NEUROBLASTOMAS EN EL NIÑO

(Consideraciones sobre su pronóstico).

Por los Dres. BAUZA F. y ELSA DE CASTRO
Hospital Roberto del Río. Clínica Pediátrica del Prof. A. Scroggie.

Justificamos esta presentación por la rareza de este tipo de tumores; entre nosotros no encontramos descripción de otros casos similares. En la interesante y completa monografía sobre "Tumores malignos en la infancia", que publicaron Raventós²⁸ y Vega en 1945, se hace un estudio de todas las neoplasias malignas del niño, diagnosticadas en esta ciudad en los diversos servicios de asistencia infantil y en el Instituto del Cáncer y no encontramos ninguno con este diagnóstico. Igualmente, nuestras observaciones ofrecen especial interés por su evolución, que se aparta de aquella que se pudiera deducir de los caracteres histológicos de la biopsia, que indican una neoplasia con caracteres de malignidad.

Iniciaremos nuestra presentación por la descripción de los casos, para a continuación hacer una breve reseña de los conocimientos fundamentales que sobre este tipo de tumores se tiene en la hora actual.

M. W. — Nacida el 13 de diciembre de 1945, con 2,450 g.

Pecho hasta los 13 meses. Régimen completo normal.

En un examen de control, a los 5 meses, se comprueba una gran hepatomegalia. Disnea y dificultad respiratoria por rechazo del diafragma.

Para su estudio se practican los siguientes exámenes:

Examen de orina y fondo de ojo: negativos.

Hemogramas. — 19 de mayo de 1946: Hematíes, 3,220,000; Leucocitos, 12,600; Hb., 65%; Mon., 3; Ltaf., 78; Seg., 15.5; Bac., 2.5; Eos., 0.5; Bas., 0.5; plaquetas, proporción normal.

6 de agosto de 1946: Hematíes, 3,250,000; Leucocitos, 7,100; Hb., 65%; Mon., 10; Linf., 42; Seg., 36; Bac., 8; Eos., 4.

Mielograma obtenido por punción esternal: Células nucleadas, 52,000 por mm³; megacariocitos, 20 por mm³; fórmula establecida sobre 500 células.

Células indiferenciadas:

Hemohistoblastos	0	%
Hemocitoblastos	0.8	0.8 %

Células granulosas:

Mieloblastos	0.6	
Mielocitos neutrófilos	2.6	
Mielocitos eosinófilos	1.2	
Juveniles neutrófilos	1.7	
Baciliformes neutrófilos	8.8	
Baciliformes eosinófilos	1.4	
Segmentados neutrófilos	5.0	
Segmentados eosinófilos	2.0	23.3

Células eritroblásticas:

Proeritroblastos	0.2	
Eritroblastos basófilos	0.6	
Eritroblastos policromáticos	1.8	
Eritroblastos ortocromáticos	2.6	5.2

Células hialinas:

Monocitos	0.0	
Linfocitos típicos	7.5	
Células de tipo linfóide	63.2	70.7
		100 %

Las células denominadas de tipo linfóide presentan caracteres morfológicos que no permiten una identificación exacta. Son células pequeñas, de núcleo sin nucléolo en general, con caracteres más bien paquicromáticos. Sin embargo, existen algunos francamente leptocromáticos. En la gran mayoría el protoplasma es tan escaso que prácticamente no se le observa.

El diagnóstico citológico más probable es el de linfoblasto o hemocitoblastos.

El diagnóstico hematológico más probable es de leucemia, el cual debería confirmarse por la evolución y el estudio hematológico posterior.

Estas dudas planteadas por el hematólogo, la ausencia de manifestaciones en la sangre periférica, el cuadro clínico y principalmente los caracteres tumorales del hígado, decidieron efectuar una biopsia para asegurar el diag-

nóstico: El examen del preparado histológico hizo plantear provisoriamente el diagnóstico de linfosarcoma.

Tratado temporalmente con radioterapia, después de una agravación inicial, el niño se recupera y sigue en buenas condiciones hasta la fecha.

El examen actual nos muestra una niña de 4 años en buenas condiciones nutritivas, con buen desarrollo pondoestatural; de su examen es de señalar que el hígado se encuentra a uno y medio través del reborde costal, de consistencia normal; se palpa el polo inferior del bazo. En el riñón derecho, en la parte superior, se encuentra una pequeña masa más pequeña que un huevo de gallina, redondeada, dura. Dada la evolución de la enferma se procede a una revisión de las preparaciones histológicas y se debe cambiar el diagnóstico, dados sus caracteres por el de neuroblastoma. Damos a continuación el informe actual sobre el preparado histológico.

BIOPSIA 24. — Hospital Roberto del Río 156/46. — M. W. — Examen microscópico.

Tinción de Van-Gieson: Se observa un tejido anormal que invade la corteza de las glándulas suprarrenales y en parte la infiltra; este tejido anormal está constituido por alvéolos de tejido conjuntivo fibroso colágeno, alvéolos conjuntivos que tienen una disposición regular en su mayor parte; estos alvéolos contienen nidos o acinos, los que están constituidos por elementos epiteliales, unos al

lado de otros, de núcleos esféricos, ovalados y fusados, intensamente cromáticos, muchos de los cuales presentan un ostensible nucléolo. Las células con el citoplasma visible se agrupan dentro del acino, en algunas partes en forma de remolino; en otras en forma netamente epitelial y en otras en forma difusa; pero en todas estas formaciones hay clara tendencia a la autólisis central, en forma tal que en muchos acinos se observan formaciones donde las células se disponen una al lado de otra, como corona, cuyo centro está mal delimitado, pues quedan restos de células (pseudoroseta) del tipo de las guiraldas o coronas. Observados estos elementos epiteliales acinosos con inmersión, se ve que los elementos de núcleo alargado piriforme presentan prolongaciones monopolares que nos da una figura que nos hace recordar los espermatozoides, pero estas prolongaciones no son ni mesodermófilas ni angiófilas; además, estos elementos monopolares en muchas partes se agrupan en paquetes.

Diagnóstico: Neuroblastoma con gran diferenciación metamórfica de la glándula suprarrenal (Simpático blastoma).

