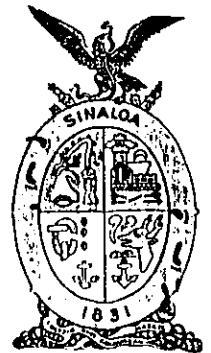


# CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

CD. OBREGON



IMSS





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE**

**SINDROME DE COMPRESION MEDULAR POR NEUROBLASTOMA.  
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD:**

**P E D I A T R I A   M E D I C A**

**P R E S E N T A:**

**DR. JUAN CARLOS MELENDREZ GALVEZ**

**ASESOR**

**DR. JORGE CARLOS HERRERA SILVA  
PEDIATRA ONCOLOGO**

**CIUDAD OBREGON SONORA**

**GENERACION 90-93**

I. M. S. S.  
C. M. N. N.  
CD. OBREGON, SONORA

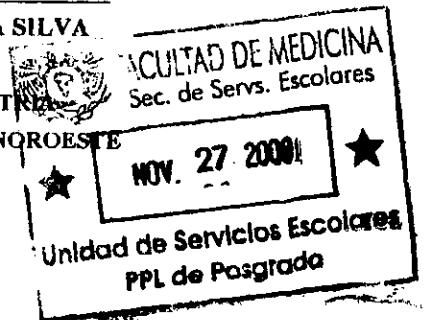


SECRETARÍA DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN

**DRA. MARIA LUORDES NUNGARY CAMACHO**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION DEL C.M.N.No.  
HOSPITAL GINECO-PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

**DRA. ALBA JOSEFINA MARTINEZ LIMON**  
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA  
MEDICA DEL C.M.N.No.  
HOSPITAL DE GINECO-PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

**DR. JORGE CARLOS HERRERA SILVA**  
PEDIATRA ONCOLOGO  
HOSPITAL DE GINECO-PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE



## AGRADECIMIENTO

Con un pequeño tributo a su esfuerzo realizado.  
a quienes debo mi existencia, lo que soy y lo que  
he logrado hasta ahora.

MI GRATITUD Y AMOR: MIS PADRES:  
SRA. MA. ADELAIDA GALVEZ S.  
SR. MANUEL MELENDREZ SANTOS

Quienes me han guiado, ayudado y alimentado mi espíritu de  
superación.

A MI ESPOSA: DELIA RASGADO V.

Con quien he compartido mi vida, por su amor y comprensión.  
Quien me ha acompañado en momentos de alegrías, tristezas, triunfos  
y derrotas.

A MI HIJA: CARLA ELIANA

A quien quiero mucho y con quien tengo el compromiso de guiarla  
por un buen camino.

A TODOS MIS HERMANOS: Dora E, M. Migdalia,  
Glenda, Victor, Silvia R, Gladicela, Mirna Z, y Gloria

Quien me ha ayudado a salir adelante, a terminar una de mis metas de  
mi vida profesional.

A mi abuela Gaudencia y mis demas abuelos que  
tienen una vida eterna allà en el cielo, pero que  
siguen viviendo en mi corazòn.

Mi agradecimiento al Dr. Jorge Carlos Herrera Silva mi maestro  
y asesor de tèsis, del que tengo el ejemplo de superaciòn y  
perseverancia.

Mis más cordiales gracias a mis maestros y amigos, quienes me  
guiaron y brindaron sus conocimientos para mi formaciòn y de  
quienes me llevo grato recuerdo.

## INDICE

	PAG
INTRODUCCION .....	1
OBJETIVO .....	4
JUSTIFICACION .....	5
RESUMEN CLINICO .....	6
DATOS HISTORICOS .....	10
INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA .....	11
ETIOLOGIA .....	12
HISTOPATOLOGIA .....	14
CLASIFICACION .....	17
CUADRO CLINICO .....	19
DIAGNOSTICO .....	23
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL .....	26
TRATAMIENTO .....	27
PRONOSTICO .....	30
PERSPECTIVAS A FUTURO .....	39
CORRELACION .....	40
CONCLUSIONES .....	41
BIBLIOGRAFIA .....	43

## INTRODUCCION

El càncer en la edad pediàtrica ès raro. Datos basados de los estudios del Instituto Nacional del càncer en los Estados Unidos de Norteamèrica han estimado que existen, 1,040,000 nuevos casos de càncer por año; de estos aproximadamente 6500 (menos del 0.6%) ocurren en niños menores de 15 años. El càncer sigue presentandose como segundo lugar de mortalidad en niños despuès de los traumatismos en el grupo de edad mayor a los neonatos. Afortunadamente ha existido una impresionante disminuciòn en la tasa de mortalidad en los ùltimos 20 años principalmente por refinamiento de la terapia moderna multimodal. Con el desarrollo de reglmenes terapeùticos múltiples de quimioterapia, se vio un crecimiento tambièn de los pacientes portadores de leucemia linfoblàstica, linfoma no Hodgking y sarcomas de partes blandas. El neuroblastoma en niños mayores de un año sigue siendo el màs frustrante de los tumores en su manejo en su forma diseminada.

Los cànceres en la edad pediàtrica la encabezan los tumores hematopoyeticos, del sistema nervioso central y del tejido linfoide.

La presentaciòn clnica en los niños ès diferente a los de los adultos debido a que tienden a desarrollarse en àreas profundas de la economia y por tanto pasar desaperebidos por mucho tiempo; pueden alcanzar grandes dimensiones antes de ser detectados por los padres o los mèdicos y cerca del 80% tienen metastàsis al momento del diagnòstico la incidencia y la frecuencia varìa con la edad. Se ha sefialado que existen diferencias relacionadas con la edad y tambièn de acuerdo al sexo. Para niños blancos prepuberales ès de 1:2:1 para niños y niñas. De los niños negros entre los 5 y 14 años, las niños presentan màs càncer que los niños debido al incremento de las tasas de presentaciòn de leucemias, tumores òseos y del SNC. El càncer tambièn varìa en su incidencia de acuerdo al àrea geogràfica como ejemplo la presentaciòn de Linfoma tipo Burkitt ès 100 veces màs frecuente en Huganda comparada con Estados Unidos y Europa.



En el origen del cáncer: hay varias variables. Es posible que ocurran cambios en el estado biológico de la célula que puede alterar su destino y uno de los aspectos más característicos de las neoplasias es el crecimiento progresivo e ilimitado siempre superior a los tejidos de origen cuya velocidad varía de acuerdo a la malignidad de cada tejido en crecimiento.

Microscópicamente la autonomía del crecimiento se manifiesta por la multiplicación indefinida de las células neoplásicas sin alcanzar el equilibrio.

En los procesos malignos se han mencionado también determinantes genéticos, congénitos y familiares, factores ambientales; estos últimos aumentan la medida que se investiga sobre ello, aunque identificarlo no ha sido fácil dado lo complejo de la condición humana respecto a la dieta, hábitos sociales, ocupación, exposición a sustancias carcinogénicas, así como el tiempo de exposición a las mismas.

Es esencial mantener una constante supervisión y evaluar los factores pronósticos y de estadificación.

Pinkel puntualiza varios criterios biológicos de curación de cáncer: finalizar todo tratamiento para el cáncer, evidencia continua clínica de laboratorio de no presencia de cáncer, riesgo mínimo o nulo de recidiva. Debe incluir la restauración de la salud mental y la normalidad de la función y la rehabilitación es fundamental.

El futuro es verdaderamente prometedor y el desarrollo de nuevas áreas de terapia.

El término neuroblastoma se usa para denotar el miembro maligno de la serie de tumores que nacen de las células de la cresta neural que normalmente dan origen a la célula suprarrenal, los ganglios simpáticos, neuroblastos adrenérgicos y colinérgicos. Los tumores reflejan las diferentes etapas de la maduración o diferenciación de las células normales de la cresta neural; incluyen neuroblastomas, ganglioneuroblastoma,

feocromocitoma y neurofibroma. (21)

El neuroblastoma ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas sólidas durante la primera década de la vida, después de los tumores cerebrales. (23)

La compresión de la médula espinal epidural en niños por tumores sólidos ocurre en un 3% y por neuroblastoma 7-7.9% (16, 17)

La etiología es desconocida. se sugieren factores ambientales, raciales, familiares, así como la asociación con ciertas enfermedades (20, 21, 22, 31, 32).

