

11237

255



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ORGANISMO DESCENTRALIZADO

NEUROBLASTOMA

EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

SECRETARIA DE SALUD ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO ORGANISMO DESCENTRALIZADO

P R E S E N T A :

DRA. MA. DE LOS ANGELES NAVARRETE MARTINEZ



TUTOR DE TESIS: DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS DIRECCION DE ENSEÑANZA

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

1

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
CONAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Maria de los Angeles
Navaliche Martinez

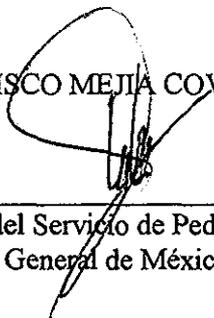
FECHA: 27 Noviembre 2002

FIRMA: [Signature]

NEUROBLASTOMA.

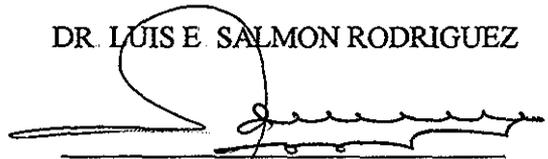
EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS



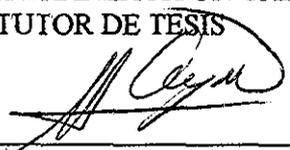
Jefe del Servicio de Pediatría
Hospital General de México, O. D.

DR. LUIS E. SALMON RODRIGUEZ



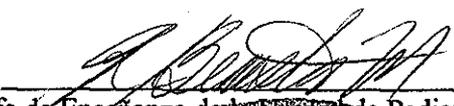
Titular del Curso de Pediatría
Hospital General de México, O. D.

DRA ANA ESPERANZA AYON CARDENAS
TUTOR DE TESIS

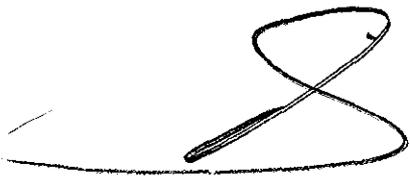


Coordinadora de Oncología Pediátrica
Hospital General de México, O. D.

DRA. ROSALIA BERISTAIN MANTEROLA



Jefe de Enseñanza de la Unidad de Pediatría
Hospital General de México, O. D.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

A Dios, por brindarme la oportunidad de poder servir a mis semejantes.

A mis padres Alfredo y Eva, quienes con su amor y apoyo incondicional, hicieron posible la conclusión de mi carrera.

A mis hermanos: Ernesto y Carlos, que Dios los tenga en su Gloria; Alfredo, Lidia y Rubén, por sus sabios consejos y estímulo a seguir.

A mis maestros, por haber compartido conmigo sus conocimientos

A mis compañeros y amigos, por su amistad y mantener una unión que preserva la amistad.

A los niños, que al compartir su dolor, me permitieron conocer el porqué de mis estudios, estimulando mi formación médica, sin la cual hubiera sido imposible escribir estas líneas.

INDICE

Página

INTRODUCCION	5
JUSTIFICACION	27
OBJETIVOS	28
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	30
DISCUSION	33
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37

NEUROBLASTOMA

El Neuroblastoma, es derivado de las células de la cresta neural, ganglios simpáticos, médula adrenal y otros sitios. La diferencia histopatológica varía en neoplasias con el cuadro clínico, características biológicas e historia natural ²⁴

La cadena simpática, se extiende desde la fosa posterior del cerebro hasta el coxis. El Neuroblastoma, puede extenderse a tejidos circundantes por invasión local o vía linfática, a ganglios regionales. Las metástasis hematógenas son más frecuentes a hígado, médula ósea y esqueleto. La órbita y duramadre, pueden ser sitios primarios a metástasis. Las metástasis a pulmón y cerebro, son raras ²³

EPIDEMIOLOGIA

El Neuroblastoma, es el tumor sólido más frecuentes en la infancia, ocupa el segundo lugar después de los tumores cerebrales ⁵ el 4º lugar de los tumores malignos, siguiendo a la Leucemia, Tumores cerebrales y Linfoma ²⁵. La incidencia es de 8.0 casos por millón en niños blancos; y 8.7 casos por millón, en niños negros menores de 15 años. Con relación al sexo, es de 1.2 en hombres y 1 en mujeres, ocupando el 8 al 10% de los tumores pediátricos. ²³

En un estudio realizado en el Grupo de Oncología Pediátrica (POG), la edad media de diagnóstico en 668 niños con el Neuroblastoma, fue de 22 meses de edad. Los casos detectados, tenían la edad de 1 año en el 36%; el 79% 4 años y a los 10 años, se había diagnosticado el 97% de los casos. ²⁴

La incidencia aumenta en naciones industrializadas; se detectaron factores predisponentes (exposición prenatal a hidantoína, fenobarbital, alcohol, diuréticos y campos electromagnéticos), los cuales aún no son concluyentes, así como la exposición a infecciones virales por Varicela y Herpes Zoster ^{23, 24}

En 1963 Beckwith and Perrin, reportaron nódulos neuroblásticos microscópicos (El Neuroblastoma Insitu) que se detectaron en infantes menores de 3 meses de edad y murieron por otras causas. Posteriormente, se observaron en fetos de 17 a 20 semanas en glándulas suprarrenales. Se ignora si la hipótesis de la "Selección neuroblástica de los neoplasmas", presenta regresión espontánea, o corresponde a un estadio normal de la glándula suprarrenal.^{23, 24, 25}

ASPECTOS HISTORICOS

- Willis y Virchow (1863-1867) Propusieron la existencia "neuroma gangliocellulare".
- Loretz (1870). Describió un tumor celular en una mujer de 35 años, el ganglio torácico.
- Merchand (1891). Refiere semejanza al tumor, con el desarrollo del ganglio simpático
- Ribbert (1904). Menciona la existencia del Glioma.
- Wiessel (1905). Reconoce rosetas celulares del tumor, similares a una médula adrenal embriogénica y ganglios simpáticos.
- Wright (1910). Describe grupos de tumores (particularmente adrenal), refiriéndolo como neurocitoma
- Landau (1912). Desglosa el grado de malignidad (diversidad, extensión y diferenciación.
- Wahl (1914). Sugiere secuencia y diferenciación de los neuroblastomas
- Herxheimer's (1914). Refiere la histiogénesis de los ganglioneuromas, neuroblastomas y tumores cromafines.
- Roberson (1915) Introduce el término "Ganglioneuroblastoma".
- Cushing y Wolbach (1927). Describe el Neuroblastoma paravertebral.
- Bulbring (1928) y Rincherd (1936). Confirman lo referido por Herxheimer's.
- Murray y Stout (1947). Describe la formación de procesos neuríticos en tejido cultivado de Neuroblastoma, y en 1948 cultivo In Vitro de Ganglioneuroma.²⁵

PATOGENESIS

El Neuroblastoma, presenta regresiones espontáneas en alta frecuencia; se infieren como posibles causas a una reacción inmunitaria al tumor y una reacción contra algunos factores

de crecimiento normales no bien definidos; así como respuesta al tratamiento

Se sabe que se produce un foco neuroblasto inmaduro o "In Situ", que desaparece o madura a ganglioneuroma ²⁴

LA HISTIOGENESIS DEL TUMOR NEUROBLASTICO PERIFERICO.

Se deriva de células neuroectodérmicas de la cresta neural. En la tercera semana, se fusiona la cresta neural, separándose el tubo neural, ganglios espinales y células mesoectodérmicas, que migran ventralmente dispersándose en el cuerpo, dando origen a diferentes células y tejidos

CELULAS:

1. Células neuronales y ganglio sensorial (trigémino V, facial VII, superior IX, vago X y dorsal espinal).
2. Células neuronal y ganglio autonómico
3. Células y vainas de Schwann.
4. Células satélites y gliales del núcleo geniculado (VII), acústico (VIII) , Petrosa (XI), y ganglio nodoso (X)
5. Células satélites y gliales de ganglios dorsales y autonómicos.
6. Melanocitos de la dermis, epidermis, vísceras, iris.
7. Células de la médula adrenal y otros paraganglios adrenérgicos

TEJIDOS:

1. Hueso cartílago facial y esqueleto visceral
2. Dermis en cara y cuello ventral.
3. Tejido conectivo, glándulas faríngeas, bucal, glándula salival, tiroides, paratiroides y timo
4. Tejido conectivo, muscular, largas arterias derivadas del arco aórtico. ²⁵

LA PATOGENESIS MOLECULAR Y CELULAR

Se encontró que participan receptores celulares en la regulación y diferenciación neuronal de la familia de las neurotrofinas, incluyendo una alta afinidad al factor de crecimiento neuronal (NGF), receptores con baja afinidad del factor de crecimiento nervioso trKa (LNGFR), factores derivados de neurotrofinas del cerebro (BDNF), Neurotrofin 3 (NI-3), Neurotrofin 4/5 (NI-4), Receptor 3 del gen tirosina kinasa (TRKs); pero su participación, aún es incierta en la historia natural tumoral.^{23, 24, 26}

Los Neuropeptidos como el Chromogranin A (proteína ácida identificada en células de la médula adrenal) y el Neuropeptido Y (proteína neurosecretora regulada en el sistema nervioso), ambas con gránulos neurosecretores en tejidos y tumores, las cuales tienen sensibilidad y especificidad como marcador, en respuesta al tratamiento en el Neuroblastoma. El Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), se incrementa cuando se asocia a un síndrome paraneoplásico.²⁴

GENETICA

Presenta predisposición genética autosómica dominante Knudson y Strong, estiman que el 22%, es resultado de una mutación germinal. En un 80% de los neuroblastomas estudiados, existen anomalías citogenéticas.

1 ALTERACIONES CROMOSOMICAS

Cromosoma 1 con deleciones, reordenaciones con pérdida de material estructural en su brazo corto (1p), pérdida de secuencia de DNA banda P32, cromosomas adicionales enteros y segmentos del brazo largo (1q); éste último, junto con otros cromosomas (estracromosomas o isocromosomas), se han encontrado en otros tumores. La pérdida de material genético se cree que existen genes supresores en donde su pérdida, haría posible el desarrollo de un tumor.^{24, 26, 7}

2. EL HSRS (HOMOGENOUSLY STAINING REGION)

Es un segmento largo de cualquier banda de un cariotipo; son genes celulares amplificados.

Los DMS (double minutes), son cuerpos cromáticos sin centrómero y apareados, que se producen al romperse los HSRS, ambos, son un mismo fenómeno biológico que amplifica el Oncogen N myc.^{3, 7, 26}

El proto-Oncogen N-myc, es uno de los que controlan el crecimiento celular; se encuentra en forma de copia única en el brazo corto del cromosoma 2 (banda 2p23); junto con el RNA, son una constante biológica en el tumor, que se mantiene desde el diagnóstico y durante la progresión tumoral. Se asocia con las formas más avanzadas del tumor en un 30 al 40%, lo cual parece indicar que este Oncogen, confiere propiedades de crecimiento a la célula huésped.^{3, 7, 26}

El DNA, es un análisis citométrico; se observó que se relaciona con el pronóstico de acuerdo a su contenido, siendo mayor de 1, se asocia a peor respuesta a la quimioterapia.

En un estudio realizado según el índice de DNA y la ploidia de la célula tumoral, se encontró que los que presentaban pseudodiploidia, se asocian con tumores más avanzados y de peor pronóstico.^{3, 7}

Se ha encontrado que una segregación anormal de cromosomas en mitosis que lleva a una aneuploidea con muerte celular o cese progresivo de la división celular, presenta regresión tumoral en Estadio IV S, con maduración a Ganglioneuroma.

Una acumulación adicional de cambios genéticos en células diploides, aumenta su potencial de crecimiento, dando un tumor Estadio III o Estadio IV, incrementando si se agrega cromosoma extra, HSRS o dms.^{1, 24, 25, 26}

PATOLOGIA

La embriogénesis del Neuroblastoma, ganglios simpáticos, médula adrenal y células primitivas de la cresta neural, transformación neoplásica y aberraciones en su diferente divergencia da como resultado, la variedad del tumor.²⁵

CELULAS PRIMITIVAS DE LA CRESTA NEURAL



NEUROBLASTOS

EN GANGLIOS SIMPATICOS



EN MEDULA ADRENAL

NORMAL

TRANSFORMACION NEOPLASICA

NORMAL

DIFERENCIACION



DIFERENCIACION



FEOCROMOCITOMA

DIFERENCIACION

DETENCION

INCOMPLETA

COMPLETA

ABERRANTE



CELULAS GANGLION
PROCESOS
NEURITICOS
CELULAS SCHWANN
CROMAFINES Y
NO CROMAFINES

NEUROBLASTOMA
INDEFERENCIADO

NEUROBLASTOMA
INDIFERENCIADO;
N. DIFERENCIADO;
GANGLIONEUROMA

FEOCROMOCITOMA
PARAGANGLIOMA

UNIDIRECCIONAL

MULTIDIRECCIONAL



SCHWANNOMA
NEUROFIBROMA

GANGLIONEUROMA

TUMOR DE CUBIERTA DE NERVIO PERIFERICO MALIGNO

COMPOSICION DEL TUMOR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Neuroblastoma, es un tumor que pertenece al grupo de "células azules pequeñas y redondas" que incluye al Sarcoma de Ewing's, Linfoma No Hodgkin, Tumor neuroectodérmico primitivo, Neuroepiteliomas, Rabdomiosarcoma y Leucemia Aguda Linfoblástica, con los que se hará diagnóstico diferencial.^{24, 25, 26}

CLASIFICACION NOMENCLATURA Y CRITERIOS DEL TUMOR NEUROBLASTICO

NEUROBLASTOMA: Presenta subtipos.

1. *Neuroma Indiferenciado.*

Los neurofilamentos son virtualmente ausentes o mínimos. Por inmunoperoxidasa, se encuentra enolasa específica neuronal (NSE). Por microscopía electrónica, presenta gránulos secretorios en el citoplasma y procesos neuríticos; se encuentran catecolaminas urinarias. Presentan nidos celulares separados por haces fibrilares. Es posible encontrar necrosis, hemorragia o calcificaciones.

2. *Neuroblastoma con pobre diferenciación.*

El 5% de las células tumorales, tienen tendencia a diferenciación gangliocítica; hay variabilidad de los neurofilamentos y se presentan rosetas.

3. *Neuroblastoma Diferenciado.*

En el 5% del tumor, los neuroblastomas tienen tendencia a la diferenciación tumoral con vesículas en el núcleo, citoplasma y proceso citoplasmáticos, con eosinofilia. Su composición típica, es una célula pequeña, uniforme, núcleo hiper cromático y escaso citoplasma.^{11, 25}

Ganglioneuroblastoma

El componente predominante (50% masa tumoral), contiene generalmente, 5% de monocélulas ganglionares multinucleadas con atipia celular y células ganglionares (células Schwann). Se subdivide en subtipos

1 *Ganglioneuroblastoma Nodular.*

Son nódulos encapsulados, embebidos en estroma ganglioneuromatoso. Ocupan el 50% del tumor.

2. *Ganglioneuroblastoma Intermedio.*

Tiene componente ganglioneuromatoso con neurofilamentos y neuroblastos no encapsulados. Se debe diferenciar de células ganglionares.

3 *Ganglioneuroblastoma Borderline.*

Tiene diferenciación moderada de neuroblastos y neurofilamentos. Pueden diferenciarse y formar rosetas o permanecer como células cromafines inmaduras y a su vez, diferenciarse a Ganglioneuroma o Feocromocitoma.

Ganglioneroma

Se compone de elementos maduros, incluye células ganglionares, células de Schwann y tejido fibroso ^{11,25}

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE SHIMADA Y DE JOSHI

Es un estudio prospectivo, el cual es válido como factor pronóstico.

