La radioterapia fue administrada a 3 de ellos.

En un caso se utilizaron además Endoxán y Vincristina como quimioterápicos y en otros dos Actynomicina. Consideramos que deducciones efectivas en cuanto a tratamiento, sólo se podrán hacer cuando se disponga de un mayor

número de casos y haya transcurrido un tiempo aceptable para evaluar la supervivencia. Los aspectos radiológicos, dada su importancia en el diagnóstico y evolución, serán el objeto de otra publicación.

RESUMEN

Se analizan 19 casos de neuroblastoma.

Encontramos que la frecuencia en nuestro medio es baja y que el porcentaje de curaciones (26 %), también lo es, en relación con lo reportado para otros países.

Se llama la atención acerca de la sintomatología, metástasis al ingreso y porcentaje de curaciones.

Se compararon los casos curados con los fallecidos en relación con el hallazgo de metástasis.

El bajo número de pacientes no permite establecer relación entre el tratamiento y las curaciones.

Se considera de la mayor importancia insistir en la necesidad de hacer un diagnóstico temprano de estos tumores, ya sea en las consultas Externas o en las Consultas del Niño Sano.

BIBLIOGRAFIA

1. BECKWITH, J. & E. PERRIN.
In situ neuroblastomas; a contribution to the natural history of neural crest tumor. *Am. J. Path.* 43: 1.089, 1963.
2. BELL, M.
Newer chemical diagnosis. *J.A.M.A.* 205: 105, 1968.
3. BILL, A. H.
Studies of the mechanism of regression of human neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3: 727, 1968.
4. CHAO, J. H., P. A. NELSON, R. L. SCHMITZ & J. R. CHRISTINA.
Survival after neuroblastoma with widespread metastasis. *Amer. J. Dis. Child.* 97: 223, 1959.
5. DELORIMIER, A. A., K. W. BRAGG & G. LINDEN.
Neuroblastoma in childhood. *Am. J. Dis. Child.* 118: 441, 1969.
6. EVERSON, T. C. & W. H. COLE.
Spontaneous regression of cancer. W. B. Saunders, Philadelphia, 1966.
7. GREENFIELD, L. J. & W. M. SHELLEY.
The spectrum of neurogenic tumors of the sympathetic nervous system: maturations and adrenergic function. *Journal of the National Cancer Institute* 35: 215, 1965.
8. GRIFFIN, M. E. & R. P. BOLANDE.
Familial neuroblastoma with regression and maturation ganglioneurofibroma. *Pediatrics* 43: 377, 1969.

9. GROSS, R. E., S. FARBER & L. W. MARTIN.
Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases. *Pediatrics* 23: 1.179, 1959.
10. GUTIERREZ, R.
La Patria que no conocemos. Trabajo en preparación. Seminario de Directores de Periódicos de Costa Rica y Centro América. Costa Rica, 1970.
11. HUTCHINSON, J. E. III., A. D. NASH & C. W. MC CORD.
Neuroblastoma of the anterior mediastinum in an adult. *J. Thor. Card. Surg.* 56: 147, 1968.
12. KASER, H.
Catecholamine-producing neural tumors other than pheocromocytoma. *Pharm. Rev.* 18: 659, 1966.
13. KING, R. L., J. P. STORAASLI & R. P. BOLANDE.
Neuroblastoma: Review of twenty-eight cases and presentation of two cases with metastasis and long survival. *The American Journal of Roentgenology, radium therapy and nuclear medicine* 85: 743, 1961.
14. KOOP, C. E.
The role of surgery in resectable, Nonresectable and metastatic neuroblastoma *J. A. M. A.* 205: 157, 1968.
15. KOOP, C. E., W. B. KIESEWETTER & R. C. HORN.
Neuroblastoma in childhood-an evaluation of surgical management. *Pediatrics* 16: 652, 1955.
16. LEV-MONTALCINI, R.
Growth control of nerve cell by a protein factor and its antiserum. *Science* 143: 105, 1964.
17. MILLER, R. W.
Fifty-two forms of childhood cancer: United States mortality experience 1960-1966. *Jour. Ped.* 75: 685, 1969.
18. O'CONOR, G. T. & J. N. P. DAVIES.
Malignant tumors in African children. *Tropical Pediatrics* 56(4): 525, 1960.
19. SCHNEIDER, K. J., J. M. BECKER & I. H. KRASMA.
Neonatal neuroblastoma. *Pediatrics* 36: 359, 1965.
20. SUTOW, W. W.
Prognosis in neuroblastoma of childhood. *Am. J. Dis. Child.* 96: 299, 1958.
21. THURMAN, W. G.
Cyclophosphamide therapy in childhood neuroblastoma. *New. Eng. J. Med.* 270: 1.336, 1964.