La presentación de la sintomatología es variable, dependiendo de la localización del tumor primario, puede dar síntomas generales, de enfermedad metastásica, síndrome paraneoplásico y en caso de efeción medular síntomas vagos, motores, sensoriales, varias formas de disfunción intestinal y vesical (17,18,19,20,22,32)

Para el diagnóstico son útiles los estudios radiográficos simples, medición de metabolitos urinarios de las catecolaminas, niveles de ferritina sérica, enolasa específica de neurona, ultrasonido, mielografía de contraste, tomografía computada, resonancia magnética, aspirado de médula ósea y estudios histopatológico (12, 19, 20, 1, 22, 24, 32).

El sistema de clasificación más aceptada es la de Evans.

El tratamiento es difícil de valorar y es de discusión; incluye la quimioterapia, radioterapia, y la descompresión quirúrgica en caso de haber compresión medular a un es caso de debate (2, 4, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22)

El pronóstico es variable dependiendo del estadio, edad al hacer el diagnóstico, sitio del tumor primario e histología (7, 8, 13, 20, 22, 32)

## **OBJETIVOS**

**Presentación de un caso clínico síndrome de compresión medular por neuroblastoma.**

**Analizar los métodos diagnósticos, datos clínicos, diagnóstico diferencial y el tratamiento actual de acuerdo a lo reportado en la literatura**

**Publicación de nuestro caso clínico, dado su rara incidencia y pocos casos reportados en la literatura.**

## **JUSTIFICACION**

El síndrome de compresión medular por neuroblastoma tiene una rara incidencia en la edad pediátrica, por lo tanto permite pocas conclusiones respecto a su manejo.

Es frecuente que el cuadro clínico se confundan con otras enfermedades por lo tanto el diagnóstico y el tratamiento se realiza en forma tardía.

Se revisó un caso clínico en el Centro Médico Nacional del Noroeste, y se realiza revisión bibliográfica de la literatura de lo más reciente en cuanto al diagnóstico y el tratamiento.

## RESUMEN CLINICO

Masculino de 3.5 años de edad, con lugar de origen en Cd. Obregón Son. producto de la tercera gestación, de la madre de 28 años de edad ORh negativo no isoimmunizada y con antecedentes de hipertensión ocasional. Padre de 30 años de edad sano, tiene dos hermanos de 2 y 7 años sanos.

Fué obtenido por parte eutócico, atendido en medio hospitalario, sin hipoxia perinatal, peso al nacer de 3.800 kg, presentando al nacimiento leve tinte icterico que remitió en forma espontanea. Fué alimentado al seno materno por 6/12 y siendo ablactado a los 3/12 de edad.

Como antecedentes de importancia contusión en pierna izquierda en Diciembre de 1987 además de ingesta empírica de hierro. El PA: 2 meses de evolución caracterizado por dolor abdominal de inicio insidioso, localizado en mesogástrico con irradiación difusa y generalizada a todo el abdomen, a diario y postprandial, siendo tratado como parasitosis. Hipertermia a diario, no cuantificada, predominio nocturno acompañada de diaforesis que disminuía con la administración de antipiréticos. Además se refiere la presencia de hiporexia, artralgias y constipación del mismo tiempo de evolución.

Sintomatología urinaria caracterizada por la presencia de disuria, micción pausada sin predominio de horario de un mes de evolución.

Síntomas neurológicos de 2 meses de evolución caracterizado inicialmente por dolor en miembros inferiores, acompañado de debilidad miembro pélvico izquierdo posteriormente bilateral, progresiva con pérdida de la capacidad para la deambulación y referir caldas frecuentes.

La EF inicial: orientado, alerta, poco cooperador, irritable, sin signos meníngeos, simetría facial, pares craneales normales, leve hiperemia faríngea. Conjuntivas pálidas así como la piel y tegumentos. Cuello y tórax normal. Abdomen con leve distensión, blando, depresible, sin visceromegalias, el dolor no se puede valorar dado su irritabilidad y poca

cooperación, peristalsis normal. Miembros superiores con fuerza , tono y trofismo normales. Genitales con glande con leve hiperemia, testículos normales.

Los miembros inferiores con paraparesia flácida, reflejos miotáticos presentes áquileo y patelar, Babinsky bilateral, no clonus, trastornos de la sensibilidad, no localiza estímulos dolorosos, táctiles, propioceptivos desde la sínfisis púbica hasta los pies. Siendo ingresado del servicio, de pediatría como parálisis flácida en estudio probable Sx Guillain-Barré.

Se sometió a estudios de parálisis flácida.

Los exámenes de laboratorio son los siguientes:

05/02/92: Hb: 5.4 Gr%, leucocitos 7450 xmm<sup>3</sup>(29-2-2-0-64-3), plaquetas 174,000.

**Glucosa:** 81, Urea 27, creatinina 0.6 mg%, Na 137, K: 3.5 Meq/Lt, Cl 96. Citoquímico LCR: aspecto xantocrómico transparente, 0 células, proteínas 186 mg% ,glucosa 84 mg%, cultivo LCR negativo.

06/02/92: Frotis en sangre periférica: Hipocromía, microcitos. EGO; Ph: 7. Hb: trazas, sedimento con leucocitos incontables, eritrocitos 0-1 por campo, bacteria 3+. Fué transfundido con 1 PG, además se inició manejo para la IVU con trimetoprim con sulfametozazol.

Fué valorado por el servicio de Hematología quién solicitó estudios para hemólisis, retis. Reportándose el día 10/02/93: Hb:10.7, leucocitos 4100 (4-6-6-2-44-2), plaq 174 mil, BI: 0.3, BD:0.1 mg%, DHL:518, TP: 12 "TPT 29", retis 4% Fosfatasa alcalina 18, TGO 39, TGP:16. El 12/02/92 se inicia Tx con He y ácido fólico. El 11/02/92 se le realiza Electromiografía reporta neuroconducción normal y descarta neuropatía por lo que fué

egresado el día 14/02/92 como mielitis transversa y anemia hipocrómica microcítica, con afección del segmento medular L3 y L4.

El 07/03/93: como externo: continuó con bicitopenia; Hb 6.5, leucocitos 3400 xmm<sup>3</sup>, Ht 20.2, CMHb: 32.2 VGM 28, (46-3-2-0-49-0), plaquetas 149 mil, solicitandose PFH: y controles reportando: el 19/03/92:Hb 4.4, Ht 16, BI: 0.1 mg%, DD: 0.2

DHL 831, FA 18, TG 39, Acido urico normal, Electroforesis de Hb: Hb A1 89.1% (N1 95-98.0%), Hb A2:9.1% (n1 2.0-3.0%), Hb F:2.4% (N1 0.4-1%) con estos resultados se sospecha una probable talasemia. Se somete a médula ósea 24/02/93:: reportando aumento de blastos indiferenciados aspecto monocitoide, otras finas y aumento de histiocitos y además se encuentra adenopatía en cuello e ingle. ECO abdominal: 27/03/92: adenomegalias pericavales, redondeadas hipoecoicas, suprarrenal derecha aumentada de volumen sólida, y presencia de masa pélvica lobulada sólida de .7x 5 cm a la izquierda de la fosa ileaca. La TAC del 26/03/92: de columna con foco en T8: Retroperitoneo infiltrado, columna tomada desde T8 a L5, con franca dilatación del tumor intramedular.