1. Shimada tomó tres factores para su evaluación.

a) Estroma bajo.

Crecimiento difuso, células neuroblásticas irregulares, separado por un delgado tejido fibrovascular.

b) Estroma rico

Clásico crecimiento extenso, células de Schwann y elementos de soporte

2 Factores histológicos de acuerdo al grado de diferenciación, morfología del núcleo y células neuroblásticas.

a) Grado de diferenciación: Agrandamiento nuclear, eosinofilia, citoplasmática

b) Morfología nuclear: Índice de Mitosis y Kariorrexis (MKI)

Bajo: Menor de 100/5000 células

Intermedio: de 100 a 200/5000 células

Alto: Más de 200/500 células

3. Subgrupos de rico estroma de acuerdo a su grado, distribución microscópica y elementos inmaduros neuroblásticos

La clasificación de Joshi, se realizó en un estudio retrospectivo, con una perspectiva favorable de predicción independientemente de la edad y el sexo

	CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS POR EDAD
PRONOSTICO FAVORABLE SHIMADA	Rico estroma en toda edad con patrón nodular Pobre estroma, edad a 5/5, diferenciado MKI menor 100 Pobre estroma, edad 1 a 1.5 y MKI menor de 200.
JOSHI	Grado I (baja mitosis), a cualquier edad, presenta calcificaciones Grado 2 (cualquier medición mitosis baja), con calcificaciones, mitosis $\pm 10^\circ$
NO FAVORABLE SHIMADA	Rico estroma a cualquier edad con patrón nodular Estroma pobre, edad mayor 5 y Estroma pobre, edad 1 5/5 e indiferenciado Estroma pobre, edad menor de 1.5 y MKI mayor de 200.
JOSHI	Grado 2, edad 1, presenta calcificaciones Mitosis baja en uno y otro Grado 3. En toda edad, no presenta calcificaciones Mitosis baja
10, 23, 24, 25, 26	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADIAJE

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

13-a

SISTEMA DE EVANS (1971) (S)	ESTADIAJE SICRH	ESTADIAJE DEL POG (19) (Grupo oncología pediátrica)	ESTADIAJE ISSN (S.E. Internacional Neuroblastoma)
<p>ESTADIO I Tumor limitado al órgano o estructura de origen.</p>	<p>ESTADIO I Tumor localizado sin invasión local Resección quirúrgica completa</p>	<p>ESTADIO A Resección quirúrgica completa del tumor primario. Márgenes histológicamente positivos o negativos, adenopatías regionales y biopsias hepáticas negativas</p>	<p>ESTADIO I Tumor localizado limitado al área de origen. Resección quirúrgica completa con o sin enfermedad microscópica residual. Ganglios linfáticos ipsilaterales y contralaterales negativos</p>
<p>ESTADIO II Tumor que se extiende más allá del órgano de origen, pero no cruza la línea media. Los ganglios linfáticos ipsilaterales al tumor pueden estar afectados.</p>	<p>ESTADIO II A Tumor localizado. Enfermedad residual microscópica tras la resección quirúrgica.</p>	<p>ESTADIO B Resección quirúrgica incompleta del tumor primario. Adenopatías regionales e hígado sin infiltración tumoral</p>	<p>ESTADIO II A Tumor unilateral. Resección quirúrgica incompleta. Ganglios linfáticos ipsilaterales y contralaterales negativos.</p>
<p>ESTADIO III Tumor que se extiende en continuidad más allá de la línea media. Los ganglios linfáticos regionales pueden estar afectados bilateralmente</p>	<p>ESTADIO II B Tumor localizado. Resección quirúrgica parcial</p>	<p>ESTADIO C Resección quirúrgica completa o incompleta del tumor primario. Adenopatías regionales con infiltración tumoral. Hígado sin infiltración tumoral</p>	<p>ESTADIO II B Tumor unilateral. Resección quirúrgica completa o incompleta. Ganglios ipsilaterales positivos y contralaterales negativos microscópicamente.</p>
<p>ESTADIO IV Enfermedad diseminada que afecta a huesos, órganos parenquimatosos, tejidos blandos, ganglios linfáticos o médula ósea.</p>	<p>ESTADIO III A Diseminación regional o sistémica del tumor (metástasis hepáticas, adenopatías o cutáneas con o sin afectación de la M.O.)</p>	<p>ESTADIO D Tumor diseminado más allá de los ganglios linfáticos regionales</p>	<p>ESTADIO III Tumor infiltrante que cruza la línea media, con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales. Tumor unilateral con afectación de ganglios linfáticos contralaterales. Tumor de la línea media con afectación bilateral de ganglios linfáticos.</p>
<p>ESTADIO IV-S Enfermos en Estadio I ó II, pero con metástasis a una o más de las siguientes localizaciones: hígado, piel, médula ósea. Edad: menor de un año</p>	<p>ESTADIO III B Idem., con afectación ósea única y localizada sin infiltración medular.</p> <p>ESTADIO III C Tumor generalizado a nivel óseo o ambos</p> <p>ESTADIO III A (N) Diseminación exclusiva a ganglios linfáticos</p>	<p>ESTADIO DS Infantes menores de 1 año con Estadio IV-S.</p>	<p>ESTADIO IV Diseminación del tumor a ganglios linfáticos distales, hueso, médula ósea, hígado u otros órganos, única o conjuntamente.</p> <p>ESTADIO IV-S Tumor 1º en E I ó II, con diseminación: hígado, M.O, única o conjuntamente.</p>

MARCADORES BIOLÓGICOS

La medición de las catecolaminas en orina, es útil para el diagnóstico de Neuroblastoma, así como su seguimiento.

La técnica tiene una sensibilidad del 90 al 95%. Se encuentran elevadas la Dopamina, Noradrenalina y Normetanefrina, por lo que se determinan sus catabolitos; el Ácido Homovanílico (HVA), el Ácido Vanililmandélico (VMA) y Vanil-Láctico (VLA).

La técnica es con la cromatografía sobre papel de la recolección de la orina de 24 horas. Puede haber errores por la recolección, toma de medicamentos o alimentos (plátano, nuez, chocolate y vainilla), que pudiesen dar falsas positivas.

Otro estudio de selección, detecta ("screening") por inmunoensayo enzimático utiliza anticuerpos monoclonales, uno para VLA; y otro, para HVA. Junto con el método de Cromatografía de gases y espectrografía de masa, son exactos y sensibles.

Las catecolaminas producidas por el tumor, pueden ser captadas con Metayodobencil-Guanidina (MIBG), marcado con un isótopo radiactivo. En un estudio de 1984 a 1989, se utilizó como marcador en pacientes con tumor refractario o con metástasis posterior al tratamiento con quimioterapia, cirugía o trasplante de médula ósea, nos informaba si había remisión del tumor.⁴

La relación HVA:VMA con un cociente mayor a 1, es de mal pronóstico en pacientes con tumor diseminado.⁸

La I. Cistationina en orina no es normal; si se presenta, se asocia con mal pronóstico.

La Ferritina en suero, se ha observado que se eleva en Estadio III y IV, en su forma glucosilada; no se ha encontrado en Estadios I y II. Se produce en células In Vitro del Neuroblastoma. Las cargas de hierro por transfusión, no incrementan tanto como en la

actividad tumoral en niños con Neuroblastoma, en donde se encuentra elevada (>142 ng/ml).⁴

Entre los marcadores de superficie celular se encuentran: Gangliósido GD2, que tiene una concentración elevada en la superficie de las células del Neuroblastoma, siendo detectados en el suero de los enfermos, según el grado de maduración del tumor. El GD2 es la diana de un anticuerpo monoclonal que se desarrolló para detectar el tumor. Existen otros como HNK (Ieu 7), HSAN 1.2, KP-NAC8, UJ127 11, adhesión celular molecular neural (NCAM, UJ13A), UJ167 11, aglutinación de lecitina de cacahuete (PNA)²⁵

Entre los marcadores neurales se encuentran:

Enolasa específica neuronal (NSE), que es una enzima glicolítica que cataliza el paso de 2-fosfoglicerato o fosfoenolpiruvato. Un valor mayor a (100 ng/ml), se asocia a mal pronóstico; se detecta en estadios avanzados del tumor, otros tumores de origen neuroectodérmico y cáncer de pulmón de células pequeñas. Otros son Neurofilamentos triplet proteínas 200, 160, 68 KD (NF), Microtúbulos asociados a proteínas 1 y 2 (MAP 1, MAP 2), B tubulina (TU27, IUJ1), T protein, Dopamina-B-hidroxilasa, Mab 5^a7, NB84, pheripherin.

Marcadores neuroendócrinos:

Se encuentran Cromogrfafin, Sinaptofision, Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), Proteína Gen Productora (PGP).^{9,5}

Los marcadores de soporte celular son: las S-100 proteínas (células de Schwann), Proteína Ácida Glial Fibrilar (8MBP).

La inmunohistoquímica, es importante para distinguir los tipos de tumor del Neuroblastoma, utilizando la variedad neural, neuroendócrino, células de soporte, filamentos intermedios y antígenos marcadores de superficie.^{3,4,14,23,24,25,26}

En sangre periférica es positivo identificar 2 células tumorales (neuroblastos) por 100,000 células mononucleares normales. Su ausencia posterior al tratamiento con terapia, se asocia a una respuesta clínica positiva ⁶

CUADRO CLINICO

Los síntomas son inespecíficos debido a la variabilidad de su localización y diseminación, siendo frecuentemente secundarios a trastornos metabólicos asociados al tumor ²³

La localización primaria más frecuente, es el abdomen en un 65%, ya sea glándula suprarrenal (40%), ganglio paraespinal (25%), cadena paraespinal torácica (15%), cuello (5%) y pelvis (5%); los ganglios linfáticos regionales metastatizan en un 35%, sin localización aparente del tumor ^{23, 24, 25, 26}

Las masas abdominales son firmes, irregulares y no dolorosas, siendo el primer signo del tumor. Las masas pélvicas, se originan en el órgano de Suckerkandl, siendo palpable con síntomas de compresión urinaria o intestinal. Si afecta el hígado, puede presentar compromiso respiratorio secundario, por compresión.

Las masas retroperitoneales y pélvicas grandes, pueden presentar compresión vascular con edema de extremidades; si se compromete la vascularidad renal, puede presentarse hipertensión arterial sistémica, no siendo secundaria a elevación de catecolaminas. ²⁴

Un Ganglioneuroblastoma abdominal, puede presentar síndrome diarreico crónico refractario por VIP, que puede desaparecer al extirpar el tumor

Los de localización torácica, cursan con insuficiencia respiratoria, se detecta por rayos X de tórax u otros medios diagnósticos.

Las masas cervicales, se confunden con cuadros infecciosos. El Neuroblastoma cérvico-torácico, se presenta con Síndrome de Horner

El Neuroblastoma diseminado, presenta síntomas inespecíficos como: fiebre, malestar general, pérdida de peso, dolores generalizados, afección vertebral como lumbalgia y dorsalgia

Afectación del esfenoideas y tejido retro-ocular, se manifiesta con equimosis, edema periorbitario y proptosis.

La extensión del tumor paravertebral al interior del conducto raquídeo, puede presentar compresión de la médula espinal.

Los nódulos subcutáneos y cutáneos, se encuentran en lactantes, son indoloros, azules, móviles en número variable, que a la compresión, liberan catecolaminas que producen hipertensión arterial sistémica y/o hemorragia cerebral que puede llevar a la muerte ^{23, 24, 25, 26}

El Neuroblastoma olfatorio (Estesioneuroblastoma), se encuentra en el epitelio olfatorio de la cavidad nasal. Se describió por Berger y Luc (1924), es un tumor raro, que se detecta en forma avanzada. En un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, se analizaron 10 pacientes con una edad de 22 a 74 años, presentando mayor sensibilidad a quimioterapia, basado en platino e incrementando la sobrevida. ¹⁷

La frecuencia del sitio primario, así como el patrón y diseminación metastásica, está en función de la edad.

Síndromes asociados al Neuroblastoma como son:

SÍNDROME DE PEPPER: Compresión sólida en el hígado, con diseminación metastásica que presenta dificultad respiratoria.

SÍNDROME DE HORNER S: Ptosis unilateral, miosis, anhidrosis, en ojos, asociado a tumor primario torácico. Algunos síntomas no desaparecen al ser removido el tumor.

SÍNDROME HUTCHISON'S: Que se mueven con irritabilidad y dificultad en niños pequeños y se asocia con metástasis a médula espinal

OPSOMIOCLONUS: Movimientos mioclónicos, movimientos oculares rápidos, ataxia cerebelosa y troncal aguda. Su respuesta al tratamiento es favorable; en un 70 al 80%, presentan secuelas neurológicas, severas recaídas, ataxia, retraso mental, labilidad emocional y déficit extrapiramidal

SÍNDROME KERNER MORRISON: Síndrome de diarrea crónica intratable con péptido vasoactivo intestinal elevado; desaparecen los síntomas al extirpar el tumor

"RACON EYES" u "OJOS DE MAPACHE": Hemorragia periorbitaria secundaria a tumor metastásico.^{23, 25}

DIAGNOSTICO

La historia clínica y la exploración física detallada, orientan al diagnóstico. Para confirmar el diagnóstico, se realiza evidencia histológica que demuestra origen neural y su diferenciación por microscopía de luz, electromicroscopía, inmunohistoquímica, alteraciones en las catecolaminas urinarias y anomalías en el cariotipo. En los estudios iniciales como biometría hemática, ésta, puede ser normal o presentar anemia hipocrómica normocrómica (por invasión tumoral de médula ósea), o microcítica (por hemorragia intratumoral). Velocidad de sedimentación elevada, enzimas hepáticas elevadas o los marcadores biológicos ya referidos.

Estudios radiológicos: depende de la localización del tumor

Gamagrafía con Tecnecio 99: demuestra metástasis y tumor primario

Tomografía Axial Computarizada: delimita extensión tumoral

Biopsia y aspirado de médula ósea: invasión medular

Gamagrafía con 1-131 MIBG, es un análogo radiactivo de la guanetidina, sustancia que es captada por las vesículas secretoras adrenérgicas por su estructura similar a la norepinefrina. Se utiliza en la detección del tumor primario y metástasis, con una especificidad del 95-4%.

EXPLORACION QUIRURGICA:

El Sistema de Estadificación Internacional del Neuroblastoma (INSS), recomienda los siguientes estudios mínimos para determinar la extensión de la enfermedad.