Por Dr. Barrientos. — Dr. Alberto Guzmán F.

C. L. M. — 27 de enero de 1946. — 6 meses.

Antecedentes hereditarios: Padres sanos. Reacción de Kahn negativa. Sin antecedentes de tuberculosis. Primer hijo.

Antecedentes personales: Nacido en parto normal de término. Alimentado al pecho hasta los 6 meses; alimentación controlada en Caja de Seguro.

Enfermedad actual. — Con motivo de un control de salud, se encuentra un tumor que ocupa los 2 tercios superiores de la cavidad

abdominal y que da la impresión de que está constituido por el hígado y el bazo, que forman una sola masa. Se hospitaliza en el hospital Roberto del Río para un mejor estudio.

Se practican los siguientes exámenes:

Colesterinemia, 0,77 g por mil.

Examen de orina normal.

Hemograma: Hematíes, 3.780.000; Leucocitos, 6.900; Hemoglobina, 60 %, 9,8 g por mil; Monocitos, 9,5; Linfocitos, 23,5; Segmentados, 49,5; Baciliformes, 11; Eosinófilos, 7.

Se practica la laparatomía el 6 de febrero de 1948, se cae sobre el lóbulo izquierdo del hígado, del cual se retira una biopsia triangular de los bordes anterior e inferior. Se explora la cavidad abdominal y se comprueba que la masa tumoral está formada exclusivamente por el hígado. El bazo debe estar pequeño, porque no se palpa. El examen histopatológico de la biopsia revela un sarcoma de células redondas.

Dado el pronóstico de esta infección, el niño es retirado del hospital y llevado a su hogar. Con gran sorpresa nuestra, este niño, a pesar de que no había recibido ningún tratamiento, siguió desarrollándose en condiciones normales, hasta la fecha, en que tiene 4 años y 2 meses y se encuentra en perfectas condiciones.

A su examen se encuentra hígado, bazo y riñón normales, sin manifestación tumoral en ninguna parte del organismo. Sólo la cicatriz de la biopsia es testimonio de su pasada afección.

Una nueva revisión de los preparados de la biopsia da el siguiente resultado:

Se observa un tejido anormal que invade el parénquima hepático y que está constituido por nidos celulares de disposición epitelial de núcleos esféricos bien teñidos y citoplasma visible; los elementos celulares se disponen en parte en forma de guirnalda o coronas; llama la atención muy especialmente extensos sectores de tejido hepático totalmente infiltrado por elementos mono y bipolares, que no son mesodermófilos ni angiúfilos, con su clara prolongación neuroide. No se observa en ninguna parte del corte neuroblastos protomorfos (meduloblastos).

Diagnóstico: Neuroblastoma metamorfo con gran diferenciación telemorfa. (Dr. Alberto Guzmán).

Dada la rareza de este cuadro, creemos oportuno repasar algunos de los conocimientos fundamentales sobre este tipo de tumores, lo que, fuera de una mayor información, es necesario para la comprensión de estos casos y en especial su extraña evolución.

Se trata de tumores constituidos por células provenientes del sistema nervioso periférico, cuya denominación varía según los diversos autores. Así, Willis³⁶,

en los tumores del sistema nervioso periférico distingue, según la calidad de sus células, dos grupos: los neuroblastomas y los ganglioneuromas. Los neuroblastomas son aquéllos constituidos por células de tipo embrionario indiferenciadas, que pueden encontrarse en diversas etapas de diferenciación, pero siempre inmaduras. Los ganglioneuromas, en cambio, están integrados por células diferenciadas que ya han alcanzado una maduración completa, aunque tienen el mismo origen.

Willis³⁶ y otros autores (Wahl, Robertson, Blacklock, etc., cit. por Willis) no aceptan como prácticas otras denominaciones que algunos autores adoptan y la separación en diferentes subgrupos, según la diversa diferenciación hacia la madurez celular, en razón que en un mismo tumor se pueden encontrar células en diferentes etapas y aun células maduras o diferenciadas de ganglioneuroma.

Costero⁶, en cambio, al referirse a los tumores del sistema nervioso de origen epitelial, distingue los del sistema nervioso periférico y central; en los del sistema nervioso central separa los ganglioneuromas, de los cuales el neuroblastoma sería una forma heterotípica y los gliomas. Y entre los del sistema nervioso periférico distingue los simpatomas y lemnomas. Como vemos, este autor da un distinto significado al término neuroblastoma, que Willis y otros emplean para estos tumores.

Masson²², siguiendo a Alezais y Peyron y a Pick, llama a estos tumores simpatomas embrionarios y los divide, según la diferenciación celular, en simpatogonomas y simpatoblastomas. Costero adopta un criterio similar y entre los simpatomas distingue los simpatogonomas (integrados por las células más primitivas e inmaduras de la serie, los simpatogonios), simpatoblastomas (con células ya más diferenciadas, los simpatoblastos) y los simpatocitomas, cuyas células (simpatocitos) ya han alcanzado la madurez y que, por lo tanto, corresponden a los ganglioneuromas de Willis y otros.

Landau los denominó blastomas simpáticos malignos. Wolbach, neuroblastomas simpáticos. Bailey y Cushing, simpaticoblastomas.

La interpretación de estos tumores, su reconocimiento e inclusión entre los tumores del sistema nervioso simpático periférico, ha sido dificultosa y ha ido evolucionando por etapas hasta el momento actual.

Para una mejor comprensión de estos conceptos y de la ubicación de estos tumores, creemos de interés la reproducción del cuadro confeccionado por el Dr. Hertzog¹⁷, en su interesante exposición sobre el tema:

1909; etc.). Finalmente, Marchant señaló que se debían considerar como tumores provenientes de la suprarrenal y sistema nervioso periférico (1891). Numerosos trabajos posteriores confirman en forma fehaciente estas ideas anteriores, que son las que hoy se aceptan. (Wiesel, 1905; Wright, 1910; Herxheimer, 1914; Wohl, 1912; Alezais citado por Slullitel³²). Hoy no cabe duda que estos tumores provienen de células embrionarias del sistema nervioso periférico (cápsulas suprarrenales y ganglios simpático periféricos).