El día 01/04/92: se transfunde 1 PG. Se somete a laparotomía exploradora concluyendose gran tumoración retroperitoneal y conglomerado ganglionar iliaco externo lugar de toma de biópsia, con reporte el 13/04/92 de carcinoma metastásico desconocido Probable Neuroblastoma iniciandose QT con ciclofosfamida, Epirubicina y VCR cada 3 semana. Durante su Tx desarrolló una neumonía basal derecha, en mayo/92 que remitió con Tx con amikacina, dicloxacilina y trimetoprim con sulfametoxazol.

El 20/julio/92: control TAC involución de las suprarrenales, masa intramedular y retroperitoneal, no masa abdominal y cierta mejoría de los movimientos en miembros inferiores.

La Mielo TAC del día 15/oct/92: no compresiones extrínsecas ni intrínsecas. El tejido tumoral heterogeneo con aumento del ensanchamiento de la columna sin salida de tejido neoplásico por los espacios intervertebrales.

Los controles de laboratorio del 15/01/93; Hb 11.4, leucocitos 990 (30-2-8-0-56-4), plaquetas 290 mil, BD: 0.1 mg%, BI: 0.1, glucosa 97, urea: 13, creatinina 0.4 mg%, DHL 205, FA:99, TGO 25, TGP13, Na 142, mk:4.9, Cl 104, Ca 8.5, P:5.3, Mg 1.5, albumina 4.0 gr%, globulina 2.8, ácido urico 2.1. Actualmente se encuentra libre de actividad tumoral después de 10 meses de manejo con quimioterapia.



## DATOS HISTORICOS

En el período de aceptación de la neoplasia como sarcoma cabe mencionar a Morgan, quien en 1876 informó un caso de "sarcoma de la cápsula"; a Abercrombie, en 1880 publicó un caso de sarcoma múltiple de los huesos del cráneo; a Parker, en 1880 registró un caso de "sarcoma congénito de hígado", y a Dalton, en 1885 comunicó la historia de un caso de "neoformación infiltrativa de hígado y cápsula suprarrenal". Todos estos casos fueron probablemente neuroblastomas no identificables. Pepper, en 1991 describió como "sarcoma congénito de hígado y de la suprarrenal". Así mismo en 1907 Hutchinson hizo incapié en el "sarcoma de la suprarrenal en los niños con metastásis a los huesos del cráneo", cuadro que por mucho tiempo fué catalogado como "síndrome de Hutchinson". Kuster parece el primer en informar en 1905 el caso de un tumor bilateral de la glándula suprarrenal en un niño de catorce semanas de edad, y más tarde Schilder, en 1909, describió el caso de un tumor de la cadena simpática abdominal en un niño de 7 días de edad; ambos tumores presentaron características de rosetas.

En 1905, Wiesel identificó las rosetas con la suprarrenal embrionaria. Wright en 1910 estableció el origen del neuroblastoma al identificar las células neoplásicas con los elementos embrionarios de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático.

En 1912, Landau hizo notar el grado variable de diferenciación estructural y su correspondencia con el grado de malignidad. En 1914, Kerxheimer demostró por primera vez la identidad de las fibrillas del neuroblastoma suprarrenal con las fibrillas nerviosas. Por último en 1915 Robertson hizo incapié en las combinaciones y transiciones entre el ganglioneuroma bien diferenciado y el neuroblastoma indiferenciado.

Posteriormente se ha sucedido muchas observaciones en la literatura, que cada vez demuestran mejor el origen nervioso de la neoplasia. (32)

## **INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA**

Los neuroblastomas ocurren en la 8-10% de todos los cánceres infantiles, pero originan el 15% de las muertes de cáncer en las criaturas. (21)

La prevalencia es de casi uno por cada 10 000 nacidos vivos, y hay unos nuevos 500 casos por años en Estados Unidos; esto corresponde a una incidencia de 9.4 niños blancos menores de 15 años por millón y 6.7 por millón en niños negros. Es más frecuente en niñas con una relación de 1.2 a 1 (9,20,21,32)

El neuroblastoma ocupa en segundo lugar de las neoplasias malignas sólidas durante la primera década de la vida, después de los tumores cerebrales (23)

La compresión de la médula espinal epidural ocurre en un 3% de todos los tumores sólidos y en un 7-7.9% en los casos de neuroblastomas; en una serie reportada de 2259 casos entre el año de 1962 a 1987 ocurrió en un 5% (16) y por neuroblastoma 7.9%. (16, 17, 29)

## ETIOLOGIA

La etiología del neuroblastoma es desconocida. Se sugieren factores ambientales, por el hecho de que el tumor es raro en criaturas de ciertas áreas geográficas. Por ejemplo, casi no existen en niños negros en la zona del linfoma de Burkitt en África y regiones vecinas. En Estados Unidos es menos frecuentes en negros que en blancos, por lo que quizá intervengan factores raciales. Se ha asociado con el síndrome de hidantoína fetal, neurofibromatosis y enfermedad de Hirschsprung. Muchos pacientes heredan un potencial para desarrollar neuroblastoma, con carácter autosómico dominante.

El grado de penetración puede ser imposible de establecer, dado la poca supervivencia y el hecho de que el tumor puede sufrir regresión espontánea o maduración hacia una forma más benigna. Knudson y Strong han sugerido un modelo de doble mutación para neuroblastoma familiar, similar al propuesto retinoblastoma. (22)

La localización cromosómica de un gen de neuroblastoma no se ha podido describir. Con técnicas modernas de banda casi el 80% de los neuroblastomas estudiados, han mostrado alguna anomalía cromosómica, la más frecuente una delección o redistribución de una parte del brazo corto del cromosoma 1. También se han descrito una delección del brazo largo del cromosoma 11. Hay reportes de neuroblastomas en 3 pacientes con trisomía D.

Otros síndromes genéticos asociados con neuroblastoma son la neurofibromatosis y el megacolon agangliónico y se sugiere que puede ser una expresión de neurocristopatía. Sin embargo en análisis reciente sugieren la coincidencia de que probablemente puede ocurrir por algunos cambios solamente. Otra variedad de anomalías congénitas pueden ser asociadas como síndrome de Beckwith - Wiedmann. Finalmente otras neoplasias malignas pueden ser observadas en pacientes con

neuroblastoma: el feocromocitoma, carcinoma renal, astrocitoma y leucemia aguda ( 20, 21, 22, 32).

En un estudio reciente en 1988 no se demostró la asociación de neuroblastoma con el sexo, edad materna, peso al nacer, edad gestacional y el trabajo ( 9 ).

## HISTOPATOLOGIA

Clásicamente el neuroblastoma consta de nidos hemorrágicos de células tumorales, separadas por haces fibrovasculares, a menudo con necrosis y calcificación. Las células son redondas y uniformes, con núcleos hipercrómicos o muy moteados, que suelen formar rosetas, con una parte central fibrilar y matrices intercelulares vacuoladas. Pueden madurar o diferenciarse como neuroblastoma o ganglioneuroma, esto es en forma espontánea o con quimioterapia. El ganglioneuroma es el estadio más diferenciado, consiste en células ganglionares bien diferenciadas a lo largo de las fibras nerviosas y de las células de Schwann, y no tienen potencial metastásico. El ganglioneuroblastoma, patron intermedio, puede aparecer como una población uniforme de células ganglionares y de neuroblastos más diferenciados o bien ser una mezcla de neuroblastos diferenciados. El neuroblastoma a veces es difícil de diferenciar del rhabdomyosarcoma embrionario, tumor de Ewing y el linfoma no Hodgking, también de tumores de la cresta neural periférica, en particular los neuroepiteliomas periféricos y el tumor de Asking. También puede confundirse con la leucemia cuando hay infiltración a la médula ósea. Por microscopía electrónica los neuroblastomas tienen estructuras citoplasmáticas formadas por neurofilamentos, neurotúbulos y granulos neurosecretorios, representando acumulaciones citoplasmáticas de catecolaminas ( 20, 21, 22, 32, 7 )

Recientemente en 1992 se hicieron recomendaciones para modificación de la terminología de tumores neuroblasticos y significancia pronóstica dentro de los subgrupos de tumores neuroblasticos con características histológicas desfavorables. La consideración incluye la cantidad de estroma. el cuál ellos definieron como Schwannian, la proporción de células tumorales diferenciadas, Índice de mitosis careorrécticas y edad del paciente. El término neuroblastoma y ganglioneuroma fueron empleados en vez de neuroblastomas con pobre estroma y rico en estroma, ( recomendado por Shimada ), los neuroblastomas indiferenciados son considerados un subtipo separado de neuroblastomas pobremente diferenciados, y el ganglioneuroblastoma es usado cuando hay un componente ganglioneuromatoso mixto, predominantemente con un menor componente neuroblastomatoso.