TUMOR PRIMARIO: Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética nuclear, Gamagrafía 1-131 MIBG

METASTASIS: Biopsia y aspirado de médula ósea, serie metastásica Gamagrafía ósea con tecnecio 99. En abdomen: Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética Nuclear, Rayos X y tórax.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay confusión con otros tumores que no producen catecolaminas en un 5 al 10%. Pacientes que presentan enfermedades diseminadas: Infecciones sistémicas y enfermedades inflamatorias como: Osteomielitis, Artritis Reumatoide; enfermedades neurológicas como: Opsomioclonus o síndrome ataxia, telanquectasia. Calcificaciones de la glándula adrenal y/o hemorragia adrenal. ^{23, 24, 25, 26}

PRONOSTICO

Los resultados terapéuticos en cualquiera de los sistemas, muestran un descenso de la supervivencia a medida que aumenta el Estadio, excepto en el Estadio IV S de Evans

- 1 Pronóstico excelente: Enfermedad localizada con resección quirúrgica total del tumor
- 2 Buen pronóstico: Tumor unilateral con enfermedad residual mínima (microscópica o presencia de ganglios adheridos o vecinos al tumor, pero resecaos completamente)

Aquí presenta mayor utilidad la clasificación internacional (ISSN). En Estadio III, según se valore la presencia de adenopatías tumorales regionales o tumor residual mayor de 5 al 10% del tumor inicial. Y si presenta infiltraciones metastásicas es de peor pronóstico

Edad: Presentan mejor pronóstico los lactantes a menor edad

Localización primaria: Los tumores cervicales mediastinales y pélvicos, tienen mejor pronóstico que los abdominales.²⁶

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- **Remisión completa (CR):** Ausencia de tumor primario y metástasis, catecolaminas normales
- **Remisión parcial buena (VGPR):** Reducción del 90 al 100% del tumor primario, ausencia de metástasis; excepto óseas, que pueden persistir; pero habiendo mejorado
- **Remisión parcial (PR):** Reducción del tumor primario del 50 al 90%, puede haber como máximo, una extensión de médula ósea afectada¹⁴
- **Remisión mixta (MR):** Reducción del tumor y metástasis mayor del 50% y un posible incremento de una lesión preexistente, menor del 25%

- **No respuesta (NR):** No aparecen nuevas lesiones; pero la reducción del tumor es menor de 50%, las lesiones preexistentes pueden incrementarse mayor del 25% y/o médula ósea es positiva.¹²

TRATAMIENTO

Se refiere a que el 60 al 80% de los pacientes con Neuroblastoma, se encuentran en Estadio III y IV al momento del diagnóstico; y de un 20 al 40% de los pacientes, en Estadio I y II o IV S²⁵

Los tratamientos empleados en el manejo del Neuroblastoma son: la quimioterapia, cirugía y radioterapia. Los métodos a emplear se inician de acuerdo a la historia natural de cada caso, en forma individual, considerando el Estadio, edad y características biológicas^{23, 24, 25, 27}

CIRUGIA

Puede tener finalidad diagnóstica y/o terapéutica, ya sea paliativa o curativa

Cirugía Diagnóstica: Se realiza la biopsia cuando el diagnóstico no se pueda realizar por métodos incruentos (MIBG más catecolaminas), o la evaluación de la extensión tumoral (biopsia de adenopatías peritumorales, paratumorales, biopsia hepática, punción del tumor), la cual se recomienda realizar a cielo abierto.

Cirugía Terapéutica: Extirpación total del tumor (tumor localizado Evans I y II) y además de reseca el tumor, se realiza estadiaje quirúrgico del caso.

Cirugía Paliativa: La Laminectomía descompresiva en tumores de reloj de arena que se infiltra por los agujeros de conjunción paravertebrales. En Estadio IV S cuando presenta compromiso respiratorio por compresión torácica de una hepatomegalia. Ambas indicaciones se encuentran en entredicho, ya que el tumor puede reducir con quimioterapia.

Cirugía Curativa: Se realiza en tumor localizado. En Estadios avanzados se recomienda sea radical, sin comprometer órganos o estructuras fundamentales para la vida del paciente. Actualmente, la cirugía se centra en evaluar si existe tumor residual tras la quimioterapia y si existe, extirparlo.

Las complicaciones postoperatorias en general, es baja. Las más frecuentes son hemorragia, hipertensión durante la intervención, oclusión intestinal secundaria a vólvulos o adherencias postoperatorias en el caso de tumores abdominales.^{26,27}

QUIMIOTERAPIA

Es el tratamiento de elección debido a que la mayor parte de los Neuroblastomas, se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad en las que la cirugía no es curativa.²⁶

El empleo de quimioterapia preoperatoria en Neuroblastoma avanzado, aumenta el 30% de resectabilidad del tumor, aunque no influye en la biología, ni en la supervivencia media.²⁶

Para el inicio de quimioterapia, se sugiere la colocación de un catéter endovenoso permanente para facilitar su administración y hacerlo más tolerable.

En 1970 a 1973, se manejó con vincristina (15 mg/m²/día 1-5), doxorubicina (40 mg/m²-mostaza nitrogenada (6 mg/m²/día). En 1973-1977 se agrega imidazole carbomaxide 250mg/m²/día 1-5), en 1977-1980, en un estudio realizado, se alternó ciclofosfamida oral con intravenosa, vincristina y algunos pacientes recibieron mostaza nitrogenada. El tratamiento continuó por 2 años. La quimioterapia se combinó con 6 drogas, siendo el tratamiento cada 3 a 6 semanas. Las complicaciones fueron mielosupresión con neutropenia en el 20%; con doxorubicina, presentaron insuficiencia cardíaca congestiva e hipomagnesemia.

La Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (GPOH), observó que incrementaron la sobrevida a un 90% a 6 años, identificando los factores de riesgo al

momento del diagnóstico (deshidrogenasa láctica elevada, edad menor de 9 meses, tumor primario no resecable), para el inicio de manejo ²⁷

La introducción del cisplatino (CDDP) y epipodolilotoxina incrementaron la sobrevida. Se realizó un estudio con dosis altas de Cisplatino ($200\text{mg}/\text{m}^2$) más Estopósido (VP-16- $50\text{mg}/\text{m}^2$) y se observó que la toxicidad renal presentaba alteraciones electrolíticas (calcio y magnesio). Uno de los pacientes presentó falla renal con hipovolemia y septicemia. Otras de las complicaciones fueron el déficit audiológico; mielosupresión con neutropenia menor $0.5 \times 10^9/\text{l}$, en un rango de 14 a 16 días, posterior a la quimioterapia; 8 pacientes requirieron transfusión plaquetaria por 1-2 días, por presentar melena, hematemesis con severa trombocitopenia con enterocolitis y septicemia. Con el Estopósido (VP-16), presentó disfunción hepática, mucositis e hipertensión. Este estudio fue realizado en 700 pacientes.

El tratamiento en Estadio II y III con Ciclofosfamida ($600\text{mg}/\text{m}^2$), Doxorubicina ($240\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$), y Vincristina ($1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$) cada 28 días por 2 meses, radioterapia x 12 ciclos al final de DTIC. Posteriormente, se realizó seguimiento con: examen físico cada mes por 1 año, cada 3 meses en el segundo año.

Aspirado de médula ósea los meses 3, 6, 12, 18 y 24. Catecolaminas urinarias cada 3 meses. Se encontró una sobrevida a 4 años. Presentaron toxicidad con depresión hematológica 12%; 15% con neumonía viral, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico urémico.

En un estudio realizado en una mujer de 22 años, grávida de 24 semanas de gestación, G:IV, P:II, A:0, que refería edema masivo en miembros inferiores, se detectó un Neuroblastoma grande retroperitoneal, con adenopatías y disfunción de riñón derecho con hidronefrosis. Se inició quimioterapia con 28 ciclos de Cisplatino ($100\text{mg}/\text{m}^2$), Estopósido ($100\text{mg}/\text{m}^2$), con efectos colaterales como náuseas, vómitos, siendo controlados. A las 35 semanas de gestación, se observó detención del crecimiento fetal; por lo que el feto es obtenido por vía abdominal, presentando prematuridad, neutropenia neonatal sin complicaciones y egresándose

a los 20 días de vida. La madre presentó progresión de la enfermedad, siendo referida para trasplante de médula ósea.²⁹

La quimioterapia, es el tratamiento de elección en el momento del diagnóstico; el empleo de diversas drogas incluyen: Ciclofosfamida ($600\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$), Vincristina ($1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$), Cisplatino ($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$), VM 26 ($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$), más Adriamicina ($40\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$).

Se ha asociado quimioresistencia en Neuroblastoma diseminado y metástasis con alteraciones genéticas, entre las que se encuentran el contenido de DNA, amplificación del Nnyc y delección 1p, debido a que aparece por apoptosis, un mecanismo de detoxificación y se eleva la quimioresistencia por PGY1 (anteriormente MDR1) y GSI3 (glutathione-S-transferases).²⁸

Altas dosis de quimioterapia son manejadas en EIV y trasplante de médula ósea, siendo su papel una terapia de consolidación, una vez que se ha conseguido la remisión completa que existe, o enfermedad residual mínima.^{26,27}

El ácido retinoico es considerado una alternativa en el tratamiento del Neuroblastoma diseminado y resistente, induciendo diferenciación celular y proliferación in vitro. El posible mecanismo es por la acción de la vía hetero y homodimero por el receptor ácido retinoico nuclear (RARs), y receptor X retinoide (RXRs).³³

RADIOTERAPIA

- a) La radioterapia se utiliza con fines paliativos para el tratamiento del dolor por metástasis óseas. (dosis 2-20 Gy).
- b) La radioterapia corporal total en trasplante autólogo de médula ósea (dosis 9 a 12 Gy en 3-5 días)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- c) Radioterapia secuencial de hemicuerpo de forma única o fraccionada en 4 sesiones, administrada a la mitad superior; y posteriormente, la mitad inferior del cuerpo (dosis 7-8 Gy), una vez que el tumor primario y las metástasis están en remisión completa tras la aplicación de la quimioterapia y se complementa con quimioterapia de mantenimiento.

El tratamiento de radioterapia por cGy se da:

- Recién nacido a 18 meses 1500 a 2400 cGy
- 19 a 40 meses 2500 a 3400 cGy
- más de 41 meses 4000 cGy

Las complicaciones son: inmunosupresión, náuseas, vómito, diarrea y alteraciones de las enzimas hepáticas.^{23, 24, 26, 27}

- a) Radioterapia con anticuerpos monoclonales con el 1-131 MIBG que se concentra en los gránulos secretorios de las células cromafines. El nivel de captación de MIBG por el tumor, es factor determinante de la eficacia terapéutica. Los tumores más indiferenciados lo captan mejor. Se ha observado buena respuesta en casos de resistencia a otras terapéuticas; sin embargo, el efecto antiproliferativo y citotóxico, aún es desconocido. Se ha observado toxicidad hematológica y renal con una eliminación retrasada del isótopo, que se asocia por el mismo motivo, a una mayor toxicidad medular.^{26, 27, 32, 33}

También se ha observado que se concentra en la glándula de la tiroides, alterando su función con datos sugestivos de hipotiroidismo primario posterior a la terapia con 131-1-MIBG a 6-12 meses de completar la terapia.^{30, 31}

INMUNOTERAPIA

El empleo del factor estimulante de granulocitos (rh GM-CSF) junto con la quimioterapia, permite intensificar la dosis sin incrementar el riesgo de infección. Se ha utilizado en

Neuroblastoma refractario con dosis elevadas de Cisplatino y VP16.

El uso de Interleukina 2 (IL2) con células LAK (killer) activado, aún está en fase de investigación.^{24, 25, 26}

JUSTIFICACION

Los tumores sólidos representan el 30% de todas las neoplasias en la edad pediátrica de Estados Unidos, ocupando el segundo lugar, después de los tumores cerebrales

Ocupa el 4º lugar de todos los tumores malignos a nivel mundial, siguiendo a la Leucemia, Linfoma y Tumores cerebrales.

En un estudio retrospectivo en el Hospital General de México, en un período de 30 años (1967-1996) en una revisión de 105,000 expedientes clínicos, se encontró un total de 308 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, de los cuales 4.4% lo ocupa el Neuroblastoma en el 7º lugar (cuadro 1)

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la magnitud del problema en un estudio retrospectivo de 30 años en el Hospital General de México, O D , y sus factores asociados en el diagnóstico de Neuroblastoma y su detección en estadios avanzados con repercusiones sistémicas y metastásicas, con un descenso en su sobrevida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Conocer el número de casos diagnosticados bajo el rubro de Neuroblastoma
- 2 Factores predisponentes asociados
- 3 Edad de presentación y sexo
- 4 Sospecha desde el punto de vista clínico
- 5 Métodos de diagnóstico confirmatorio
- 6 Tratamiento establecido
- 7 Pronóstico

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo

Población en estudio

Revisión de expedientes clínicos en el archivo clínico del Servicio de Pediatría del Hospital General de México, O.D., clasificados bajo el rubro de Neuroblastoma, durante el período de 1967 - 1996.

Población de referencia Niños menores de 16 años del Servicio de Pediatría del Hospital General de México, O.D.

Criterios de Inclusión

1. Expedientes clínicos de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D.
2. Diagnóstico de Neuroblastoma
3. Período de 1967 - 1996
4. Pacientes en edad pediátrica de 0 a 16 años

Criterios de exclusión:

1. Que no cubran los puntos señalados.

**HOJA DE COLECCION DE DATOS
(Neuroblastoma)**

NOMBRE: _____ N° EXPEDIENTE: _____

FECHA DE INGRESO AL H.G.M. _____ EDO DE PROCEDENCIA _____

FACTORES PREDISPONENTES:

CUADRO CLINICO

INICIO: _____ SINTOMATOLOGIA _____

LOCALIZACION DEL TUMOR: _____

EXPLORACION FISICA:

DIAGNOSTICO: _____

B.H.: Hb _____ Hto _____ Plaquetas _____ P.F.H. _____

CATECOLAMINAS

MEIASIASIS

VARIEDAD HISTOLOGICA

ESTADIFICACION

TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA _____ CIRUGIA _____ RADIOTERAPIA _____

CONCLUYO TRATAMIENTO _____ VIGILANCIA CONTINUA _____

ABANDONO _____ RECAIDA _____ FALLECIO _____

RESULTADOS

De los 16 casos detectados con el diagnóstico de Neuroblastoma, se encontró que 10 pacientes correspondieron al sexo masculino (62%), y 6 pacientes al sexo femenino (38%), con una relación de 1.6:1.

La edad de presentación del Neuroblastoma fue desde menor de 1 año (3/12) hasta los 10 años, con un predominio en grupos de edad de 1 a 4 años (56.2%); y de 5 a 9 años con (31.2%).

De los 16 casos reportados en un período de 30 años, el primer caso detectado fue en 1974 presentando picos (dos pacientes) cada uno en 1975, 1979, 1990; y último caso reportado en 1995.

En los resultados por Estado, la mayor prevalencia se presentó en el Estado de México (31.2%), seguido por Veracruz (18.7%), Guanajuato y Distrito Federal (12.5%) respectivamente; la más baja con 6.2% cada uno en B.C. Norte, Hidalgo, Quintana Roo, y Michoacán.

El tiempo de evolución entre la aparición del cuadro clínico y al momento del diagnóstico, tuvo una variación de 1 mes a 31 meses, con predominio en los 3 primeros meses.

En cuanto a la localización primaria del tumor, tuvo predominio abdominal 43.7% localizado a hígado 12.5% y óseo 18.7%, seguido de un 6.2% respectivamente, por ganglios, gingivolabial y tórax.

La prevalencia del Neuroblastoma se encontró en la exploración clínica que presentaban sintomatología por tumor un 62.5%; dolor a diversos sitios 62.5%, vómito y fiebre 37.5%, pérdida de peso 12.5%, irritabilidad 6.2% y de acuerdo al sitio primario localizado, se

presentó marcha incapacitante 25%; incontinencia urinaria 18.7%; dificultad respiratoria 12.5%; edema 12.5%, amaurosis derecha, artralgias y crisis convulsivas con un 6.2%.

A la exploración física, el 56.2% con palidez de tegumentos, ataque al estado general, soplo sistólico prurifocal; el 50% adenomegalias en 6 pacientes, de los cuales con predominio cervical 50%, submaxilares inguinales generalizadas con 16.6%, respectivamente; red venosa colateral, mucositis oral un 6.2%.

La localización más frecuente del tumor fue intra abdominal (56.2%) de predominio ganglionar, 5 pacientes; hígado 2 pacientes, suprarrenal derecha 1 paciente, suprarrenal izquierda 1 paciente. A nivel óseo 4 pacientes (25%); 2 a columna vertebral, 1 tibial y otro occipital. 3 casos: 1 a órbita, 1 gingivolabial y otro a nódulo subcutáneo °

De los 16 pacientes con Neuroblastoma, el 62.5% presentaron cierto grado de anemia, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Grado I, un paciente; Grado II cero pacientes Grado III 5 pacientes, Grado IV 4 pacientes, y el 37.5% sin anemia.