Como el sistema nervioso periférico se extiende por todo el organismo, cada una

Cuadro N° 1

Desarrollo histogenético de los tumores ectodermales del simpático y de los paraganglios.

Willis cree que la evolución de los conocimientos se puede sintetizar en 3 etapas: en una primera fueron diagnosticados como sarcomas de células redondas (Ruyter) o linfosarcomas; con este diagnóstico se publicaron una serie de casos que hoy se podrían incluir por sus características en este grupo (Virchow, 1864; Morgan, 1879; Abercrombie y Parker, 1880; Dalton, 1885). Posteriormente, la escuela de Ribbert los clasificó como gliomas (caso de Kuster, 1905; Schilder,

de sus partes representa potencialmente un punto de origen de estos tumores y éstos, por lo tanto, pueden aparecer en diversas partes del cuerpo: pero la frecuencia mayor corresponde al sistema nervioso abdominal, suprarrenales y ganglios. Willis, de las diversas estadísticas revisadas concluye que el punto de origen reside en el abdomen en los dos tercios de los casos y en él principalmente en las suprarrenales.

Ambas suprarrenales, derecha e izquierda, participarían con igual frecuencia, aunque en algunas estadísticas predomina una u otra. Entre 16 casos de Scott y colaboradores, en 47 casos radicaba en el lado derecho, 53 en la izquierda y en 16 en ambas; del estudio de su estadística parece desprenderse que en las edades tempranas predomina la localización derecha y posteriormente la izquierda; pero de la estadística de Blacklock se desprendería lo inverso; Herxheimer, entre 28 casos que recopila, encuentra en 21 izquierdas, en 4 derechas y en 1 ambas. Wollstein, en 4 derechas, en 4 izquierdas y en 1 ambas.

Pueden igualmente partir de otros puntos del sistema nervioso periférico: En el tórax (Andersen y Shennan, Allende, Ferraris y Lugones); cervical (Martins y Stewart); ganglio coccígeo (Alezaïs e Imbert); cola de caballo (Anitschkow); útero (Pick y Robertson); intestino (Ritter, Cid y Cannes); en la nariz y en la órbita (Martin y Benedict).

Estos tumores en la suprarrenal, parten, como se comprende, de la zona medular o parte nerviosa de la suprarrenal.

Las células que integran estos tumores presentan diverso grado de diferenciación y ello guarda cierta relación con la edad del enfermo; en los niños menores suelen presentarse células con los caracteres más embrionarios, lo que se traduce por un crecimiento rápido y una mayor malignidad. En estos casos están constituidos principalmente por células que muestran muy escasa o ninguna diferenciación (simpatogonios); se trata de células pequeñas, redondas, poliédricas, estrechamente unidas. Su aspecto recuerda al sarcoma de células redondas, con el cual fueron confundidas; su tamaño es más o menos uniforme y miden entre 8 y 12 micrones, el citoplasma es escaso y tienen un núcleo esférico o ligeramente ovoídeo, de 5 a 8 micrones de diámetro, con abundantes figuras en mitosis. En un grado mayor de diferenciación (simpatoblastos); el crecimiento suele ser menos rápido, las células se agrupan en rosetas (rosetas de Poll) y des-

arrollan fibras nerviosas jóvenes, que se reúnen en el centro de la roseta en forma de haces. Estas rosetas se componen de 20 ó 30 células en un anillo de 30 a 80 micrones de diámetro, su centro fibroso carece de lumen y es sin núcleos y en conjunto recuerdan a los ganglios simpáticos de la médula espinal en su desarrollo. En las rosetas más diferenciadas las células toman un aspecto más fusiforme con su tallo dirigido hacia el centro, donde se dirigen las fibrillas que forman; cuando su diferenciación es mayor, las fibrillas se agrupan en manojos de fibras paralelas, que toman los colorantes específicos de las fibras nerviosas. Finalmente, se llega a la célula nerviosa diferenciada o simpatocito, que integran los ganglioneuromas de Willis. Cuando las células toman los colorantes crómicos propios del sistema cromafín, se denominan feocromas y los tumores que de ellas provienen feocromomas (feocromoblastomas, feocromocitomas, cromofinomas).

La mayor o menor malignidad y rapidez de crecimiento en éste como en otros tumores, es dado por la mayor o menor madurez de sus células, siendo los tumores exclusivamente formados por células maduras (simpatocitomas o ganglioneuromas), tumores benignos. Parece ser excepción a esta regla el caso publicado por Cervini, Lazcano y Waismann³ de un lactante con tumor suprarrenal constituido por simpatocitos y que no obstante señala su malignidad por metástasis en el hígado; esto se podría explicar porque en estos tumores es posible la maduración celular a través del tiempo y porque, como señala Willis, hay tumores mixtos en que se encuentran formas maduras y partes de células inmaduras.

Estos tumores dan con gran frecuencia metástasis y las localizaciones de ellas son muy variadas. En el lactante menor la metástasis más frecuente es la hepática; el hígado alcanza grandes proporciones de volumen y en la mayoría de los casos ocupa casi toda la cavidad abdominal. Esta metástasis es muy frecuente en los niños menores y constituye muchas veces la manifestación principal de esta

afección y es no raras veces la única metástasis del enfermo. Este tipo de simpatoblastomas ha sido denominado síndrome de Pepper, autor que recopiló algunos casos en 1901. El hígado alcanza grandes proporciones; así pesó en un caso de Richard, 1,850 g a las 2 semanas de edad; 3,000 g en un niño de 2 ½ años de Blacklock; 7,280 g en un niño de 14 años de Dunner; 1,220 g en un niño de 31 días de Cervini.

En estos casos la metástasis hepática, por sus proporciones domina la escena y el tumor suprarrenal originario pasa a segundo término por sus menores proporciones, pasando con frecuencia desapercibido. Esta metástasis hepática es única, por lo general, en el niño de pocos meses, pero en el niño mayor puede faltar o encontrarse asociada a otras localizaciones metastásicas del tumor. Las células de estos tumores en el niño menor (síndrome de Pepper) suelen ser de carácter muy primitivo, simpatogonios y simpatoblastos, la disposición en rosetas de Poll es escasa y la formación de fibrillas o no existe o es muy escasa.