**Los Ganglioneuroblastomas:** Consisten en más del 50% de masa tumoral de un componente ganglioneuroblastomatoso ( menos del 50% de distribución y diferenciación variable. Hay 3 subtipos:

a).- **Ganglioneuroblastoma nodular:** El componente neuroblastico está en la forma de uno o pocos nódulos gruesos en un componente predominantemente ganglioneuromatoso. Pueden estar encapsulados, y son mucho más pequeños que el 50% del tumor. Este tumor puede ser designado como compuesto, neuroblastoma rico en estroma, subtipo modular por terminología convencional.

b).- **Ganglioneuroblastoma intermedio:** El componente neuroblastomatoso está presente en forma, de tamaño variable, con nidos no encapsulados de neuroblastos y neurofilamentos intermezclados con componentes neuromatodos predominantes, con grados variables de diferenciación, con o sin la presencia de células ganglionares.

c).- **Ganglioneuroblastoma marginal:** El componente neuroblastomatoso se encuentra esparcido y distribuido uniformemente o no uniformemente, moderados neuroblastos diferenciados y neurofilamentos.

**Tumor neuroblastico Transicional:** Definido como un tumor presuntivo que contiene aproximadamente igual proporción de componente neuroblastomatoso y ganglioneuroblastomatoso.

**Tumor neuroblasticos no clasificables:** Por las siguientes razones: Necrosis extensa, hemorragia, calcificación variable, cambios histicos, pobre fijación o procesamiento. ( 8 ).

## CRITERIOS PATOLOGICOS

### **NEUROBLASTOMA:**

Constituido por un poco más de 50% de la masa tumoral por neuroblastos. Una pequeña minoría puede contener pequeña cantidad de focos ganglioneuromatosos periféricos entre la separación de los nodulos del tumor . Hay 3 subtipos:

1).- Neuroblastomas Indiferenciados: En todo el tumor se encuentran células virtualmente indiferenciadas con grandes núcleos . Los núcleos, un margen de citoplasma indistinguible, actividad mitótica permanente y el plemorfismo focal está presente. Después de que los neurofilamentos son pocos llamativos, la tinción con inmunoperóxidas para enolasa específica neuronal, microscopía electrónica para granulos neurosecretores y procesos neuríticos y datos de catecolaminas urinarias son útiles para hacer el diagnóstico definitivo.

2).- Neuroblastomas pobremente diferenciados : Menos del 5% de las células tumorales muestran una tendencia a la diferenciación celular con un contorno bajo en la sección del neuroblastoma diferenciado. Hay una cantidad variable de neurofilamentos y las rosetas pueden estar presentes.

3).- Neuroblastoma diferenciado: Menos del 5% de los neuroblastos muestran una tendencia a la diferenciación .

El método para asignar la diferenciación y proporción de neuroblastos es como sigue: alargamiento del nucleo, presencia de nucleolos, eosinofilia citoplasmática y grande, desarrollo de un borde distinto y la presencia de procesos celulares. El término bajo, intermedio y alto se refiere al índice de mitosis careorréctica ( menos de 100, 100 a 200, o más de 200, respectivamente ).

El Ganglioneuroma: está compuesto solo de elementos maduros que incluyen células ganglionares, células de Schwann, acompañado de procesos neuríticos y el tejido fibroso.

## CLASIFICACION

El sistema más utilizado para las etapas del neuroblastoma, es la de Evans y colaboradores, propuesta en 1971 como sigue:

### ETAPA:

- I: Tumor limitado al órgano ó estructura de origen.
  
- II: Tumor que se extiende más allá del órgano o estructura de origen, pero sin cruzar la línea media. Pueden estar afectados los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales.
  
- III: Tumor que se extiende en continuidad más allá de la línea media. Puede estar afectados bilateralmente ganglios linfáticos regionales.
  
- IV: Enfermedad remota que afecta esqueleto, tejido blando parenquimatoso, o grupos de ganglios linfáticos distantes .
  
- IV-S: Tumor que se clasificará en etapa I-II pero presenta enfermedad remota, limitado a uno o más de los siguientes lugares ; Hígado piél, médula ósea ( sin demostración radiológica de metástasis óseas ). La mayor parte de pacientes que se hayan en esta etapa tiene menos de 1 año de edad.

En cuanto a los tumores nacidos de estructuras de la línea media la penetración más allá de la cápsula y la afección a ganglios linfáticos del mismo lado se consideran etapa II. La extensión bilateral de cualquier tipo se considera etapa III.

Se han propuesto establecer etapas quirúrgicas del neuroblastoma. Su ventaja principal reside en que se identifican los grupos de pacientes que realmente sufren enfermedad localizada, distinguiendolos de aquellos cuya enfermedad se ha diseminado a los ganglios linfáticos ( 20, 21, 22 ).



## **CLASIFICACION POR ESTADIOS DEL st JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL**

**ESTADIO I :** Tumor localizado totalmente extirpado y sin invasión local.

**ESTADIO II: A** Tumor localizado extirpado, con restos microscópicos del tumor.

**ESTADIO II B:** Tumor localizado con extirpación parcial o no extirpado

**ESTADIO III A\*:** Diseminación regional o sistémica de la enfermedad por ejemplo: Metástasis a hígado, ganglios linfáticos o piel, sin afección de médula ósea.

**ESTADIO III B :** Igual a III A, pero con una lesión ósea destructiva aislada; no afección de médula ósea.

**ESTADIO III C :** Tumor generalizado en hueso y médula ósea o solo en Médula.

**III A \* :** Disemaciòn a solo ganglios linfáticos (20,21,22,23).

## CUADRO CLINICO

Las manifestaciones suelen depender del sitio del tumor primario. El 65% se originan en la región retroperitoneal, en la médula suprarrenal (40%) o en los ganglios simpáticos para espinales (25%) y presentarse como una masa abdominal en el flanco o en la línea media.

La localización mediastínica (15%) sobre todo en lactantes descubierta accidentalmente o a causa de sintomatología neurológica secundaria a invasión espinal. Las manifestaciones de dificultad respiratoria secundaria a compresión traqueal o bien vascular es rara.

La localización cervical (5%) puede originar síndrome de Horner (miosis, ptosis, enoftalmía y anhidrosis).

La localización pélvica (3%) presacra puede aparecer como una masa pélvica palpable o como síntomas debidos a compresión vascular o de vejiga.

Frecuentemente la presentación inicial del neuroblastoma depende de enfermedades metastásicas. En común en la etapa neonatal con aparición de nódulos subcutáneos en un 32% de los casos, hepatomegalia, linfadenopatía, dolor óseo, equimosis periorbitaria, anemia por reemplazo a la médula ósea, fiebre de origen desconocidos y manifestaciones de enfermedades sistémicas. puede presentarse como síndrome paraneoplásico: síndrome de secreción intestinal de péptidos vasoactivos (produce dolor abdominal, diarrea crónica y distensión abdominal) se observa en 7-9% de los casos. Otra asociación rara es la encefalopatía mioclónica aguda que se manifiesta con movimientos multidireccionales rápidos del ojo, ataxia, truncal sin aumento de la presión intracraneal.

Cerca del 1-5% de los pacientes pueden tener hipertensión, en otras series se ha reportado hasta el 19%.