Trece pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, de los cuales se estadificaron por biopsia y 3 pacientes con paraclínicos (serie ósea metastásica, tomografía axial computarizada y niveles de catecolaminas). De los 16 pacientes; 1 paciente se diagnosticó Ganglioneuroblastoma (3/12 meses de edad), siendo el 16.2%; 1 paciente en Estadio I (16.2%), Estadio III 4 pacientes (25%), y Estadio IV con 10 pacientes (62.5%).

De los cuales, 10 pacientes se identificaron con invasión extensa a tejido óseo (60%); a cráneo occipital y a la del esfenoides; tibial, columna vertebral y diseminado. El 40% a tejidos blandos, 2 a órbita, 1 a mediastino y antebrazo; y 1 a tórax con hidrotórax.

Los síndromes asociados fueron Hutchison's (18.7%), ojos de mapache (25%), opsomieloclonus (6.2%) y pepper (6.2%)

Entre los pacientes con Neuroblastoma, recibieron quimioterapia el 37.5%; cirugía (6.2%); quimioterapia y radioterapia (43.7%), 12 pacientes con intervención quirúrgica por resección de tumor y biopsia (75%); y 18.7% no recibieron tratamiento, los cuales fueron 2 Estadio III; y 1 Estadio IV, solicitando su alta voluntaria

El seguimiento de los pacientes con Neuroblastoma fue en 5 pacientes con alta voluntaria (31.2%); 7 pacientes (43.7%) abandonaron tratamiento; 3 pacientes (18.7%) fallecieron y 1 paciente al momento (6.2%) se encuentra en vigilancia

DISCUSION

Al realizar un análisis del presente trabajo con lo referido en la bibliografía, la relación de acuerdo al sexo, predomina en hombres con una relación casi similar de 1 2:1 a 1 6:1 en nuestra Institución

La edad media del diagnóstico varía con los casos detectados, de 22 meses a 31 meses en nuestra Institución.

No se detectaron factores predisponentes.

En cuanto al lugar de origen, se observó una distribución de estados circunvecinos al Distrito Federal, siendo algunos referidos del Estado de origen, a excepción de 2 pacientes que se encuentran situados; uno al norte del país; y otro, al sur.

Los síntomas son inespecíficos, debido a la variabilidad de su localización y diseminación del tumor.

La localización primaria más frecuente fue intra abdominal de predominio ganglionar, seguido de hígado y suprarrenales. A nivel óseo, probablemente fue por Neuroblastoma diseminado, ya que presentaban metástasis, las cuales fueron más frecuentes en pre-escolares y escolares

Las masas abdominales se detectaron por su volumen a la exploración, con sintomatología agregada por compresión del tumor a nivel intestinal, urinario, o compromiso respiratorio secundario.

En Estadios avanzados, se encontraron síntomas inespecíficos; ataque al estado general, pérdida de peso, dolores generalizados, afección vertebral como lumbalgia, marcha incapacitante. El diagnóstico a mayor edad, incrementa la presencia de diseminación y

metástasis.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al estadiaje del Sistema Internacional de Neuroblastoma, por la extensión de la enfermedad

El paciente con Ganglioneuroblastoma, presenta primario a nivel de pelvis, compromiso ureteral bilateral e hidronefrosis por compresión del tumor, requirió de nefrectomía izquierda y se manejó con quimioterapia (VCR, CFA), egresándose al momento y desconociéndose su evolución

Estadio I: Un paciente con tumor suprarrenal derecho, encapsulado, con resección del mismo. Actualmente en vigilancia

Estadio III.

Paciente con tumor intraperitoneal adherido a páncreas, colon transverso, duodeno, ileón con resección quirúrgica, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, abandona tratamiento

- a) Tumor gingivolabial con adenomegalias cervicales, sin tratamiento, alta voluntaria.
- b) Región frontal derecha, órbita, previo tratamiento en H La Raza con quimioterapia, abandonando tratamiento Acude a la Unidad con anemia Grado IV, se estabiliza con alta voluntaria y sin tratamiento
- c) Tumor abdominal hipocondrio izquierdo (ganglionar) con resección quirúrgica, presenta complicaciones por absceso, realizando nefrectomía y colostomía por fistula duodenal, se da tratamiento con quimioterapia y radioterapia, abandona tratamiento.

Estadio IV

1. Nódulos en piel con adenopatías cervicales, metástasis ósea: tratamiento con quimioterapia. Alta y abandona tratamiento
2. Masa abdominal retroperitoneal (ganglionar) con metástasis a columna vertebral, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, fallece

- 3 Hígado con metástasis a órbita: tratamiento con quimioterapia y radioterapia, fallece.
- 4 Masa abdominal hepática con metástasis al ala del esfenoides, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, fallece.
5. Diseminación a columna vertebral, tibia izquierda (metáfisis y diáfisis) con infiltración intrarraquídea y medular. Tratamiento con quimioterapia por 5 ciclos (VP16, cisplatino), abandona tratamiento.
- 6 Tórax (líquido pleural) con desplazamiento de mediastino, compromiso vertebral (I4), sin tratamiento, fallece
7. Metástasis ósea a tibia derecha, cráneo, órbita, no se refiere tratamiento y abandona manejo.
- 8 Glándula suprarrenal izquierda, masa mediastinal con metástasis ósea, resección del tumor con infiltración a mesenterio, columna vertebral, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, alta voluntaria
9. Tumores occipitales con infiltración a adenopatías yugulares, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, alta voluntaria.
- 10 Tumor abdominal en epigastrio con adenopatías generalizadas, metástasis óseas, tratamiento con quimioterapia y radioterapia, abandona tratamiento

Los síndrome asociados se encontraron en tumores metastásicos o compresión del tumor

CONCLUSIONES

Del grupo estudiado, su evolución clínica no siempre fue inadvertida, detectándose en Estadios avanzados con descenso en la supervivencia por su diseminación e infiltraciones metastásicas

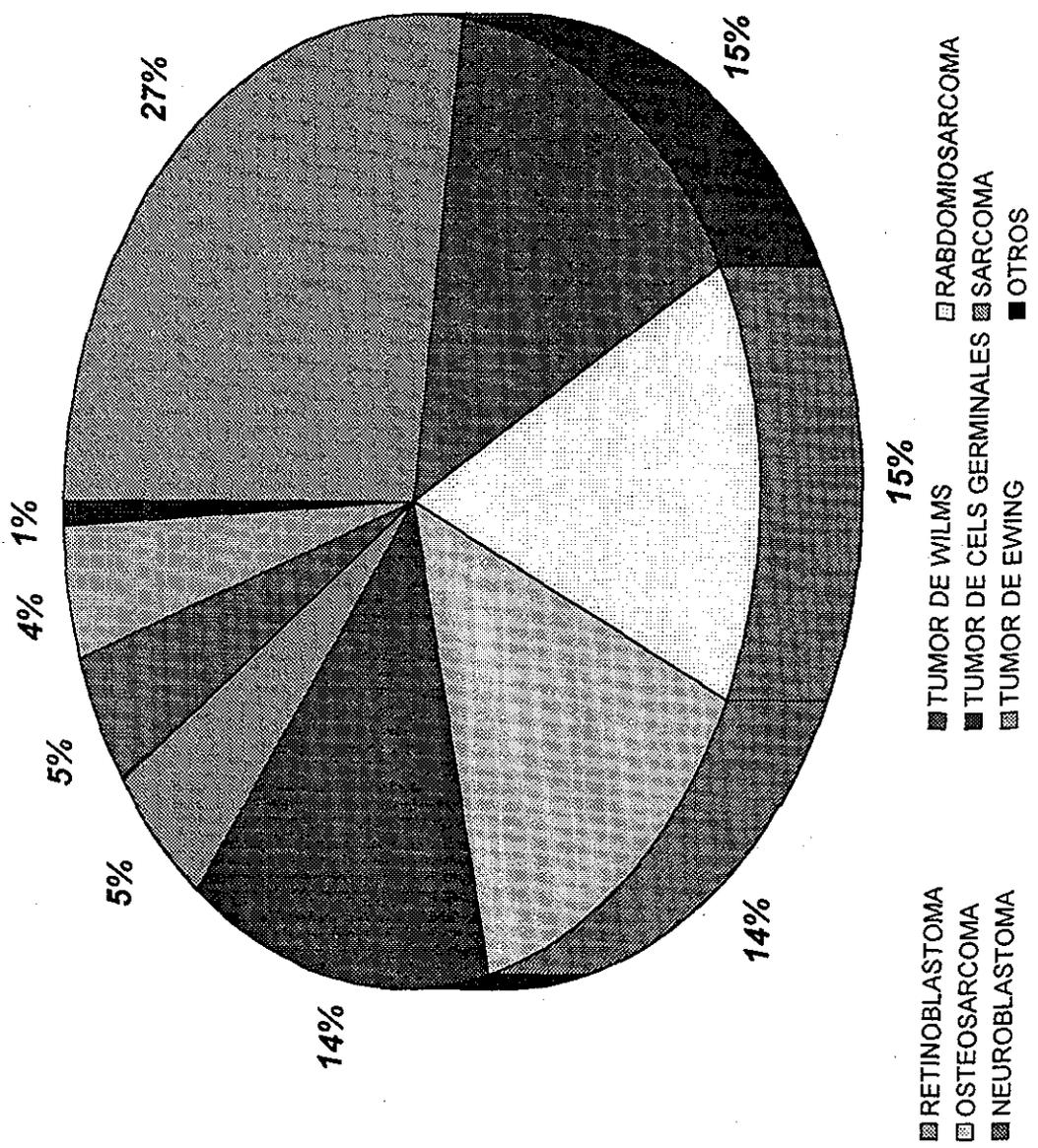
Su diagnóstico se realiza por métodos de laboratorio y gabinete (MIBG más catecolaminas, o evaluación de la extensión tumoral (biopsia).

Los tratamientos empleados dependieron de la edad del paciente, historia natural, Estadio y características biológicas del Neuroblastoma.

Se sabe que hay alteraciones a nivel genético; sin embargo, no se encuentra a nuestro alcance el estudio por escrutinio; por lo que una revisión clínica exhaustiva en la consulta, sigue siendo factor determinante en la sospecha de cualquier tumor sólido, tanto como factor pronóstico, como calidad de vida del paciente pediátrico.

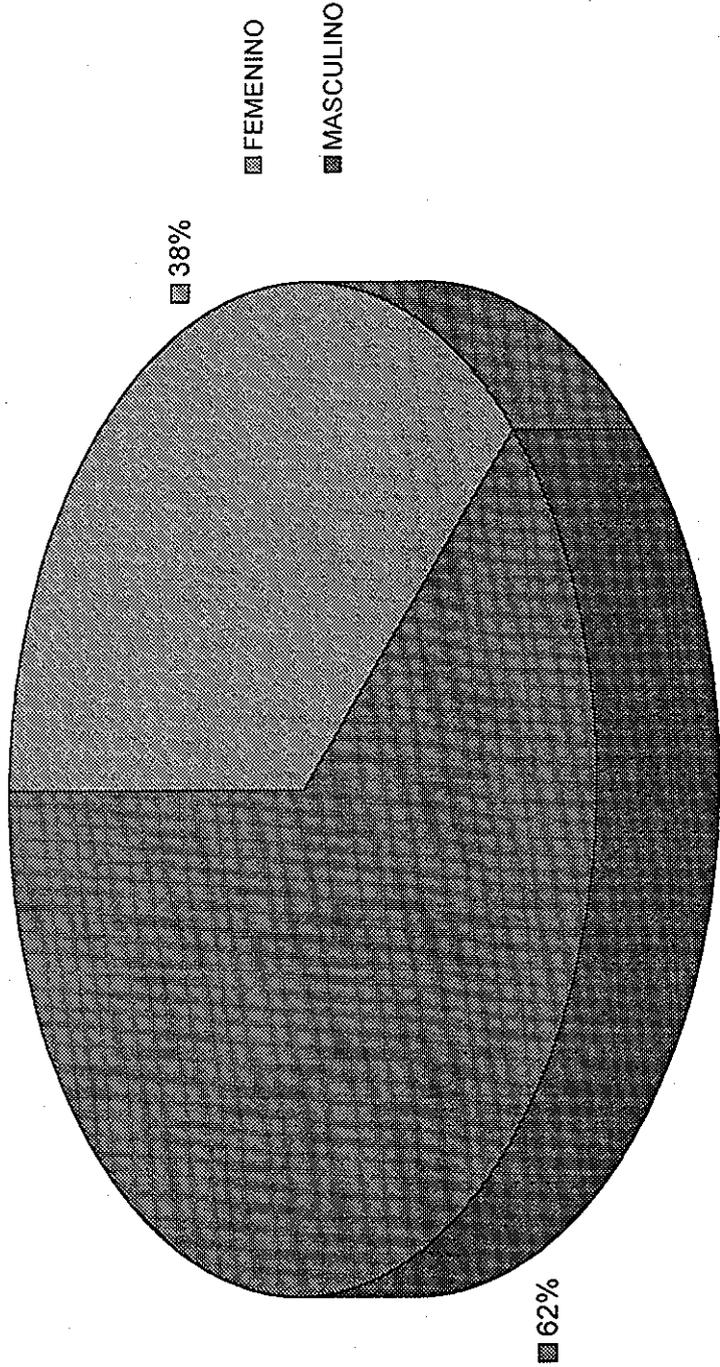
Los estudios del manejo con inmunoterapia, trasplante de médula ósea, así como el manejo a la resistencia de quimioterapia en el tumor refractario, son tratamientos a futuro para limitar la enfermedad ya establecida