Le siguen, en orden de frecuencia, las metástasis óseas que predominan en los huesos planos del cráneo y en la órbita, produciendo deformaciones y exoftalmus de grado variable, y en ocasiones, extremos. Esta forma en que predominan las metástasis óseas cráneo-orbitarias, sin participación intensa del hígado, es lo que se denomina síndrome de Hutchinson, por ser este autor el que agrupó 13 observaciones de ella (1907), aunque con diagnóstico de sarcoma. Ella se presenta de preferencia en el niño mayor.

El aspecto exterior de estos enfermos recuerda a las descripciones de cloroleucemias, granulomas eosinófilos y Hand-Schüller-Christian. En ocasiones se asocian metástasis hepáticas y óseas y tenemos un síndrome mixto (Pepper-Hutchinson).

También pueden presentarse metástasis en los otros huesos del esqueleto (costillas, esternón, columna vertebral, huesos largos, etc.), en especial en el niño mayor y en el adulto. Para algunos au-

tores (Willis, Colville, Connor), muchos casos de tumores de Ewing del adulto corresponderían a metástasis óseas de tumores suprarrenales, lo que habría sido demostrado en la necropsia de algunos casos (Colville, Willis⁶).

Pueden, además, presentarse las más variadas localizaciones de estas metástasis. En la piel pueden constituir tumores múltiples (Fevre¹² y colaboradores), en los ganglios (Kato y Watcher¹⁸, Pellerano²⁷, Gonçalves¹⁶, etc.), en el bazo (Slullitel³²), estómago, corazón, lengua, etc. (Gonçalves), en la columna vertebral (Cibils Aguirre⁴, Gonçalves, etc.).

Aun cuando los síndromes de Pepper y Hutchinson parecen ser las formas más habituales, como hemos dicho, ambos pueden asociarse o presentar estas otras localizaciones que deforman el cuadro, a tal punto que algunos autores creen que esta distinción no tiene razón de ser en la hora actual. Así, Gonçalves dice: "pero estos dos tipos ya hicieron su época. La casuística muestra que existen otros tipos que no caben en los límites rígidos tallados por los primeros autores. Igualmente piensa Sydney Farber¹¹ que esta distinción no se debe mantener.

No obstante, recientemente Glanzmann (1949) distingue 4 tipos de tumores: 1) localizado en una suprarrenal sin metástasis; 2) tipo Pepper con metástasis en el hígado y ganglios; 3) tipo Hutchinson con metástasis en el esqueleto y especialmente en el cráneo; 4) tipo Smith con metástasis subcutáneas.

Como decíamos, el tumor suprarrenal puede pasar desapercibido por su tamaño o por la proporción alcanzada por las metástasis hepáticas. Así, en el caso de Gonçalves¹⁶ los tumores no se reconocieron en vida y en la autopsia había en las suprarrenales tumores del tamaño de un huevo de pava en un lado y de paloma en el otro. En el caso de Kato y de Watcher¹⁸ el tumor no se palpó y en la autopsia tenía el tamaño de 8 por 5 cm; igual cosa en el caso de Slullitel³², en que el tumor tenía un diámetro de 8 cm. En el caso presentado por Pellerano²⁷, el tumor estaba escondido detrás de la gran

metástasis hepática y medía 3 por 4 por 1,5 cm.

Según Cohnst el tumor sería palpable en el 40 % de los casos, no lográndose su palpación en el resto.

No siempre el tumor suprarrenal es tan pequeño, hay casos en que adquiere proporciones grandes, como en un caso de Ciffarelli y Sacca³⁰, que fué extirpado creyendo en un sarcoma renal en un niño de 15 meses de edad, demostrando el examen histológico que se trataba de un simpatoblastoma: igual cosa aconteció en un caso de Cushing y Bailey, etc.

Para Frew los 2 síndromes fundamentales clásicamente admitidos varían según la diversa localización del tumor primitivo.

En el síndrome de Pepper radicaría en la suprarrenal derecha y las metástasis hepáticas derivarían de la propagación por vecindad o vía linfática. A este respecto debemos recordar uno de los casos de Ciffarelli y Sacca³⁰, en que el tumor hepático y la suprarrenal derecha formaban un solo cuerpo, no pudiéndose encontrar la suprarrenal de ese lado. En cambio, en el síndrome de Hutchinson el tumor primitivo radicaría en la suprarrenal izquierda y las metástasis se producirían principalmente por vía sanguínea. Pero los hechos no confirman estas ideas en forma regular. Damos como demostración de ello los datos que tomamos de una recopilación de Kato y Watcher¹⁸ sobre 179 casos reunidos hasta 1937. En el tipo Hutchinson, en 27 casos el tumor primitivo radicaba en la suprarrenal derecha, en 32 en la izquierda y en 2 en ambas; en 15 casos no se determinó.

En el tipo Pepper, en 26 casos partía de la suprarrenal derecha, en 17 de la izquierda, en 10 de ambas y en 4 no se determinó.

Por lo que se refiere a la frecuencia general de estos tumores, consignamos que Farber¹¹, durante un período de 10 años en el Hospital de Niños de Boston, entre 301 tumores malignos en el niño, 40 eran simpatoblastomas y 30 tumores embrionarios del riñón.

Estos tumores se presentan de preferencia en la infancia y en un tiempo se

pensó que se presentaban exclusivamente en ella (Herxheimer y Landau), pero, como hemos dicho, se describen casos en la edad adulta (Mosto y colaboradores²⁹).

Ya nos hemos referido al paralelismo entre la edad del niño y el mayor o menor grado de diferenciación celular y malignidad del tumor señalado por algunos autores (Landau y otros). En el lactante menor su evolución sería rápida y los tumores estarían constituidos por células altamente indiferenciadas y a medida que se avanza en edad la diferenciación sería mayor y con ello la evolución menos rápida, aunque siempre maligna. Ernould y Picart (citados por Pellerano) dicen: "Cuando menos diferenciados sobreviven a edad más precoz, son más malignos y su evolución más rápidamente mortal".