El componente intrarraquideo puede causar síntomas neurológicos por compresión de la médula y va depender del nivel de la compresión. Los síntomas motores (debilidad en un 66%, fatiga durante el ejercicio, cojear), anormalidades sensoriales en un 33% de los casos así como varias formas de disfunción vesical o intestinal. En un 50% de los casos suelen haber dolor que comienza a veces en la forma de dorsalgia vaga o simplemente por irritabilidad generalizada, dolor radicular característico (que puede ser transitorio y agravado por la tos, estornudo, flexión de la columna, o al intentar elevar las piernas en extensión (21).

En una serie de 643 casos de cáncer sistémico en 1986 con edad de 3 meses a 17 años, 24 desarrollaron afección espinal y de estos el 7% por neuroblastomas. El dolor de espalda se presentó en un 80%, debilidad en un 67%, disfunción de esfínteres en un 57%, parestesias en un 14% de los casos (14, 17).

A continuación presentamos los signos físicos de compresión  
 médular:

CUADRO 1

Organo y Transtorno	Médula (por arriba de T10)	Sitio Corno medular (T10-L2)	Cauda Equin (por debajo de L2)
Transtornos motores	Simétricos y tal vez progresivos. debilidades	Simétricos, mínimos a moderados intensos.	Asimétricos y rara vez
Reflejos tendinosos	Intensificados	reflejo patelar hiperactivo y disminución del áquileo.	Asimétricos y deprimidos.
Respuesta plantar anormalidades sensoriales	Normal simétricas: a menudo se iden- tifica un nivel	puede ser normal simétricas: con distribución en silla de montar	normal dematomas. asimétrica
Vejiga	Pequeña, espástica y son frecuentemente la sensación de urgencia y polaquiuria.	variable	grande y flácido con incontinencia por esfuerzo.
Intestino	común el estreñimiento variable.	variable	común la incontinencia por esfuerzo.
Momento de la aparición de la disfunción vesical	Etapa Tardía	Etapa Temprana	Etapa temprana o no aparece

Las metástasis del neuroblastoma son prontas: la más frecuente es la metástasis a los huesos largos y planos, ganglios linfáticos regionales, hígado, médula ósea y tejido subcutáneo.

En un 40% de los tumores intrarraquídeos puede no ser manifiesto, el descubrimiento tardío ha sido causa de paraplejía permanente.

Las metástasis a meninges es más frecuente que las intracerebrales que son muy raras. Las lesiones pulmonares son raras; se observan en casos muy avanzados debido a una amplia difusión linfática del tumor o crecimiento directo a través del diafragma. La invasión a la médula ósea tiende a ser focal, de manera que hay que proceder a la busca exhaustiva de células tumorales. (20,21, 22,32,17,1,18,16,23,28,29)

## DIAGNOSTICO

En el momento del diagnóstico el 9% de los enfermos están en el estadio I, el 14% en estadio II, el 11% en el estadio III, el 55% estadio IV, y un 11% en estadio IV-S. Según la edad más del 60% de los niños de más de dos años presentan un estadio IV al ser diagnosticados, en comparación con un 25% en enfermos menores de un año.

Además entre 18-30% de los enfermos menores de 1 año de edad presentan un estadio IV-S y más del 80% de estos pacientes tendrán supervivencia a largo plazo. Entre un 60-90% de los enfermos de neuroblastoma presenta metástasis al momento del diagnóstico. (6,20)

La velocidad inicial de niños con sospecha de neuroblastoma ya demostrado incluye: exploración física completa, BHC, pruebas de coagulación, QS, DHL, ferritina sérica, enolasa específica neuronal, EGO, alfa uno antitripsina, haptoglobinas, metabolitos de las catecolaminas urinarias, estudios radiológicos simple tórax, abdominal, huesos, pielografías, TAC, ultrasonido, mielografía, gammagrafía hepática y ósea.

Las radiografías simples de abdomen pueden revelar calcificaciones; las de hueso: lesiones líticas y erosión ósea como pequeños defectos de bordes irregulares y cierta reacción perióstica. Puede haber lesiones óseas aisladas específicamente en el maxilar inferior y en el hueso frontal.

Las anomalías de columna pueden mostrar anomalías en un 66% de los niños con tumores espinales.

Para el diagnóstico generalmente se recurre a la mielografía con contraste en los casos de compresión medular para determinar sitio y grado de igual manera la tomografía computada de tórax, abdomen columna, etc., y más frecuentemente la resonancia nuclear magnética: son muy útiles para delimitar la lesión, tanto el margen superior como inferior y determinar el grado de compresión de la médula espinal y descubrir otras

enfermedades asintomáticas (17,12,20,21,22,32), además extensión y afección ganglionar.

El ultrasonido es importante en masas abdominales, neuroblastoma espinal para diferenciarse con malf. congénitas espinales. (30)

#### **La plelografía IV en caso de tumores abdominales.**

Es útil la determinación de los metabolitos de las catecolaminas en orina (ácido vanililmandélico y homovanílico) ya que se encuentran elevados en un 90% de los casos, y sus mediciones seriadas sirven para vigilar la respuesta al tratamiento y en caso de recaída. El no aumento de catecolaminas urinarias más neuroblastoma suele ser mal pronóstico.

También se ha demostrado niveles altos de ferritina sérica por contrainmuloelectroforesis, utilizando un anticuerpo para la ferritina placentaria humana y guarda bastante relación con la enfermedad activa. Sus niveles son raramente elevados en etapas tempranas de la enfermedad mientras que en la etapa avanzada tienen elevaciones significantes (mayor de 142 ng/ml). También se han señalado valores altos de enolasa específica neuronal en tejidos de neuroblastoma. Los valores mayores de 100 ng/ml al establecer el diagnóstico suelen señalar supervivencia corta y sus niveles disminuyen posterior al disminuir de tamaño o al extirpar el tumor, sin embargo no parecen ser de utilidad en el curso de la neoplasia. (21,22,23,32)

También se ha demostrado aumento del antígeno carcinoembrionario en algunos pacientes y aumento de la cistationina urinaria en un 50-80% de los casos. (21)

La DHL aumenta sus niveles en caso de neuroblastoma por actividad tumoral. La biópsia de médula ósea en busca de células tumorales, la afección difusa puede ser difícil de diagnosticar si las células anormales constituyen menos del 5% de las células medulares. Se dice que el índice de detección es 10% mejor con aspiración de médula ósea y la biópsia de trepano. También se ha utilizado el Tecnecio 99 con azufre coloidal para demostrar la afección a la médula ósea. La biópsia ganglionar útil en caso de metastásis a ganglios. (1,12,19,20,21,22,27,28,24)



## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

El neuroblastoma puede ser confundido por gran variedad de neoplásias y condiciones no neoplásicas. Esto es aproximadamente en 5-10% de los tumores que no producen catecolaminas y un incremento cuando no existe un tumor primario aparente. La presentación de la forma desimada ósea puede semejar infecciones sistémicas, inflamatorias como la osteomielitis y artritis reumatoide. El síndrome intestinal polipéptido vasoactivo puede confundirse con infección o enfermedades inflamatorias intestinales, y la encefalopatía mioclónica aguda con enfermedades neurológicas. Puede confundirse también el neuroblastoma adrenal con hemorragia seguida de calcificación. La hepatomegalia por enfermedades por atesoramiento. Histologicamente puede confundirse con otros cánceres con células pequeñas como el Sarcoma de Ewing, linfoma, y sarcoma de partes blandas, concretamente rhabdomyosarcoma y neuroepiteliomas periféricos, así como tumor de Asking; pero la historia, clínica, estudios de lab. y gabinete hacen el diagnóstico, así como el examen de microscopía electrónica, donde se observan gránulos con una parte central densa, neurosecretores y uniformes localizados en la periferia del citoplasma. Además debe diferenciarse de la leucemia aguda. (20,22,21)

## TRATAMIENTO

El protocolo de tratamiento depende de la edad, localización primaria del tumor y extensión de la enfermedad, histología del tumor o si hay afección ganglionar o metastásis.