POCENIAJE DE TUMORES SOLIDOS EN PEDIATRIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA DE NEUROBLASTOMA POR SEXO



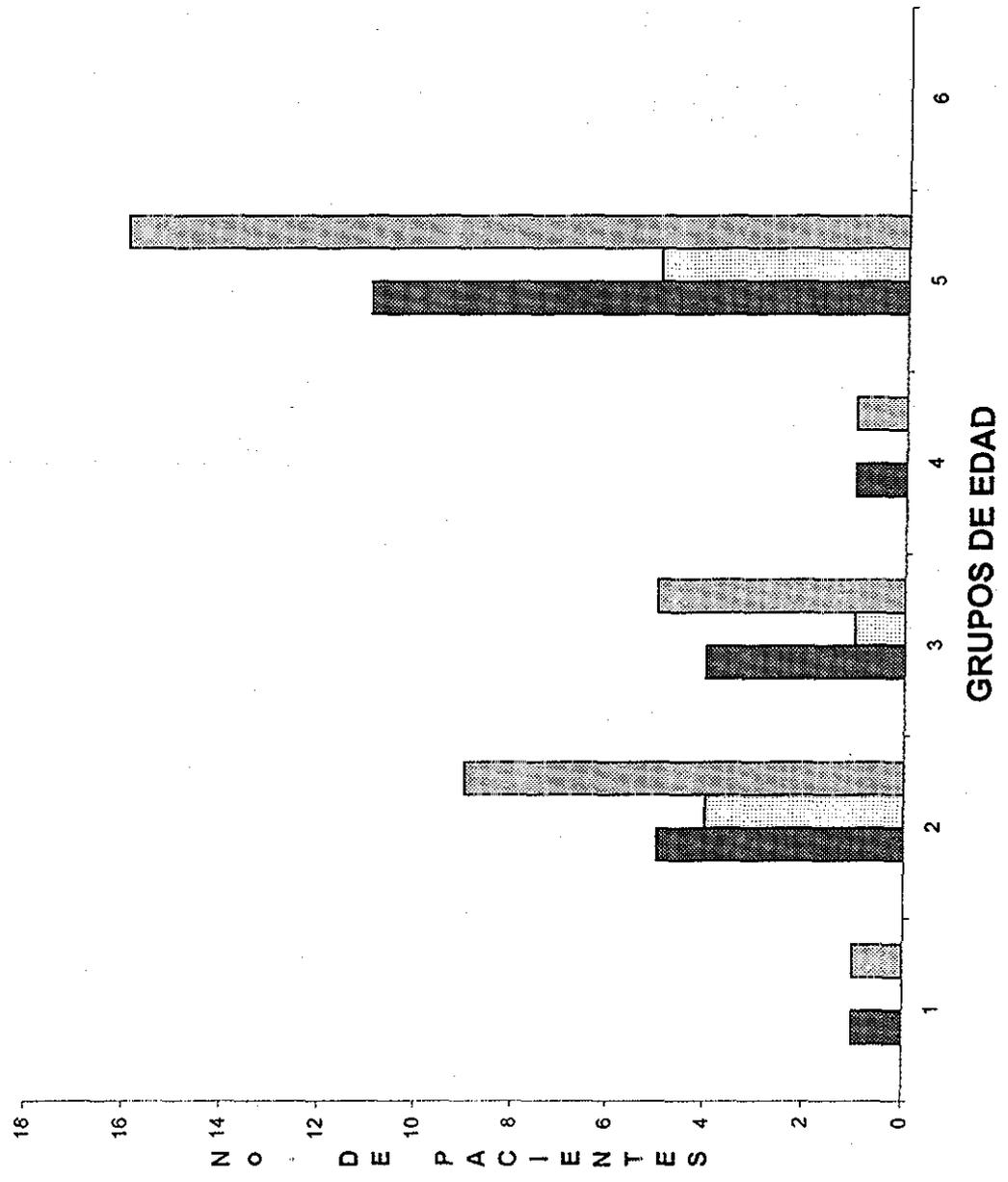
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: Archivo clinico de pediatria H. G. M.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

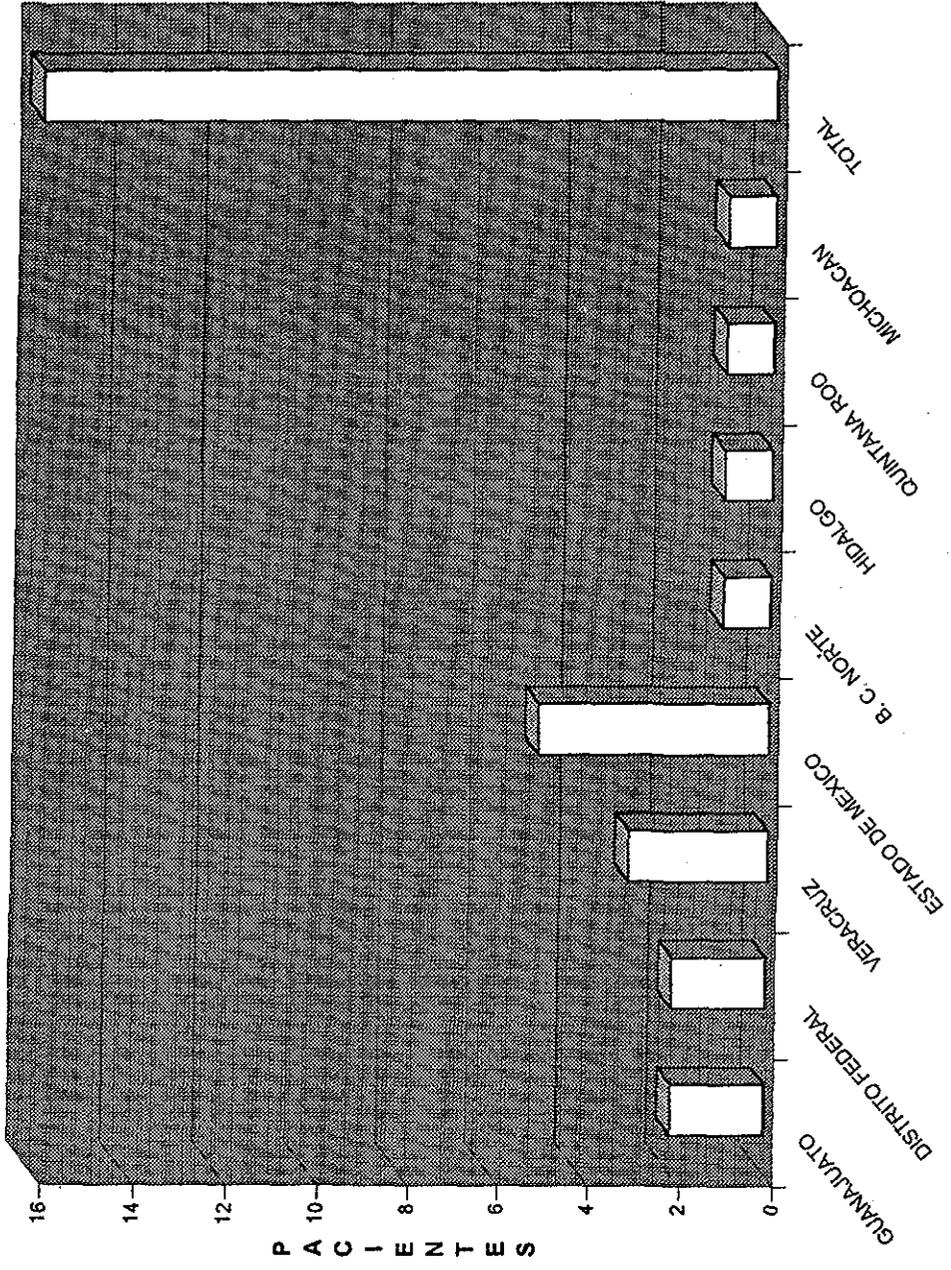
GRUPOS DE EDAD
MASCULINOS
FEMENINO
TOTAL

FRECUENCIA DE NEUROBLASTOMA POR GRUPOS DE EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



CLASIFICACION POR ESTADO DE PROCEDENCIA

36-2

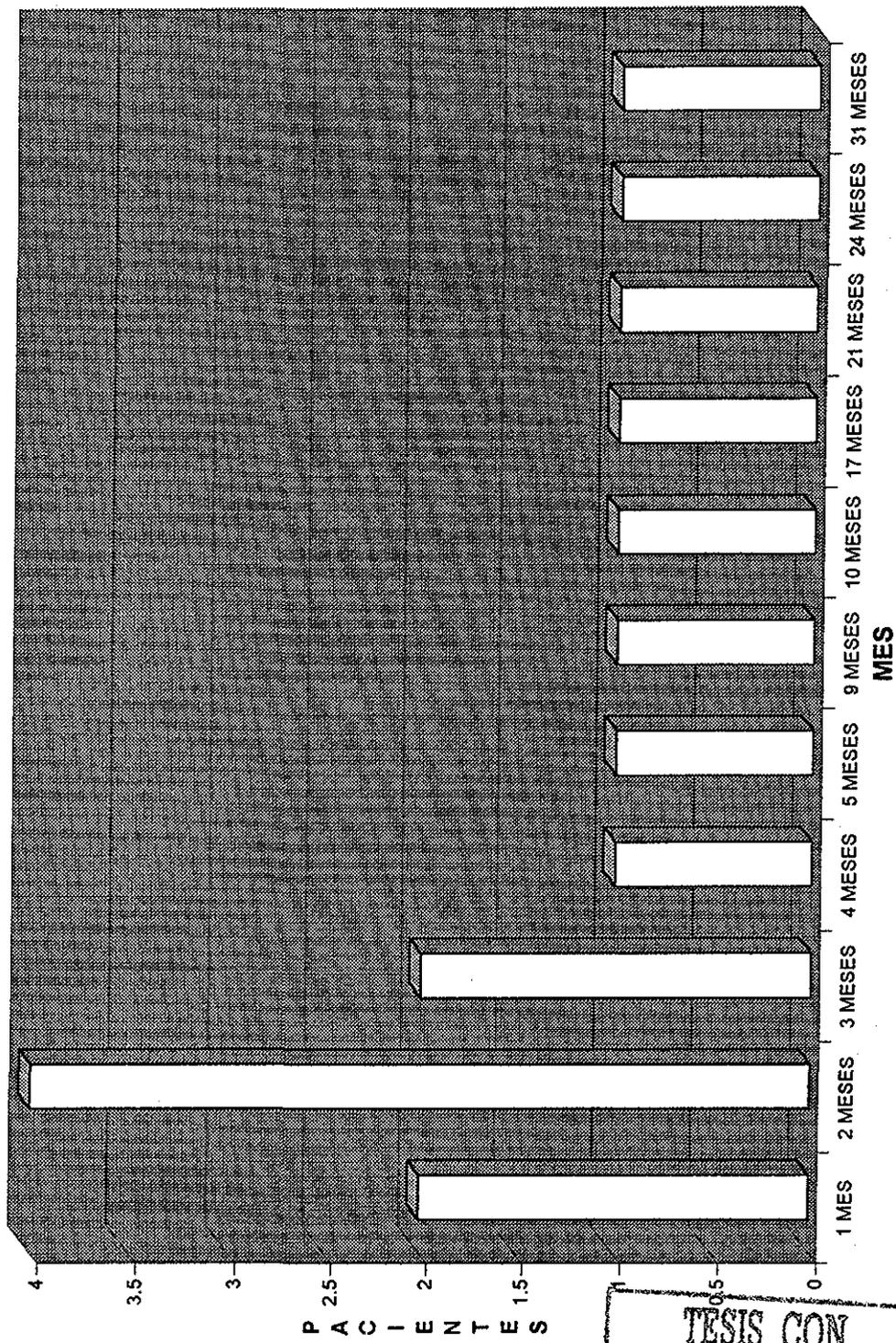


ESTADO

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL H.G.M.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

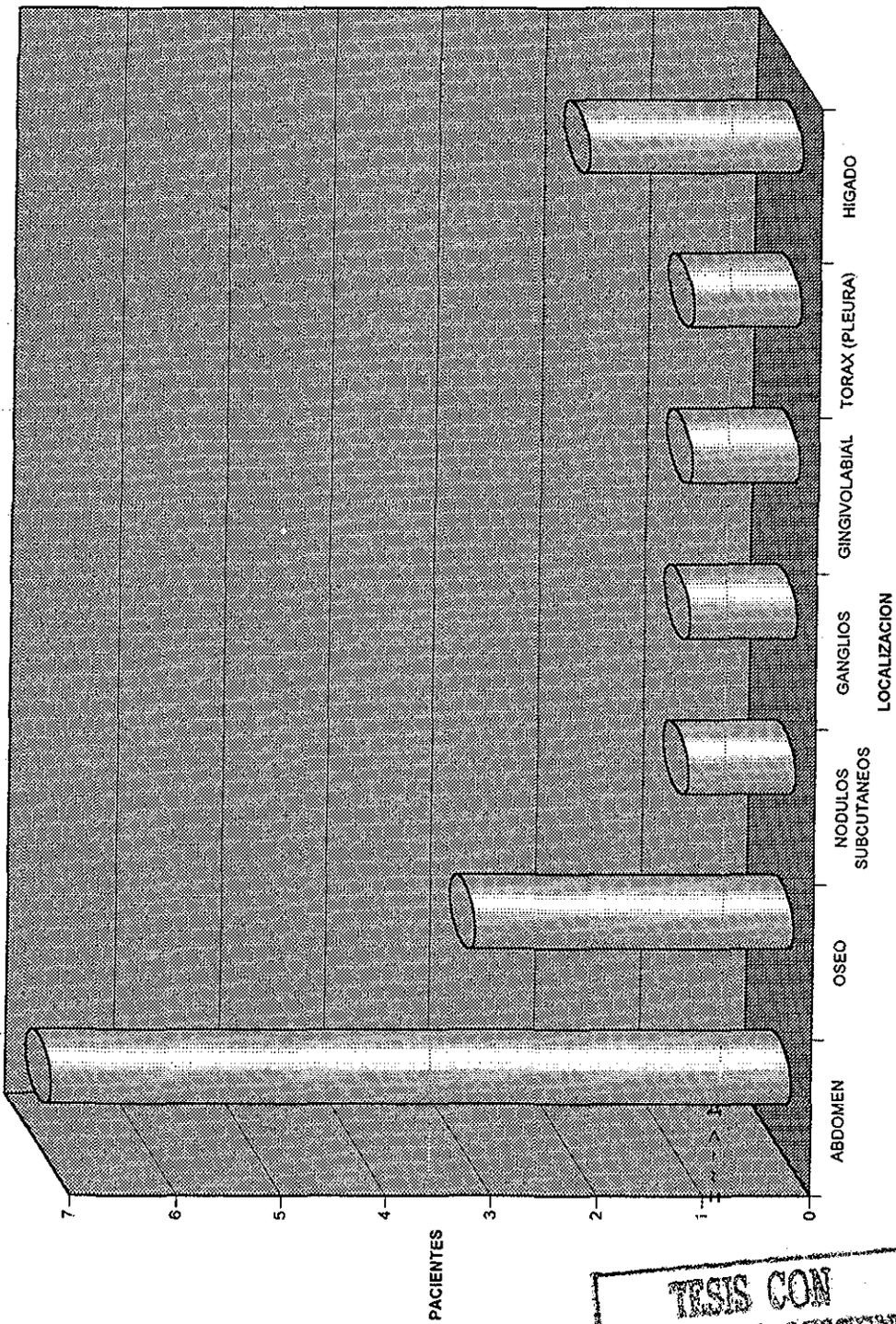
TIEMPO DE EVOLUCION AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA



36-e

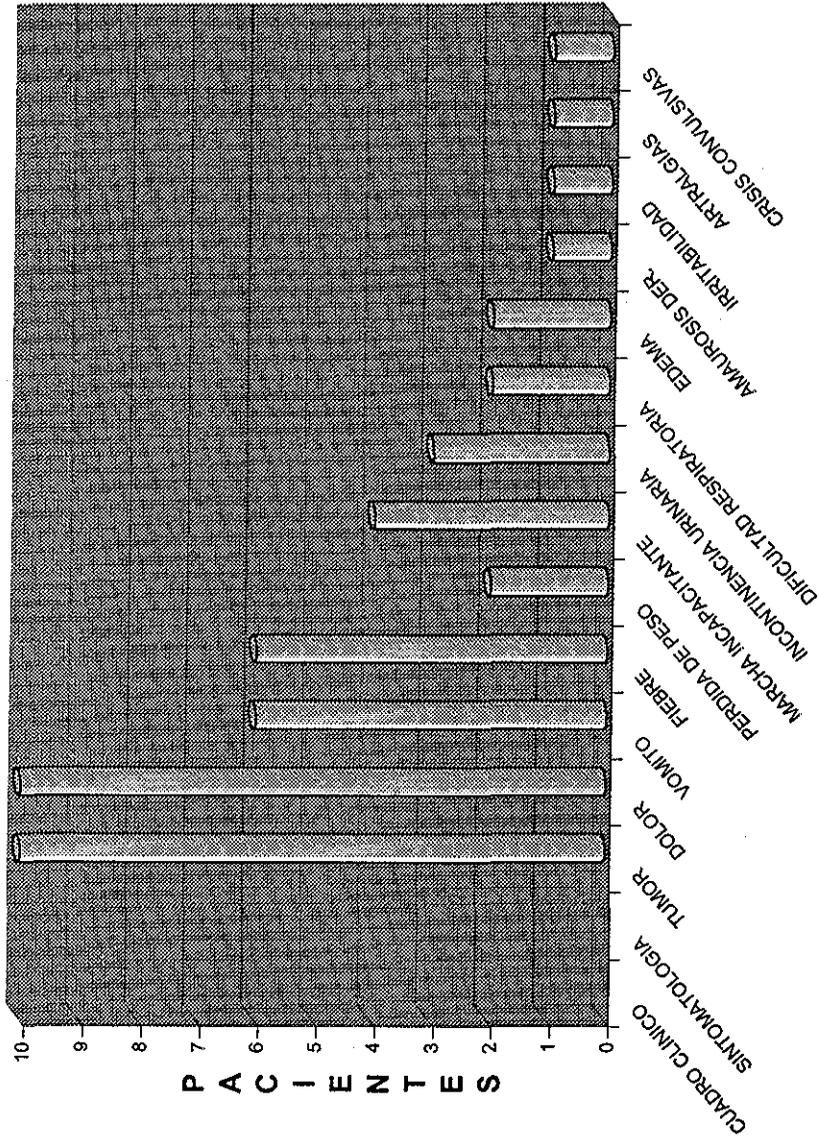
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA POR LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMARIO



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DATOS CLINICOS MAS FRECUENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



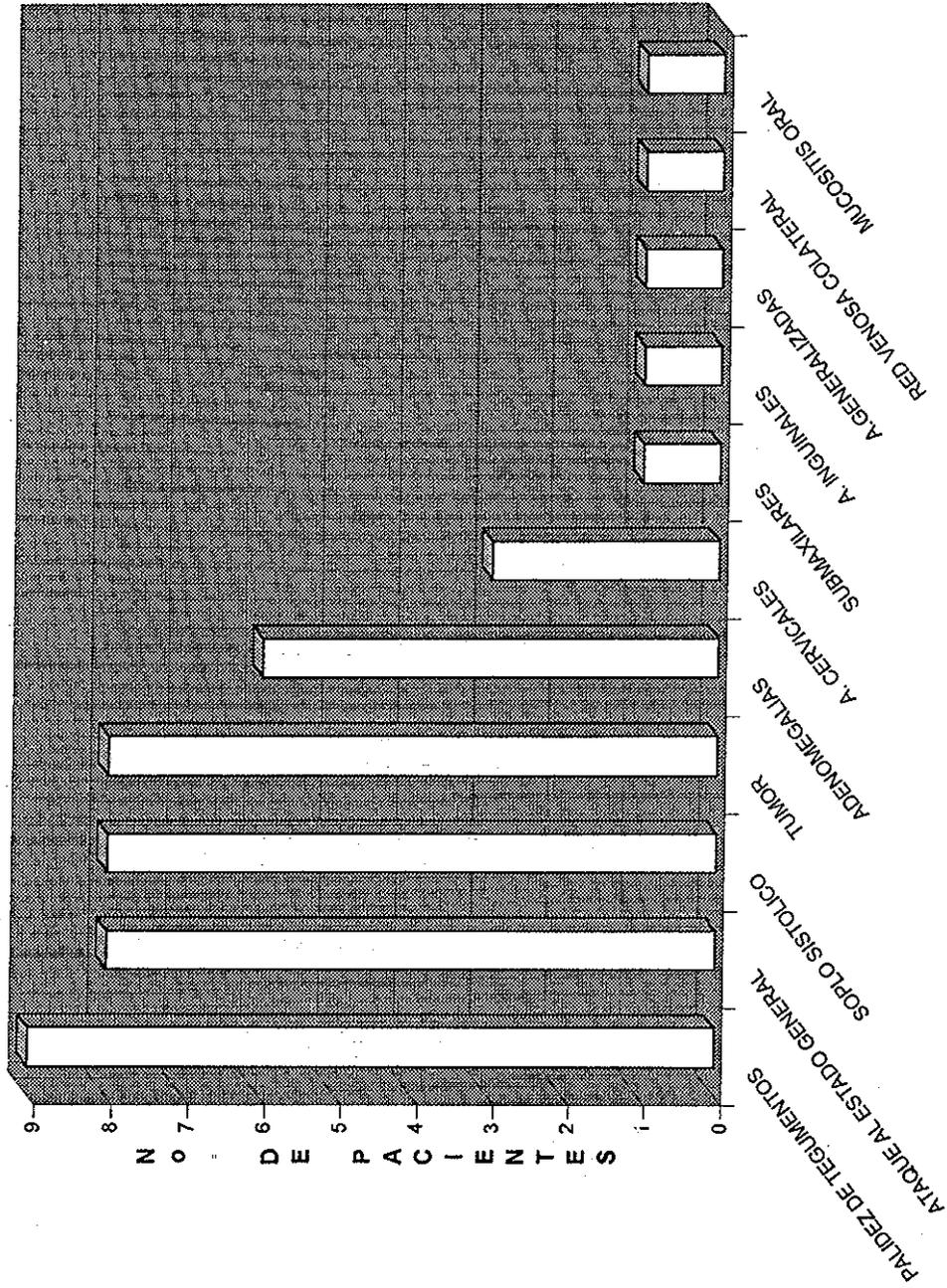
DATOS CLINICOS

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL H.G.M.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DATOS CLINICOS EN EXPLORACION FISICA

36-h

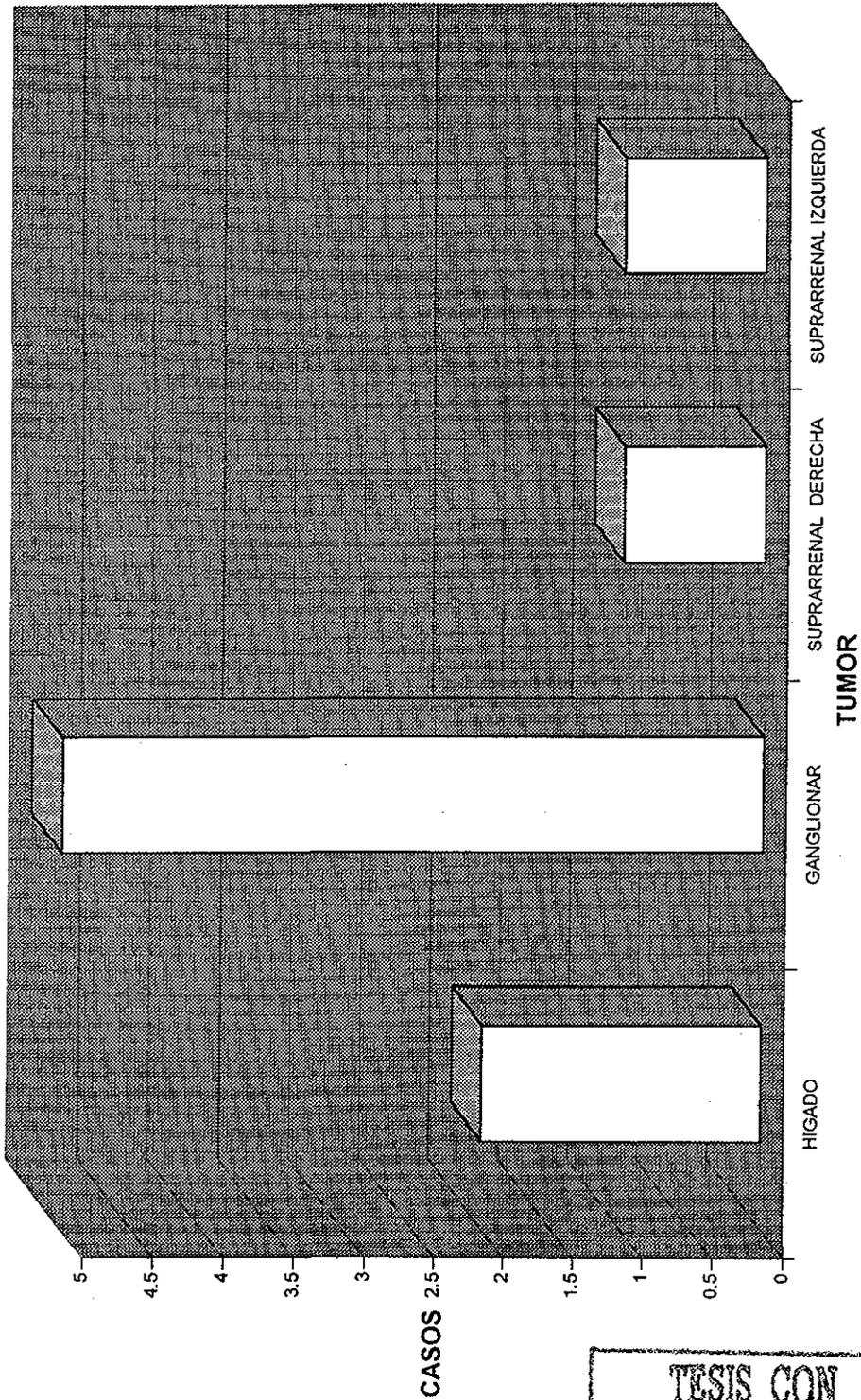


CARACTERISTICAS

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL H.G.M.A.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