Estos tumores pueden aparecer a edades tempranas. Wright y Landau (citados por Willis³⁰) observaron casos en recién nacidos y en uno de ellos se debió practicar la embriotomía por el tamaño del tumor que impedía el parto; igual cosa en un caso de Lewis y Geschikter. De los 28 casos recopilados por Herxheimer, en 26 se pudo establecer la edad: 12 menores de 3 meses; 8 menores de 1 año; los restantes no sobrepasaban los 9 años. De Vecchi, entre 17 casos, en 15 la afección se reconoció en los primeros 3 meses. Edith Bülbring, de 33 casos, 18 eran menores de 3 meses (de éstos 3 recién nacidos), 6 menores de 1 año y los demás menores de 6 años. En la recopilación hecha por Scott y colaboradores en 1933, se ve que la mitad son menores de 2 años y, por lo menos, las 3 cuartas partes son menores de 4 años.

Wells, en 1940, hace una recopilación de los neuroblastomas congénitos, incluye los casos de Dartin, Richard, Wright, Landau, Fisher, Hagstrom y Rinscheid e incluye 4 casos propios.

Para terminar damos el cuadro de Bonetti y Scapatici (dado por Gonçalves¹⁶) sobre las diversas edades en que se presentan estos tumores; así como su punto de partida:

Cuadro N° 2

	Suprarrenales	No suprarrenales
Menores de 1 año	61	10
1 a 2 años	21	7
2 a 3 años	20	5
3 a 4 años	18	4
4 a 5 años	19	4
5 a 10 años	21	6
10 a 20 años	9	5
20 a 40 años	7	6
más de 40 años	12	7
edad incierta	18	2
	206	56 = 262

En este cuadro se puede ver claramente el gran predominio de esta afección en la infancia y su punto de partida preferente suprarrenal. Respecto al sexo parece no tener predilección por ninguno y aparece igualmente en ambos. Damos un pequeño cuadro de algunos datos obtenidos de la literatura:

Cuadro N° 3

	Mascu- lino	Feme- nino	No deter- minado	Total
Herzheim	17	13		30
Scott y Palmer	9	19		28
Blacklock	7	11		18
Scott y cols.	64	5		69
Kato y Wachter	90	79	10	179

La sintomatología de esta afección es por demás variable; el tumor primitivo suprarrenal pasa con frecuencia desapercibido por su pequeño volumen. Ya señalamos que Cohnst dice que solamente se logra palpar en el 40 % de los casos; la mayoría de las veces son las metástasis las que dominan el cuadro. Pero hay casos en que el tumor suprarrenal mismo alcanza proporciones considerables y entonces tenemos la sintomatología de un tumor renal. Tal sucede, por ejemplo, en el caso de Ciffarelli y Sacca²⁰, en que se diagnostica clínica y radiológicamente un tumor renal que se extirpa pensando en un tumor embriogénico de Wilms, pero que en el examen histológico demuestra

un simpatoblastoma. Este tumor suprarrenal provoca distensión abdominal, aumento de la circulación colateral superficial y en ocasiones ascitis, que en algunos casos es el hallazgo de más relieve, como en un caso de Cervini y colaboradores², en que sólo se pudo palpar el tumor suprarrenal después del vaciamiento del líquido. El líquido ascítico puede revestir diversos caracteres: de un exudado (caso de Pellerano²⁷, hemorrágico (Cervini y cols.³), o bien, lactescente (Santa María y Verguole³¹).

En el lactante menor lo que suele dominar el cuadro es la metástasis hepática; el hígado en estos casos puede ocupar toda la cavidad abdominal, haciendo imposible toda palpación, es duro, su superficie puede ser lisa o presentar nódulos de tamaño mayor o menor. Igualmente hay distensión abdominal, desarrollo de circulación venosa superficial y ocasionalmente ascitis, escasa por lo general.

Habitualmente no hay esplenomegalia, pero hay casos en que las metástasis provocan un aumento de esta víscera y se hace palpable. Igual cosa podemos decir de los ganglios linfáticos. En el niño mayor las metástasis que predominan son las de los huesos del cráneo y dan deformaciones casi regularmente, exoftalmus de intensidad marcada, tomando el aspecto de estos enfermos un notable parecido con la enfermedad de Schuler-Christian, cloroleucemias, leucemias o granulomas eosinófilos.

Hay casos en que las manifestaciones neurológicas por compresión de las diversas partes del sistema nervioso son las más prominentes o paraplegias por compresión medular; en un caso de Gareiso y colaboradores había metástasis hipofisarias, que era causa de manifestaciones endocrinas.

El compromiso del estado general es variable, se puede, como hacen notar muy bien Garrahan y cols.¹⁶, dividir la evolución de esta afección en 2 períodos: en un primer período la afección es bien tolerada y el estado general se mantiene bueno y posteriormente, en un segundo período, comienzan a presentarse enfla-

quecimiento y desnutrición progresiva, que llevan a la caquexia en ocasiones.

Puede haber en esta afección manifestaciones hematológicas que deben ser muy tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial, pero ellas no se presentan en igual forma ni intensidad en todos los casos. Desde luego es muy frecuente una anemia de grado variable, por lo general poco intensa o mediana, pero que puede alcanzar cifras extremas, como en un caso de Kato y Wachter¹⁸, en que en un momento dado de su evolución alcanzó hasta 960,000 eritrocitos. En otros es más discreta y hay fenómenos que indican una intensa actividad regenerativa, como en un caso de Garrahan¹⁶, que con 3.860,000 eritrocitos presenta un 16 % de reticulocitos.

Igualmente, el número y calidad de los glóbulos blancos puede estar alterado: en un caso de Cervini³ hay 28,800 por mmc; en el caso de Garrahan y cols.¹⁵, 30,000 por mmc con 52 % de linfocitos; Ciffarelli y Sacca³⁰, 15,800 y 19,000 con 2 % de eritroblastos y 1 % de mielocitos; Kato y Wachter¹⁸, cifras que oscilan entre 8,500 y 11,500 por mmc, pero es de notar que en la sangre circulante se encuentra hasta 20 % de leucocitos inmaduros (mieloblastos, mielocitos y metamielocitos).