Las opciones terapéuticas, así como su eficacia, están influidas por el estadio y por su edad.

Las modalidades terapéuticas principales de tratamiento son la cirugía, radioterapia y la quimioterapia.

Para la etapa I y II la cirugía es el tratamiento de elección, cuando hay compresión espinal, terapia adicional está indicada, como la laminectomía. La radioterapia solo si la extirpación del tumor no fue total o se tiene la duda, principalmente si el niño es mayor de 1 año de edad. La quimioterapia se refiere que es efectiva y muestra pocos efectos secundarios a largo plazo.

Los niños menores de 1 año con etapa III y IV; la quimioterapia convencional muchas veces combinada con radioterapia y cirugía, es recomendada. Los que son mayores de 1 año de edad tienen un pobre pronóstico esto a pesar del tratamiento con la quimioterapia intensiva muchas veces combinada a la cirugía y a la radioterapia. El tratamiento con altas dosis de quimioterapia y radiación corporal total y el trasplante de médula ósea autóloga o alogénica parece ser prometedora. (9)

La radioterapia tiene las siguientes indicaciones: 1) Control de tumores localizados que no pueden ser extirpados y que no responden completamente a la quimioterapia. 2) Como paliativo en tumores que causan dolor o disfunción de órganos. 3) Posiblemente la etapa IV-S del neuroblastoma, la quimioterapia; incluye la ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino y análogos, vincristina, VM-26 y peptiquemio.

En caso de compresión medular la descompresión es urgente. Es discutible y objeto de debate su manejo. Quimioterapia, laminectomía y la radioterapia. (16)

La finalidad del tratamiento de este es evitar la mielopatía irreversible, paraplejía. El paciente además debe recibir corticosteroide como la dexametazona, 50 mgs por M2 SC IV y después 10 mgs por M2 SC cada 6 hrs hasta que se estabilicen los síntomas de un intento de disminuir el edema tumoral. (2,3,4,5,6,10,11,9,15,16,19,26,25,18,22,23,20)

Recientemente se ha utilizado el I-131-I odobencylguanidina y su rol no es claro, fué usado en neuroblastomas de mal pronóstico (tumores primarios inoperables, enf. diseminada, mayores de un año, falla a terapéutica de primera línea o recaída después de tener remisión completa) concluyendo se que puede ser efectiva (2), así como dosis intensiva de ciclofosfamida en neuroblastomas refractarios o metastásicos. (49)

A continuación mostramos los regímenes quimioterapéuticos para neuroblastoma. (20)

- 1) Ciclofosfamida +adriamicinac/3-4 semanas.  
Ciclofosfamida, 150 mgs/M2 SC/día VO o IV 1-7 días  
Adriamicina, 35 mgs/ M2SC en 8 días.
- 2) Cisplatino +Etopósido c/3-4 semanas.  
Cis-platino, 90 mgs/M2SC IV en 1 día  
Etoposido, 150 mgs/M2SC IV en 3 días.
- 3) MADDOC: c/6 semanas.  
Vincristina, 2 mgs/M2SC (máximo 2 mgs) IV c/3 semanas por 2.  
Adriamicina, 40 mgs/M2SC IV c/3 semanas por 2.  
Mostaza nitrogenada, 4 mgs/M2SC IV c/3 semanas por 2.  
Ciclofosfamida, 750 mgs/M2SC, IV c/3 semanas por 2.

Cis-platino, 100 mgs/M2SC cada 3 semanas por 2.  
DTIC, 250 mgs/M2SC IV c/6 semanas.

4) OPEC: curso repetido c/3-4 semanas.

Vincristina, 1.5 mgs/M2SC IV en 1 día  
Ciclofosfamida, 600 mgs/M2SC IV en 1 día  
Cis-platino, 100 mgs/M2SC IV en el día 2.  
Etopósido, 150 mgs/M2SC IV en el día 4.

5) N4SE: Curso repetido c/3-4 semanas.

Vincristina, 0.05 mgs/kg, IV en el día 1 y 2  
Adriamicina, 15 mgs/M2SC IV en 1 y 2 día  
Ciclofosfamida, 20-80 mgs/kg IV en el 1 y 2 día  
5-Fluoracilo, 1.0 mgs/kg IV en el día 3,8 y 9  
Cotosina-Arabinócido, 3.0 mgs, 3.0 mgs/kg IV en los  
los días 3,8 y 9  
Hidroxiurea, 40 mgs/kg IV en los días 3,8 y 9

6) Altas dosis de Cis-platino más VP-16.

Cis-platino, 40 mgs/M2SC en días 1-5  
Tenipósido, 100 mgs/M2SC en días 1-5

## PRONOSTICO

Los más importantes factores son la edad del paciente al diagnóstico y el sitio primario del tumor.

Los pacientes con etapas 1 y 2 y IV-S es entre un 80 a 90% mientras que los etapa III IV es de un 20-40% a 2 años. (20)

Breslow y McCan observaron 74% de supervivencia en casos diagnosticados de 0-11 meses, 26% entre los 12-23 meses y solo 12% de sobrevida en los diagnosticados a la edad de 2 ó más años. (21)

Los tumores nácidos en cuello, mediastino posterior, y pélvis tienen mejor pronóstico que los que sufren tumores abdominales primarios que quizás debido a estar menos diseminados al hacer el diagnóstico. (22,22,20,32)

Tienen mal pronóstico niveles altos de ferritina al hacer el diagnóstico mayor de 142 ng/ml (15), edad mayor de de 1 año, tumor primario irresecable, metástasis a distancia (15). La sobrevida de estos pacientes puede ser menor del 20%, enfermedad diseminada.

La captación de galio por el tumor se considera de mal pronóstico y los niveles bajos de catecolaminas urinarias en pacientes con neuroblastoma. Así como niveles mayores de 100 ng/ml de enolasa específica de neurona. (21,20,22,15)

Ultimamente se ha publicado mejoría en el pronóstico en la sobrevida en neuroblastoma etapa IV a largo plazo con la utilización de múltiples agentes quimioterapeúticos. (6)

Recientemente se ha publicado en 1992, recomendaciones para la modificación de la terminología para tumores neuroblásticos y con significancia pronóstica, utilizando características histológicas como la

diferenciación, maduración, infiltración linfoides, calcificación, anaplasia, necrosis, actividad mitótica, material neurofibrilar y presencia de células multinucleadas. Se encontraron resultados favorables en pacientes con neuroblastoma con calcificación, células ganglionares. Desfavorable con la asociación de necrosis, índice mitótico mayor de 1% por campo o célula espumosas para pacientes con etapa III y IV.

Shimada introdujo la nueva clasificación basada en el desarrollo de estroma, índice de mitosis careorréctina, grado de diferenciación y la edad. Ello describió 2 características pronósticas: de Histología favorable y desfavorable, la diferencia en la sobrevida entre ambos grupos (bajo riesgo 160 casos) y alto riesgo (51 casos) fué estadísticamente significativa. (13, 8)

A continuación mostramos las siguientes tablas de 211 casos según la clasificación de Shimada (8,13).