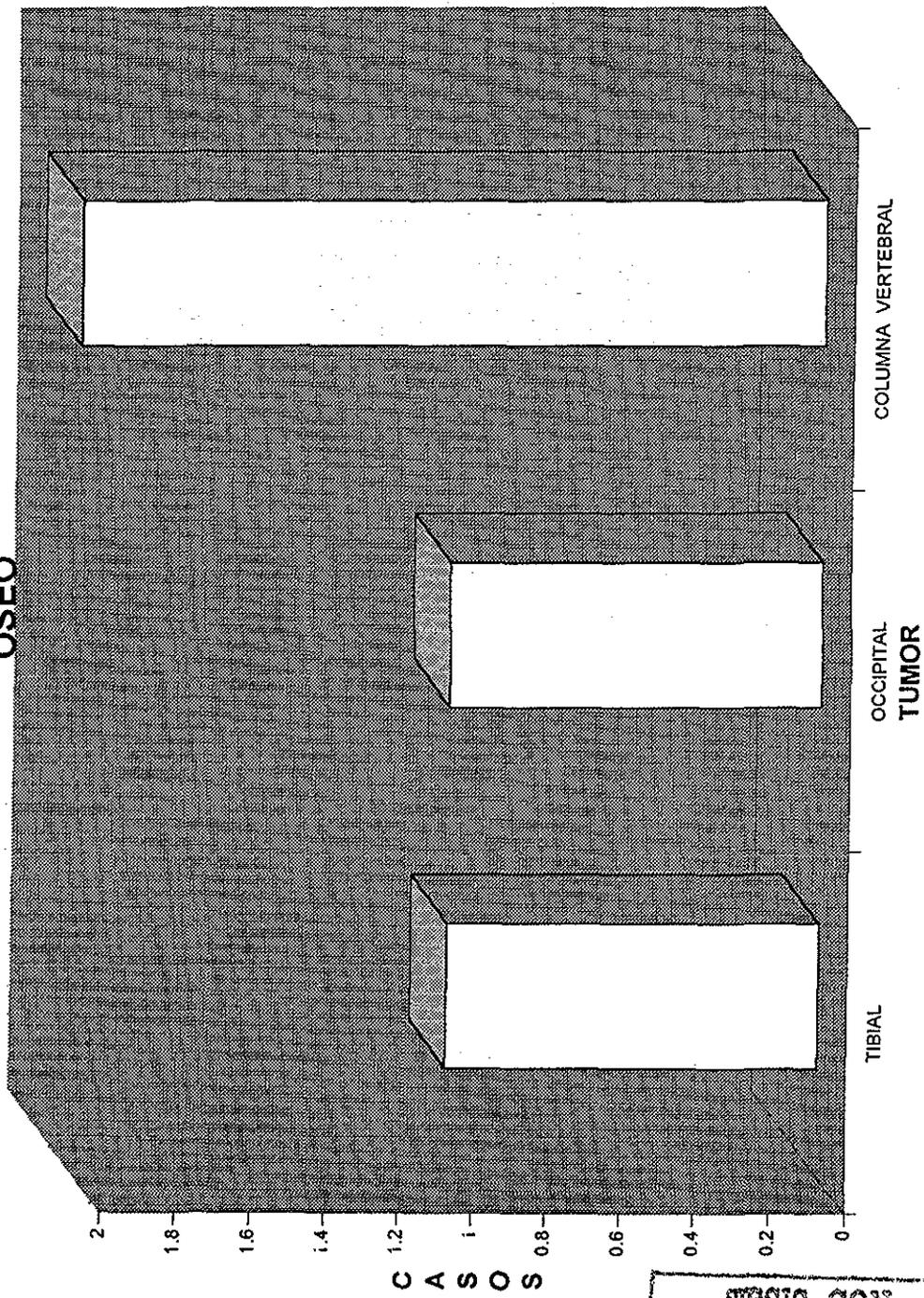
LOCALIZACION MAS FRECUENTE DE NEUROBLASTOMA ABDOMINAL



36-10

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

LOCALIZACION MAS FRECUENTE DE NEUROBLASTOMA OSEO

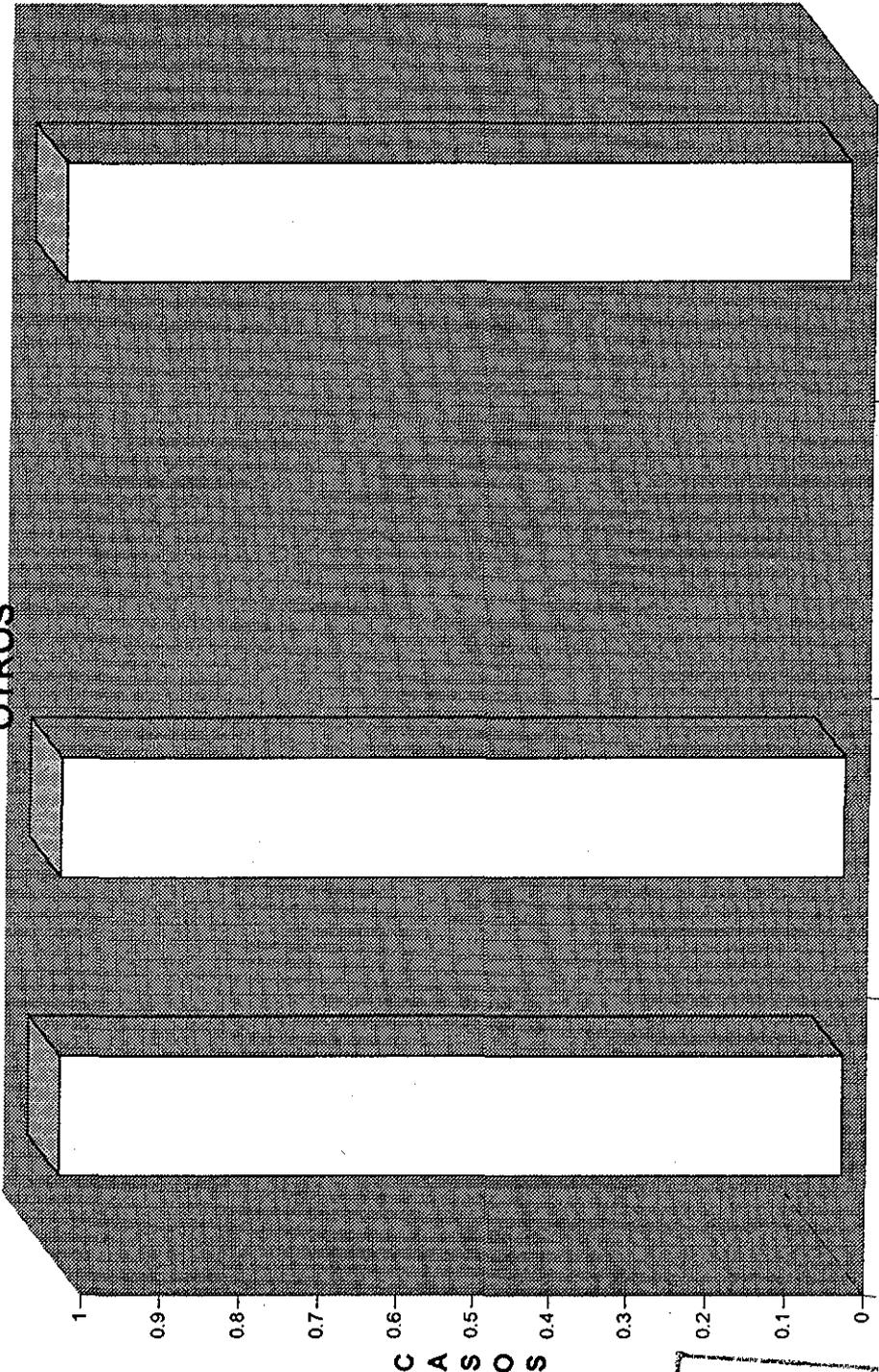


36-1 →

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

LOCALIZACION MAS FRECUENTE DE NEUROBLASTOMA

OTROS



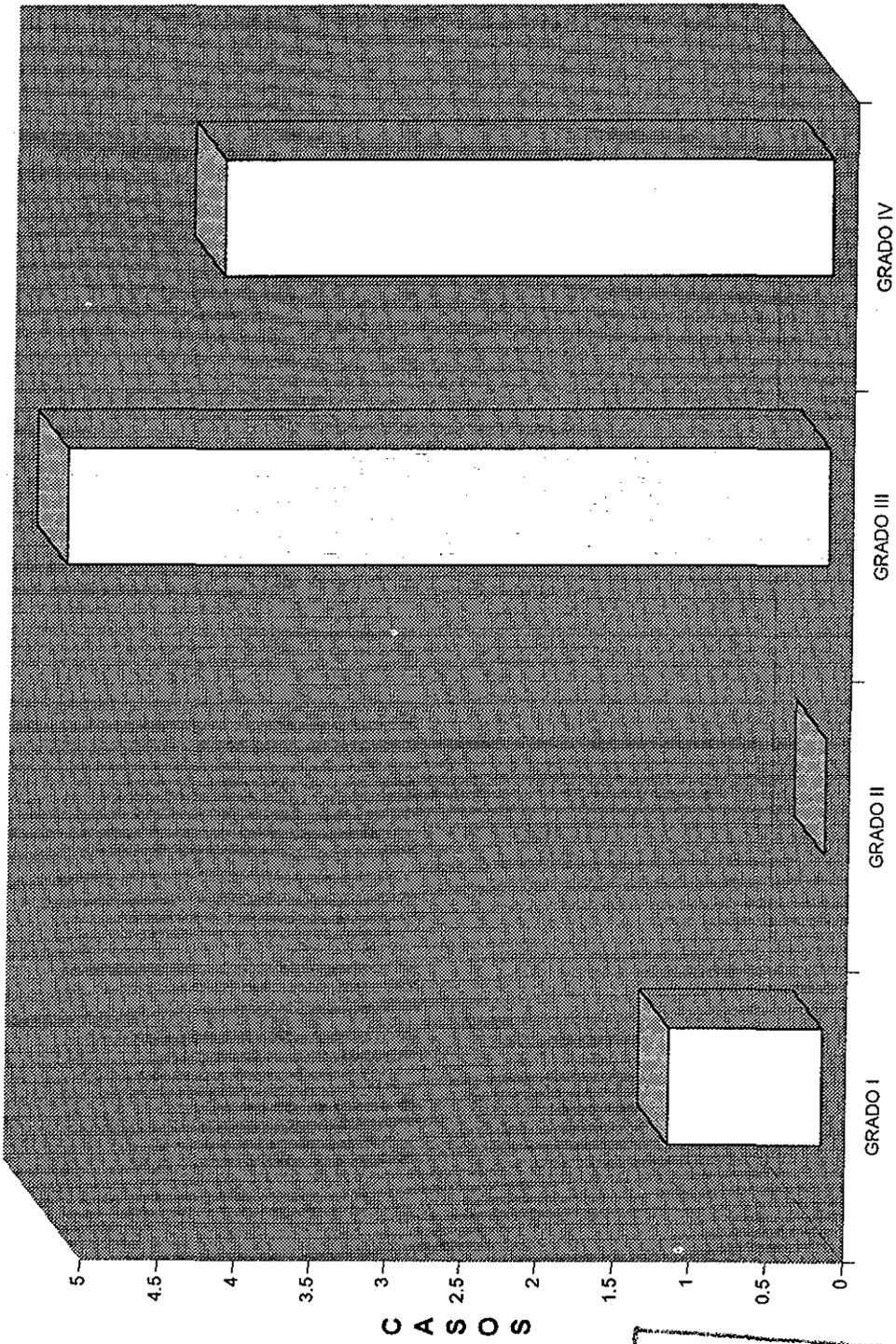
36-K

TUMOR

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA DE ANEMIA (OMS) EN NEUROBLASTOMA

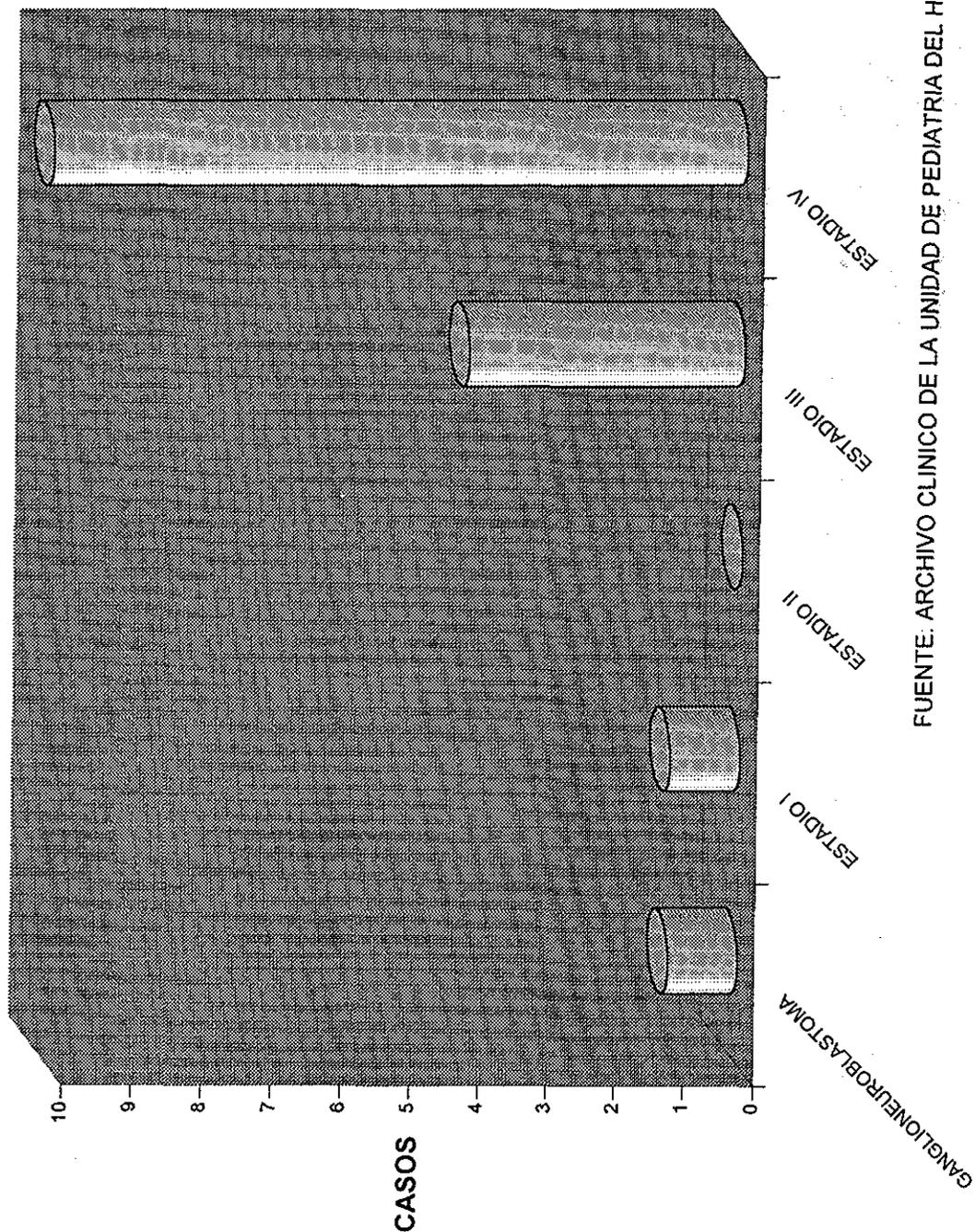
36-6



C A S O S

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADIOS MAS FRECUENTES EN NEUROBLASTOMA

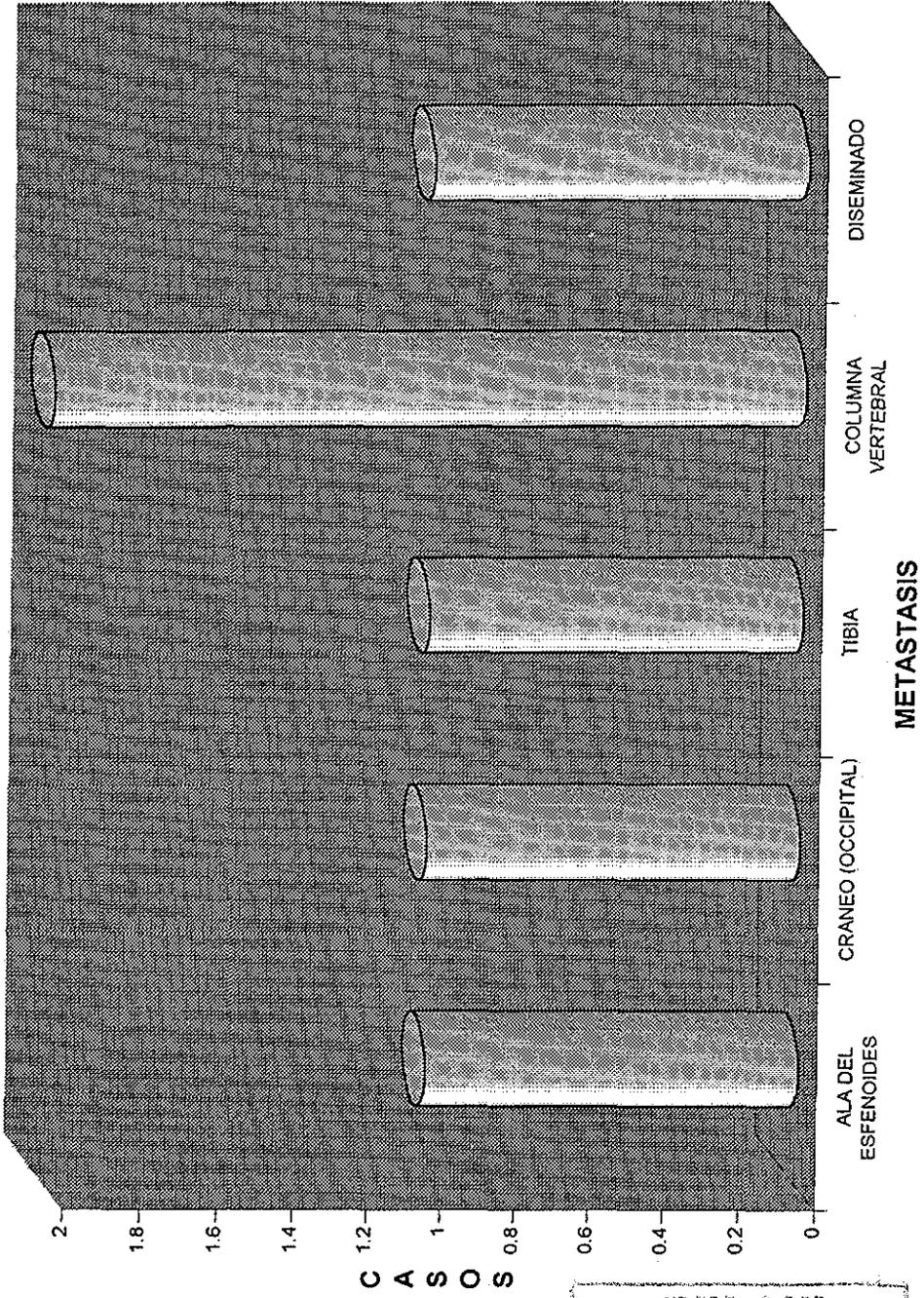


36-2

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL H.G.M.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