El estudio de la médula ósea puede demostrar alteraciones y ser rico en elementos inmaduros (simpatogonios y simpatoblastos), que algunas veces ayudan al diagnóstico (Ciffarelli y Sacca³⁰, en punciones de médula tibial) o en otros casos han hecho diagnosticar por la interpretación de las células, erróneamente una leucemia (Kato y Wachter¹⁸, Magalhães y Lazcano²¹).

Pero actualmente se emplea la punción medular para asegurar este diagnóstico, lo que es fácil cuando se conoce el cuadro y el tipo de células que integran estos tumores.

Undritz³⁴ estudia los frotis medulares y de sangre circulante de un caso propio y otro de Freudenberg y cree que en algunos casos esta afección puede provocar el cuadro de una leucemia monocítica.

Estas alteraciones leucémicas o lence-moides de la sangre y de la médula ósea, fueron descritos por Albertini y Willis (citados por Glanzmann); Landolt (citado por Glanzmann) señala en los enfermos la presencia de macrófagos (monocitos), junto a células simpatogónicas en la médula ósea.

Glanzmann, en un caso que describe, encuentra en las células circulantes un aumento notable de los monocitos y formas de transición que llegan a 44,5 % con 2,5 % de monoblastos.

Glanzmann interpreta estas alteraciones sanguíneas en su caso como una monoblastosis aleucémica reactiva y no como una verdadera leucemia.

Este mismo autor hace notar que en algunos casos, pueden coexistir ambas afecciones; por ejemplo, Heilmeyer y Roessle han visto coexistir sarcomas y rototelosarcomas en la médula ósea.

En la orina se puede encontrar albúmina y hematuria de variable intensidad, en igual forma que en otras neoplasias renales.

Garrahan y colaboradores¹⁶, en un caso de síndrome de Pepper en un lactante de meses, estudian las glicemias y encuentran una franca hipoglicemia de 0,38 g por mil; este hecho podría hacer confundir el cuadro con la enfermedad glicogénica de von Gierke, tanto más que la inyección de adrenalina no provoca una elevación de la glicemia, pero en este caso la curva de la glicemia provocada por la ingestión de glucosa, da una elevación persistente de la glicemia, lo que no se observaría en la glicogenosis. En uno de nuestros casos estudiamos la glicemia que dió valores normales. La alteración mayor o menor de la cifra de glicemia dependería de la mayor o menor infiltración del hígado por tejido neoplásico y la secundaria desaparición de parénquima en grado mayor o menor.

El examen radiológico de los huesos en las formas de síndrome de Hutchinson puede mostrar diversas alteraciones y se describen formas osteolíticas, osteoplásticas, quísticas.

En el síndrome de Pepper, Cervini encontró lesiones en todo similares a la lúes, por lo que erróneamente se interpretó el caso como tal y fué tratado en consecuencia. Esto demuestra que también la toxemia o metástasis de estos neoplasmas puede traer este tipo de alteraciones, como ha sido ampliamente demostrado en otras diversas infecciones.

Igualmente la radiología ha servido para estudiar las alteraciones del riñón ocasionadas por esta neoplasia y debemos señalar que mediante este estudio radiológico se logra diagnosticar en un alto porcentaje de casos el compromiso suprarrenal, encontrando en algunos de ellos calcificaciones renales.

En el diagnóstico diferencial se deben tomar en cuenta todos los cuadros que se acompañan de hepatomegalia (lúes, glicogenosis, síndrome de Mauriac, esteatosis hepática de Debré, hiatidosis, cirrosis, leucemias, etc.) y los que se acompañan de tumoraciones óseas y exoftalmus (cloroleucemias, leucemias, granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, etc.), pero en todo tumor infantil debe tenerse presente esta etiología, por cuanto, como hemos señalado repetidas veces, las localizaciones de esta neoplasia son de las más variadas. El diagnóstico positivo lo da, en la mayoría de los casos, la demostración histológica por biopsia hepática, o por punción ganglionar o medular.

La evolución de esta afección corrientemente es la muerte en un plazo variable, según las formas. Kato y Wachter¹⁸, de una recopilación de 179 casos de las diversas formas de esta afección, dan los siguientes promedios de sobrevida: Síndrome de Pepper, 3,6 semanas; Síndrome de Hutchinson, 5 meses; formas mixtas, 1,6 mes.

Sin embargo, se conocen casos, no del todo infrecuentes, de sobrevida mayores y aun curaciones que desvirtúan la categórica afirmación de Sosa Bens y colaboradores³⁹, que dicen: "Insistimos en que la mortalidad en estos casos sigue siendo un 100 %".

Como los 2 casos que presentamos han tenido esta evolución y ello pudiera ser

motivo de dudas en la seguridad de nuestro diagnóstico, citaremos los casos que hemos encontrado en la bibliografía revisada.

Fevre y colaboradores¹² presentan un niño que, examinado a la edad de 6 meses presenta múltiples tumores cutáneos superficiales y entre ellos uno principalmente grande a nivel del escroto; estos tumores, según la anamnesis, habrían aparecido 2 meses antes del examen efectuado por ellos. Una biopsia tomada de uno de ellos demuestra al examen histológico (practicado por el Prof. Dr. Mocquot y el Dr. Monod), que se trata de un simpatoma embrionario. Con gran sorpresa, en un examen practicado 6 años más tarde, se observa que todos los tumores han desaparecido espontáneamente y el niño se encuentra en perfectas condiciones de salud. En este caso la afección fué perfectamente bien tolerada y es de notar que no logró palpar tumor abdominal.

Debré y colaboradores⁹ presentan una niña de 8 meses con tumores cutáneos múltiples y un tumor abdominal en el hipocondrio derecho distinto del hígado. A la edad de 7 años, los tumores superficiales han desaparecido totalmente y el tumor abdominal es de un tamaño menor. La niña se encuentra en perfectas condiciones de salud.

Lelong, Bernard y Villey recuerdan un caso de su observación de un simpatoma embrionario de la suprarrenal derecha con metástasis óseas, palpebrales e intraabdominales, que mejoran espontáneamente.

Lehman²⁴ presenta un caso que a los 2½ meses presenta un simpatoblastoma, que se extirpó, con larga sobrevida del enfermo.