**TABLA 2.**

**Sobrevida en Pacientes con Neuroblastoma de Acuerdo a las Características Histológicas Ajustado por Edad y Etapa del Grupo Oncológico Pediátrica.**

Características Historicas	No. de Casos Observados	Esperados	Chl	Valor	P
<b>Células Ganglionares</b>					
Presentes	80	8	17.70		
Ausentes	131	34	24.30	9.19	0.0024
<b>Tumor de Células Gigantes</b>					
Presentes	88	16	22.49		
Ausentes	123	28	19.51	4.03	0.044
<b>Índice de Mitosis</b>					
Bajo (< 10/10 HPF)	177	22	33.44		
Alto (> 10/10 HPF)	34	20	8.56	19.20	0.0085
<b>Anaplasia</b>					
Presente	19	6	4.44		
Ausente	192	36	37.56	0.62	0.43
<b>Rosetas</b>					
Presentes	94	10	12.17		
Ausentes	177	32	29.82	0.54	0.46
<b>Focos Ganglioneuromatosos</b>					
Presentes	19	5	3.87		
Ausentes	192	37	38.13	0.37	0.55
<b>Infiltración Linfocítica</b>					
Presente	103	17	22.86		
Ausente	108	25	19.14	3.30	0.07
<b>Invasión Capsular*</b>					
Presente	86	15	13.65		
Ausente	16	2	3.35	0.68	0.41
<b>Tumor a la izquierda+</b>					
Grueso	78	25	19.79		
Ninguno/micro	102	8	3.21	3.43	0.064

<b>Diametro de la Muestra (cm)+</b>						
< 5	144	27	27.76			
> 5	48	7	60.24	0.11	0.73	
< 8	77	21	18.31			
> 8	1.15	13	15.69	0.85	0.36	
<b>Peso de la Muestra (gr)+</b>						
< 75	62	10	8.83			
> 75	51	4	5.17	0.42	0.52	
< 100	48	8	7.02			
> 100	65	6	6.98	0.28	0.60	
<b>Categoría de Strimada</b>						
FH	161	1	24.32			
UH	50	31	17.68	17.32	<0.001	

---

HPF: Alto por campo, FH: histológico favorable; HH: histológico desfavorable.

\* Las características pudieron ser evaluadas solamente en 102 de 211 casos de NB por lo limitado de la disponibilidad de las secciones histológicas de la cápsula del tumor.

+ Datos disponibles en una proporción de 211 casos de NB.



**TABLA 3**

**Asociación de características Histológicas favorables con Subgrupos  
Pronóstico de la Clasificación de Shimada.**

<b>Características Histológica Favorables</b>	<b>FH (%)<sup>*</sup></b>	<b>UH (%)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Célula: Ganglionares</b>	<b>68(42)</b>	<b>12(24)</b>	<b>0.020</b>
<b>Tumor de Células Gigantes</b>	<b>75(47)</b>	<b>13(26)</b>	<b>0.010</b>
<b>Bajo Índice de Mitosis Mitosis</b>	<b>150(93)</b>	<b>27(54)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Clasificación</b>	<b>113(70)</b>	<b>22(44)</b>	<b>0.001</b>

**FH: Tipo histológico favorable; UH: Tipo histológico desfavorable.**

**\*\* El porcentaje de casos de FH en la serie muestran la presencia de características y se dan en el parentesis.**

**\* Bajo: 10/10 poder alto por campo.**

**TABLA 4**

**SOBREVIDA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMAS DE ACUERDO A LOS GRUPO HISTOLOGICOS Y GRUPOS DE EDAD**

GRADO*	No. DE CASOS	MUERTE		Chi <sup>2</sup>	VALOR P
		OBSERVADOS	ESPERADO		
<b>Grupo de edad &lt; 1 año</b>	<b>65</b>	<b>2</b>	<b>3.49</b>		
<b>Grupo 1</b>	<b>42</b>	<b>1</b>	<b>2.36</b>		
<b>Grupo 2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0.15</b>	<b>68.1</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grupo 3</b>					
<b>Grupo de edad &gt; 1 año</b>					
<b>Grupo 1</b>	<b>53</b>	<b>10</b>	<b>21.77</b>		
<b>Grupo 2</b>	<b>34</b>	<b>16</b>	<b>11.11</b>		
<b>Grupo 3</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>3.13</b>	<b>23.63</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>TOTAL:</b>					
<b>Grupo 1</b>	<b>118</b>	<b>12</b>	<b>25.28</b>		
<b>Grupo 2</b>	<b>76</b>	<b>17</b>	<b>13.47</b>		
<b>Grupo 3</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>3.28</b>	<b>36.76</b>	<b>&lt;001</b>

\* ver grado de definición en el texto.

**TABLA 5**

**SOBREVIDA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DE  
ACUERDO A LA EDAD Y GRADO HISTOLOGICO.**

EDAD	No.DE CASOS	MUERTES		Chi <sup>2</sup>	VALOR P
		OBSERVADOS	ESPERADOS		
<b>Grado 1</b>					
≤ 1 año	65	2	6.51	6.83	0.01
> 1 año	53	10	5.49		
<b>Grado 2</b>					
≤ 1 año	42	1	0.23	20.90	<0.001
> 1 año	34	16	6.77		
<b>Grado 3</b>					
≤ 1 año	4	3	2.30	0.26	0.61
> 1 año	13	10	10.70		
<b>TOTAL</b>					
< 1 año	111	6	19.04	16.33	<0.001
> 1 año	100	36	22.96		

**TABLA 6**

**SOBREVIDA EN LOS SUBGRUPOS PRONOSTICOS DE ACUERDO A LOS TIPOS HISTOLOGICOS DE TUMORES NEUROBLASTICOS EN SHIMADA DESPUES DE AJUSTAR LA EDAD Y ETAPA DEL GRUPO ONCOLOGICO PEDIATRICO**

TIPO DE HISTOLOGIA	SUBGRUPO PRONOSTICO	NO TOTAL DE CASOS	MUERTES (%)	MUERTES ESPERADAS	Chi	VALOR P
ND- INDIFERENCIA, POBREMENTE DIFERENCIADO Y DIFERENCIADO	FH	141	11(7.8)	22.96		
ND- INDIFERENCIADO, POBREMENTE DIFERENCIADO Y DIFERENCIADO	UH	40	3(6.12)	18.84	14.16	0.0002
GND MIXTO Y MARGINAL	FH	15	0(0)	2.82		
GND NODULAR	UH	9	3(33.33)	0.90	6.17	0.01
GND TODOS LOS TIPOS Y ND	FH	156	11(7.1)	24.22		
ND Y GND	UH	57	33 (57.5)	19.78	16.05	<0.0001

**TABLA 7**

**SOBREVIDA EN LA CATEGORIA DE SHIMADA DE  
ACUERDO A LOS GRUPOS DE EDAD**

CATEGORIA PRONOSTICA	No. DE CASOS	M U E R T E S		Chi <sup>2</sup>	VALOR P
		OBSERVADOS	ESPERADOS		
Grupo de edad $\leq$ 365 días					
FH	92	3	5.69806	25.3869	<0.0001
UH	5	3	0.30194		
Grupo de edad: $\geq$ 365 días					
FH	64	8	23.76410	27.9136	0.0001
UH	52	30	14.23590		
total para ambos grupos de edad					
FH	156	11	29.46216	35.0149	<0.0001
UH	57	33	14.53784		

FH: Características histológicas favorables de acuerdo a la clasificación de Shimada;

UH: Características histológicas desfavorable.

# **ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA**

## **PERSPECTIVAS A FUTURO**

El pronóstico y tratamiento del neuroblastoma puede mejorar con una gran variedad de condiciones:

Identificación de personas quienes tienen una predisposición genética, un examen a la población general para la detección temprana y tratamiento, ambas, las características biológicas e inmunológicas para la clasificación y pronóstico, descubrir marcadores adicionales para el seguimiento de las respuestas del tratamiento y mejoría en el tratamiento incluyendo terapia a inducir diferenciación, descubrir drogas blanco, agentes específicos tumorales, y inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y modificar respuestas biológicas.

## **CORRELACION**

El neuroblastoma ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas sólidas en la primera década de la vida después de los tumores del SNC. La compresión medular es de aproximadamente un 7-7.9%

Es más frecuente en el sexo femenino 1.2 a 1 en los menores de 10 años de edad.

La etiología es desconocida, se sugieren factores ambientales, raciales, familiares, así como asociación con ciertas enfermedades.

La localización más frecuente es como masa abdominal, pero también se presenta como masa mediastínica, cervical, pélvica o como enfermedad metastásica.