Jorge, Brachetto, Brian y Nudelman presentan en 1935 un niño que es operado a los 9 meses de un simpatoblastoma perirenal. Este niño se encontraba en perfectas condiciones a los 4 años y 3 meses de edad.

Van Creveld y van Dam⁷ presentan un niño que a los 18 meses tiene un tumor renal derecho, en una laparatomía se hace una biopsia cuyo examen histoló-

gico es interpretado al comienzo como un sarcoma renal; un examen ulterior demuestra que se trata de un simpatoblastoma. Cinco años después de la intervención el niño se encuentra en perfectas condiciones de salud y el tumor ha desaparecido.

Cushing y Wolbach⁸ presentan un caso con un tumor renal, que se diagnosticó a los 2½ años como tumor maligno, tipo sarcoma; se intervino nuevamente 11 años más tarde y se comprobó un tumor tipo ganglioneuroma (de células maduras). Un examen del primer tumor demuestra que se trataba de un simpatoblastoma. Este caso, además de demostrar que no siempre esta afección tiene un curso rápidamente fatal, demuestra también que estos tumores de células embrionarias pueden evolucionar hacia tumores de células maduras diferenciadas, o sea, de una forma maligna a una forma benigna.

Fevre y colaboradores¹² demuestran, además, una serie de observaciones de buena tolerancia y de sobrevida y regresión de estos tumores señalados en la literatura por ellos revisada (casos de Kraus, van Kredel y Beneke²⁰, Roussy, Hugnanin, Perrot, Laraschino, caso de Quirin).

En la comunicación a la American Pediatric Society, Farber¹¹, en 1940, hace notar que entre 40 niños en que se diagnosticó este tipo de tumor, hay 10 que sobreviven entre 3 y 8 años después. Este autor señala que la mejoría puede producirse por 3 mecanismos: 1) Sufrir una hemorragia espontánea y necrosis, desapareciendo sin tratamiento. 2) Maduración espontánea y conversión en ganglioneuroma benigno. 3) Tratamiento con éxito por la radioterapia y la cirugía, aún después de dar metástasis.

En la discusión del trabajo de Farber¹¹, el Dr. Kerby recuerda, además, 2 casos personales: uno operado a las 9 semanas de edad por el Dr. Campbell y que se encuentra en perfectas condiciones a los 5 años y otro operado a los 2 años y 3 meses, que se encuentra en perfectas condiciones a los 14 años de edad.

García Montes y colaboradores¹³ presentan un niño de 1 año con un simpatoblastoma abdominal con metástasis craneanas. Tratado con radioterapia y extirpación del tumor abdominal se encuentra sin signos de recidiva y todo el cuadro ha desaparecido, presenta sólo una probable metástasis tibial, siendo su estado general muy bueno. Este mismo autor presenta un cuadro tomado de Ladd y Gross, en que sobre 33 casos de neuroblastoma abdominal sobreviven 7, entre 2½ y 8 años después.

Tratamiento. — La radioterapia sería especialmente activa en este tipo de tumores, ya que se sabe que mientras más embrionarias las células que constituyen un tumor, tanto más sensible es al tratamiento.

En algunos casos se ha observado el hecho curioso que haciendo la irradiación sobre el foco tumoral primario (suprarrenales), se han visto regresar las metástasis.

Otros autores recomiendan la extirpación total o parcial del tumor, seguida o no de irradiación. La extirpación del tumor daría más esperanzas de éxito en los casos en que no hay metástasis.

En los 10 casos de larga sobrevida que presenta Farber, el tratamiento varió desde: 1) Extirpación del tumor completo sin irradiación posterior; 2) Extirpación parcial de un tumor inoperable (biopsia) sin metástasis, sin irradiación posterior; 3) Extirpación parcial de un tumor inoperable sin metástasis, e irradiación del resto; 4) Extirpación del tumor primario y biopsia de una de las numerosas metástasis en el hígado, seguido de irradiación, y 5) Extirpación completa o incompleta de un tumor, que se estaba diferenciando como un ganglioneuroma, sin irradiación posterior.

Recientemente, Glanzmann¹⁵ se refiere al tratamiento con uretano de esta afección. El enfermo falleció con los síntomas de la llamada neumonía plasmocelular intersticial a los 4 meses de edad, habiendo desaparecido las metástasis tumorales de la piel después de 4 se-

manas de tratamiento y la radiografía mostraba mejoría de los tumores torácicos y óseos que el caso presentaba.

Se comprende que en el síndrome de Pepper, que es el que presentan nuestros casos, la radioterapia constituye el único medio de actuar con probabilidades de éxito, lo que señala la verdadera urgencia de un diagnóstico acertado y rápido, ya que hemos señalado la evolución corta hacia la muerte en la mayoría de los casos descritos. No se puede contar siempre con la mejoría espontánea, como aconteció con uno de nuestros casos.

Resumen.

Se relatan 2 observaciones clínicas de neuroblastomas en lactantes, cuya evolución se aparta de la habitual, ya que mientras la biopsia indicó una neoplasia maligna, los niños se han desarrollado en forma normal y ambos tienen más de 3½ de sobrevida desde que se hizo el diagnóstico.

Se hace una minuciosa revisión de los conocimientos acerca de estos tumores.

Summary.

Two cases of neuroblastoma in infancy are presented. The evolution in both cases was somewhat unusual as the diagnosis of malignancy was established by biopsy and yet both infants have survived and are free of symptoms 3½ years after the diagnosis was established.

A thorough review of the present status of this tumor was undertaken.

Bibliografía.