El diagnóstico temprano es muy importante, sobre todo en menores de 1 año para obtener con el tratamiento mejores resultados.

La quimioterapia, radioterapia y la descompresión quirúrgica juegan un papel preponderante en su manejo dependiendo de la etapa quirúrgica.

La presentación de l cuadro clínico en nuestro caso fué similar a los reportados en la literatura solo que retardó el diagnóstico por distractores clínicos y estudios laboratorio.

Por laboratorio se observó anemia, leucopenia por remplazo de la médula ósea por la enfermedad metastásica, además elevación de la DHL por actividad tumoral. Actualmente el paciente se encuentra con una sobrevida de 10 meses posterior a estar recibiendo quimioterapia.

## CONCLUSIONES

- 1.- El neuroblastoma ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas sólidas en la primera década de la vida después de los tumores del SNC, con una frecuencia de afección a médula espinal aprox un 7-7.9%
- 2.- Es más frecuente los primeros 10 años de vida, y más frecuente en las niñas 1.2 a 1.
- 3.- La localización más frecuente es la abdominal dependiente de la glandula suprarrenal en un 40% y ganglios simpáticos paraespinales un 25%, seguida la mediastínica 15%, cervical 5%, pélvica 3%, menos frecuente enfermedad metastásica.
- 4.- La sintomatología se desconoce, se sugieren factores ambientales, familiares y genéticos y asociación con ciertas enfermedades.
- 5.- La sintomatología es variable, masa abdominal, síntomas respiratorios en la mediastínica, síndrome de Horner en la cervical y síntomas intestinales y disfunción vesical en localización pélvica. Diversas manifestaciones neurológicas por afección motora o sensorial que pudieran confundirnos con ciertas enfermedades neurológicas como sucedió en nuestro caso.
- 6.- Las metastásis por neuroblastoma son a huesos largos y planos, ganglios linfáticos, hígado, médula ósea y tejido subcutáneo.
- 7.- El diagnóstico es clínico, laboratorio incluyendo metabolitos urinarios de las catecolaminas, niveles de ferritina y enolasa específica neuronal, radiografías simples en busca de lesiones líticas, médula ósea, pielografías, mielografías, TAC, resonancia nuclear magnética para localizar y delimitar el tumor, así como el



ultrasónico, y la biópsia del tumor o ganglionar para estudio histopatológico.

- 8.- El neuroblastoma en afección medular requiere Tx con corticosteroides para disminuir el edema peritumoral, quimioterapia, cirugía y descompresión quirúrgica cuando se requiera. La radioterapia se reserva para tumores localizados que no pueden ser extirpados o que no respondan a la quimioterapia, como paliativa en caso de disfunción de órganos.
- 9.- El pronóstico depende de la edad, niveles de ferritina sérica, sitio del tumor, niveles bajos de catecolaminas urinarias, metastásis a distancia y si el tumor primario es irresecable, recientemente, de acuerdo a las características histológicas propuestas por Shimada.
- 10.- Al revisar la literatura mundial concluimos que a pesar de ser una neoplasia frecuente, hay pocos casos reportados en la literatura, no se conoce su etiología y hay discusiones en su manejo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Carmody R, Yang P, Seeger J, Unger E, Johnson J. Spinal cord compression due to metastatic disease: Diagnosis with MR imaging versus myelography, *Radiology* 1989; 173:225-229.
- 2.- Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, et al". Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-Iodobenzylguanidine. *Cáncer* 1991;67:922-928
- 3.- Looney W, Hopkins H, Rationale for different chemotherapeutic and radiation therapy strategies in cancer management. *Cáncer* 1991; 67:1471-1483
- 4.- Kushner B, O Reilly R, Laquaglia M, and Cheung N. Dose-intensive use of cyclophosphamide in ablation of neuroblastoma. *Cáncer* 1990;66:1095-1100
- 5.- Vecht Ch,Reiche H, Putten W, Visser M, Vries E, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high dose dexametasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-1257
- 6.- Paul S, Tarbell N, Korf B, Kretschmar C, Lavally B and Grier H. Stage IV neuroblastoma in infants. *Cáncer* 1991;69:2183-2196
- 7.- Felix S, Sanches C, Rossi M, et al". Differentiation in embryonal neuroepithelial tumors of the central nervous system. *Cáncer* 1991;67:965-976
- 8.- Joshi V, Frcath, Canton A, et al". Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Shimada classification. *Cáncer* 1992;69: 2183-2196

9.- Neglia J, Smithson A, Gunderson P, King F, Singher L and Robinson L. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cáncer* 1988;61:2202-2206

10.- Nesbit M, Advances and management of solid tumors in children. *Cáncer* 1990;65:696-702

11.- Monte S, William G, Hutchins G. Nonrandom distribution of metastases in neuroblastic tumors. *Cáncer* 1983;52:915-924

12.- Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto et al". Chronic cervical cord compression: Clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology* 1989;173:219-224

13.- Joshi V, Canton A, Altshuler G, et al". Age-Linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. *Cáncer* 1992;69:2197-2209

14.- Munro F, Carachi R, Fyfe A. Congenital neuroblastoma presenting with paraplegia. *Arch Dis Child* 1992;66:1246-1247

15.- Hayes F, Thompson E, Hvizdala E, et al". Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. *J Pediatr* 1984;104:221-224

16.- Klein S, Sanford R, and Muhlbauer M. Pediatric spinal epidural metastases. *J neurosurg* 1991;74:70-75

17.- Lewis D, Packer R, Raney B, Rak I, Belasco J and Large B. Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systemic cancer. *pediatrics* 1986;78:438-443

18.- Allen J, Management of metastatic epidural disease in children. *J pediatr* 1984;104:241-242

19.- Allegretta G, Weisman S, Alman A. Consecuencias metabólicas y volumétricas del cáncer y la oncoterapia. Clin ped north onc. 1985;1:632-643

20.- Ferbanck D, Vietti T. Clinical pediatric oncology E.U.A.4 edition 1991;p-237-264

21.- López B, Schwarta A. Neuroblastoma. Clin ped nort onc 1985;780-809.

22.- Devita, Vincent T y col". Cáncer. Principios y práctica de oncología vol II; Neuroblastoma. Barcelona Salvat 1988;P 1420-1431.

23.- Mir R; Phillips S, Schwartz G, et al". Metastatic neuroblastoma after 52 years of dormimancy. Cáncer 1987;10:2510-2514.

24.- Agita S, Tokiwa K, Takakashi T, et al. Nuclear magnetic resonance computerised tomography in early diagnostic of dubbell neuroblastoma. Z Kinderchr 1989;44:122-123.

25.- Sanderson R, Pritchard J, Marsh H. Chemotherapy as initial traetmant of spinal cord compression due of disseaminated neuroblastoma. J neurosurg 1989;70:688-690.

26.- Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, et al". Dumbbell neuroblastoma. Experience at the Gustave Rossy Institute in 38 cases treated from 1982 to 1987. Arch pediater 1991;48:529-533

27.- Philip T, Kremens B, Cappus J. Focus on neuroblastoma in 1987.2. Treatment. Pediatrie 1987;42:231-372.

28.- Frappaz D, Philip T, Biron P, et al". Spinal cord compression in neuroblastoma. Surg neurol 1985;23:367-372.

29.- Holgers D, Santulli T, Schullinger J, et al". Neuroblastoma with intra espinal (Duumbbell) extension. J pediatric spinal sonography. Part II; Malformations and mass lesions. J pediatr surg 1983;18:406-411.

30.- Zieger M, Dorr U, Shulz R. Pediatric spinal sonography. Part II; Malformations and mass lesions. Pediatr radiol 1988;18:105-111.

31.- Brodeur G, Sekhon M, Goldstein M. Chromosomal agerrations in human neuroblastoma. Cáncer;1977;40:2256-2263.

32.- Maximiliano Salas Martínez. Neuroplasias malignas en niños. México D.F Interamericana, 1988;p-294-310.