- 1.—ALLENDE, G.; FERRARIS, F. y LÜGONES, C. C. — Simpatogenioma subrenal en un niño. Arch. Arg. Ped. XXI: 385, 1944.
- 2.—CERVINI, P. R.; MORAN, L. M. y SANCHEZ BASSO, M. O. — Simpatoma embrionario de Suprarrenal derecha. Arch. Arg. Ped. 17: 390, 1942.
- 3.—CERVINI, P. R.; LAZCANO GONZALEZ, J. C. y WASSMANN, M. — Simpatoma simpatocítico retroperitoneal con metástasis hepática. Arch. Arg. Ped. 17: 564, 1942.
- 4.—CIBILIS AGUIRRE, P.; BRACHETTO-BRIAN, D.; CASCO, C. M. y TAHIER, J. A. — Rev. de la As. Méd. Arg. Tomo LVI: 125, 1942.
- 5.—COLVILLE y WILLIS. — Neuroblastoma metastasis on bones, with a criticism of Ewing's Endothelioma. The Am. Journ. of Path. 421, 1933 (Cit. Sluittel).
- 6.—COSTERO, J. — Tratado de Anatomía Patológica. II Atlante. México, 1946.
- 7.—CREVELD, S. VAN; DAN, R. VAN. — Prognosis in Sympathoblastoma. Acta Pediatrica 34: 279, 1944.
- 8.—CUSHING and WOHLBACH. — Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. Sn. J. Path. 3: 203, 1927. (Cit. van Creveld y van Dam).
- 9.—DEBRE, LHERMILTE, J.; UHRY, P.; PARIS, R. y DEMICHEN. — Cit. 12.
- 10.—ELIZALDE, P.; CERVINI, P. R. y BERANGER, P. — Un caso seguro y otro probable de simpatoma en la infancia. Arch. Arg. Ped. 17: 400, 1942.
- 11.—FARBER SYDNEY. — Neuroblastomas. Am. J. of Ch. 60-A: 749, 1940.
- 12.—FERRE, M.; LAMY, M.; MOGGI y BAUDOUIN, J. — Guérison spontanée d'un Sympathome Embryonnaire à Foyers Superficiels Multiples Chez un Nourrisson. Arch. Franc. de Ped. Años 42 y 43, p. 195.
- 13.—GARCIA MONTES; FRAGA, R.; GARCIA ROMEU y JIMENEZ, JUAN. — Neuroblastoma tipo Hutchinson operado. Bol. Sn. Cubana de Ped. XVII: 16, 1948.
- 14.—GAREISO, VERGNOLLE y PETRE. — Tumor suprarrenal con metástasis en hipofisis, parálisis motor o. c. Hemorragia cerebral. Rev. Méd. Lat. Am. 1935.
- 15.—GARRAHAN, J. P.; RUIZ, C.; ALBORES, J. M. — Hepatomegalia del lactante, simpatoma, simpatoblástico. Arch. Arg. Ped. XXXI: 291, 1944.
- 15'. — GLANZMANN, E. — Ann. Ped. 172: 210, 1949.
- 16.—GONCALVES, A. F. — Un caso de simpatoblastoma bilateral da Supra-renal com metástases extraordinarias (Coracao, estomago, pele e lingua). Lisboa Médica, Año XXII: 439, 1945.
- 17.—HERTZOG, ERNESTO. — Tumores del sistema nervioso periférico. Inst. Anat. Pat. Concepción.
- 18.—KATO, R. y WACHTER, E. H. — Adrenal Sympathicoblastoma in Children. J. of Ped. 12: 449, 1928.
- 19.—KNAUSS. — Virchow's Archiv. Bd. 153, 1898. (Cit. 12).
- 20.—KREDEL y BENEKE. — Deut. Zritsch. F. Chirurgie. Bd. 1903.
- 21.—MAGALHAES, A.; LAZCANO GONZALEZ, S. C. — Simpatoblastoma tipo Hutchinson. Arch. Arg. Ped. XXI: 301, 1944.

- 22.—MASSON, P. — Tumores. Diagnósticos histológicos. 1037. (Cit. Slullitel).
- 23.—MOSTO, D.; RODAS, A. y DANTE, J. — Simpatoma, simpatoblástico bilateral simétrico. Prensa Méd. Argentina 6: 277, 1946.
- 24.—LEHMAN, E. P. — Neuroblastoma Adrenal in Infancy 15 years survival. Ann. Surg. 95: 473, 1932.
- 25.—LEWIS y GESCHICHTER. — Tumors of Sympathic Nervous System. Arch. of Surgery 28: 16, 1934. (Cit. Slullitel).
- 26.—PARSONS, P. B. y PATT, L. — Calcificaciones in Abdominal Neuroblastoma 2 cases. Am. J. Roentgenol 44: 171, 1940.
- 27.—PELLERANO, J. C. — Simpatoma, simpátogénico. Arch. Arg. Ped. 19: 224, 1943.
- 28.—RAVENTOS, E. y VEGA, F. — Neoplasias malignas de la infancia. Stanley. Santiago, 1945.
- 29.—REDMAN, J. L.; AGERTY, H. A.; BARTMAIER, O. F. y RUSSEL FISHER, H. — Adrenal neuroblastoma. Am. J. of Dis. of Ch. 56: 1097, 1938.
- 30.—SACCA, M. y CIFFARELLI, F. — Tre casi de Simpatocoblastoma, Policlinico Infantile. Año XV. Saso 1º, p. 38, 1947.
- 31.—SANTAMARIA y BOLOGNESE. — Rev. Ped. de Rosario. Año 4, pág. 1939. (Cit. por Cervini, Lazcano y Weissmann).
- 32.—SLULLITEL, S. — Neuroblastoma suprarenal con metástasis óseas. Rev. Méd. de Rosario. Año XXVII. 37: 577, 1937.
- 33.—SOSA BEUS, D.; JIMENEZ, D. y BARREIRA AREU, L. — Simpaticoblastoma suprarenal en una niña de 18 meses. Bol. de la Soc. Cubana de Ped. 15: 509, 1943.
- 34.—UNDRITZ, E. — Monoblastoma mit monoblastonleukämie - Ergebnis der hamatologischen untersuchung von 3 Fällen mit Sympatogoniom. Annales Pediatrici 171: 16, 1948.
- 35.—VOLPE, MARCOS y NEGRO. — Arch. Ped. Uruguay 11: 89, 1940.
- 36.—WILLIS, R. A. — Pathology of Tumours Mosby. D.X. Luisis. 1948.
- 37.—WOLLSTEIN, M. — Neuroblastoma of the Adrenal Gland in young Children. Surg. Gin. and Obst. XLVI: 774, 1928 (Cit. Slullitel).
- 38.—WYATT, G. M. and FARBER, S. — Am. J. Roentg 46: 485, 1941.