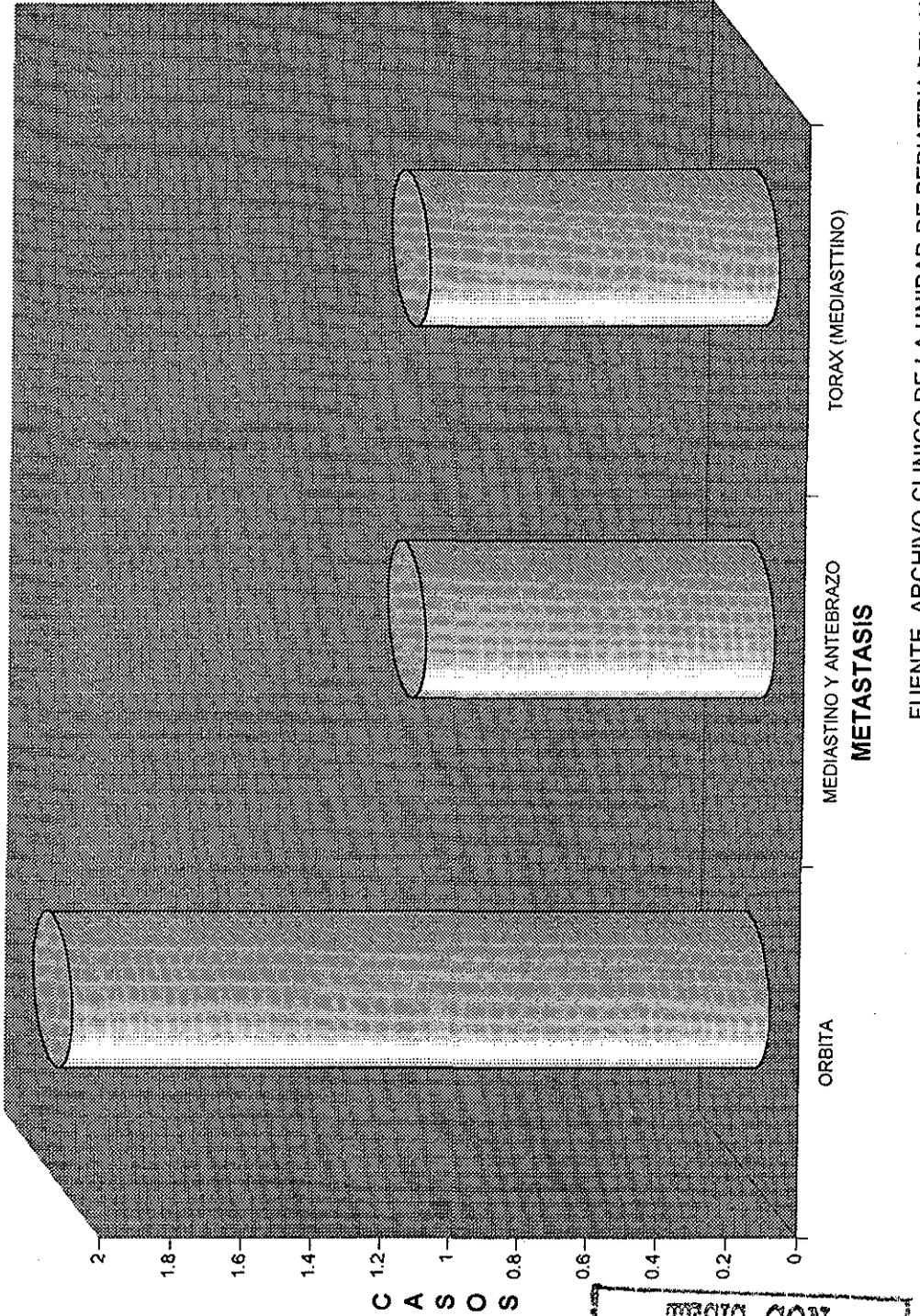
METASTASIS MAS FRECUENTES EN NEUROBLASTOMA OSEO



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

36-2

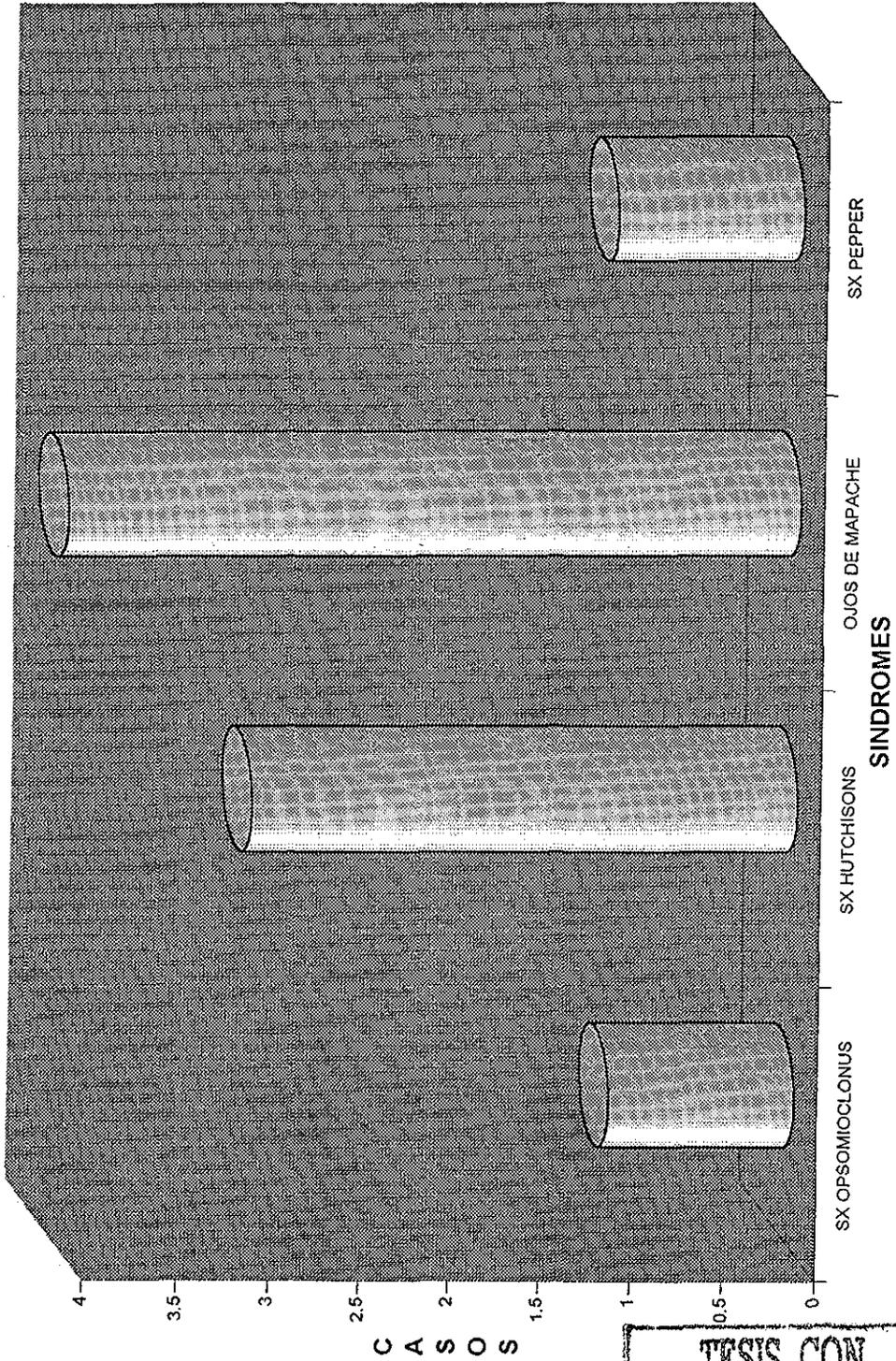
METASTASIS MAS FRECUENTES EN NEUROBLASTOMA OTROS



36-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROMES ASOCIADOS A NEUROBLASTOMA

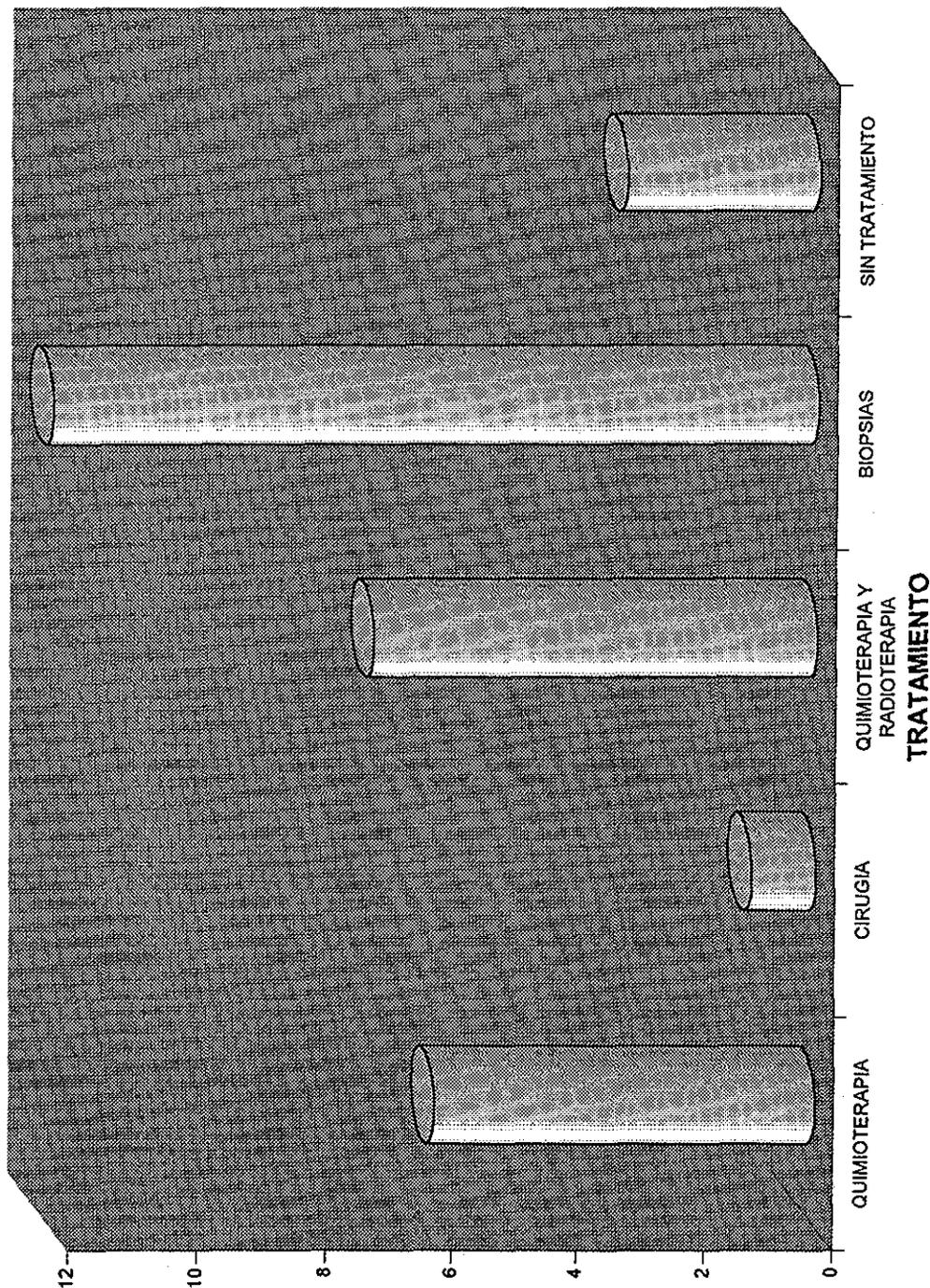


36-0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIPOS DE TRATAMIENTO EN NEUROBLASTOMA

36-P

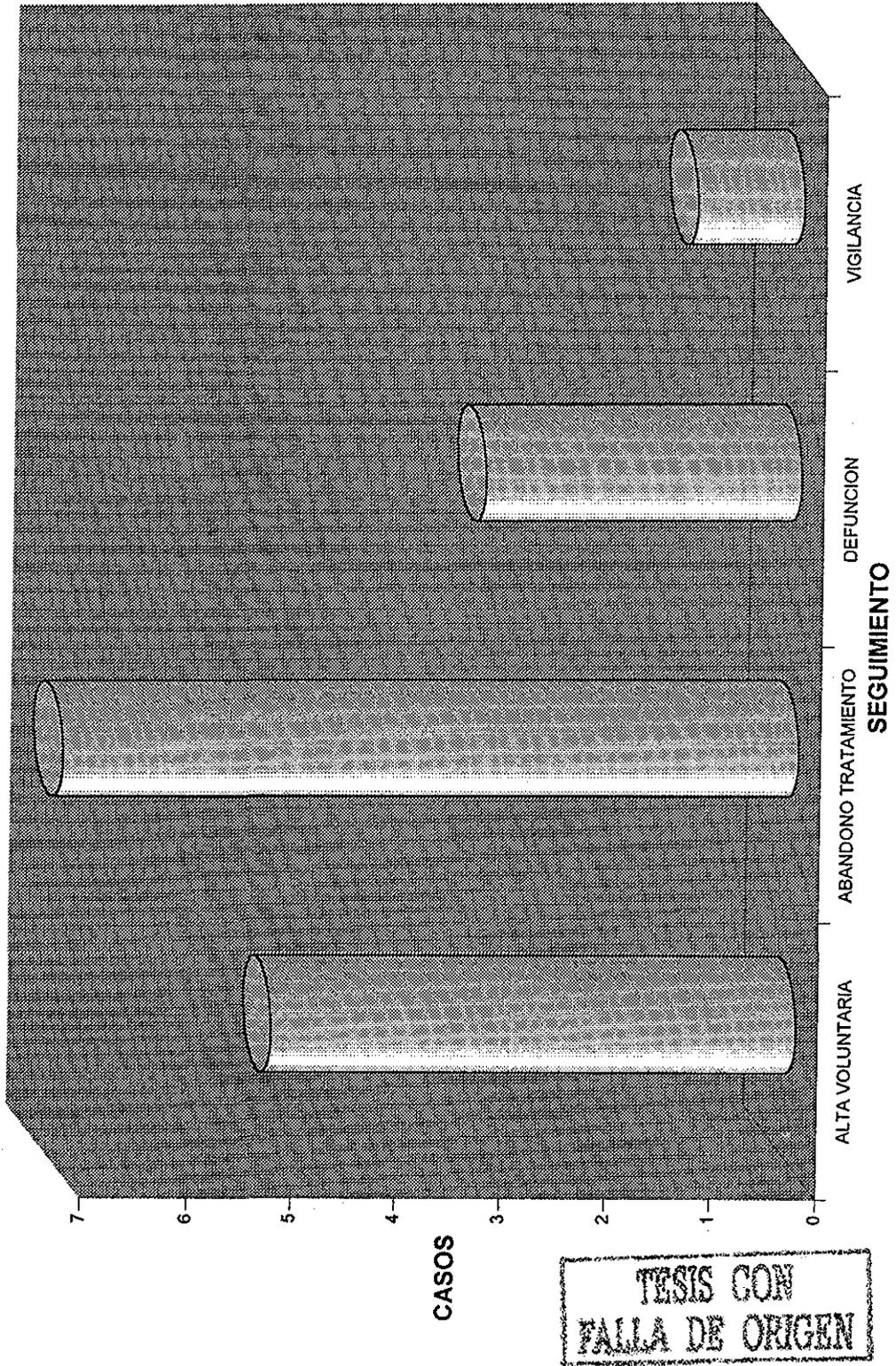


C A S O S

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NEUROBLASTOMA

36-9



CASOS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Hayashi Y, Kanda N, Inaba T, et al: Cytogenetic findings and prognosis in neuroblastoma with emphasis on marker cromosoma 1 *Cancer* 1989; 1(63):126-32
2. Evans A, D'Angio G, Sather H, et al: A Comparison of four staging for localized and regional neuroblastoma: A report from the childrens cancer study group. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8(4):678-88
3. Woods W, Lemiex B, and Tuchman M: Neuroblastoma represents distinct clinical-biologic entities: A review and perspective from the quebec neuroblastoma screening project *Pediatrics* 1992;89(1):114-118
4. Imashuku S, Yamanaka H, Morioka Y, et al: Serum ferritin in stage IV neuroblastoma. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1988; 10(1):39-41
5. Evans A, D'Angio G, Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma *Cancer* 1971;27(2):374-78
6. Moss I and Sanders D: Detection of neuroblastoma cells in blood *Journal of Clinical Oncology*, 1990 8(4):736-40
7. Look I, Shuster J, Castleberry R, et al: Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: A pediatric oncology group study *Journal of Clinical Oncology* 1991;9(4):581-91
8. Evans A, D'Angio G, Propert K, et al: Pronostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987 59(1):1853-59
9. Fiorillo A, Migliorati R, Tamburrini O, et al: Prolonged survival of a patient with disseminated neuroblastoma. *The Journal of Pediatrics*, 1982;101(4):564-66

10. Shimada H, Aoyama Ch Chiba T, et al: Prognostic subgroups for undifferentiated neuroblastoma: Immunohistochemical study with anti-S-100 protein antibody *Human Pathology*, 1985;16(5):471-76
11. Shimada H, Chaten J, Newton W, et al: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *JNCL*, 1984;73(2) august 405-16
12. Rosen E, Cassady R, Frantz Ch, et al: Neuroblastoma: The joint center for radiation therapy-dana-farber cancer institute children's hospital experience *Journal of Clinical Oncology*, 1984;2(7):719-32
13. Hartmann O, Pinkerton C, Philip I, et al: Very high-dose cisplatin and etoposide in children with untreated advanced neuroblastoma *Journal of Clinical Oncology*, 1988;6(1):44-50
14. Klingebiel R, Berthold E, Treuner J, et al: Metaiodobenzilguanidine (MIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: Results of the german neuroblastoma trial. *Medical and Pediatric Oncology*, 1991;19:84-88
15. Evans A, Brand W, Lorimier a, et al: Results in children with local and regional neuroblastoma managed with and without vincristine, cyclophosphamide and imidazolecarboxamide *American Journal of Clinical Oncology (CCT)*, 1984;6(2)3-8
16. Nitschke R, Smith E, Shochat SI, et al: Localized neuroblastoma treated by surgery: A pediatric oncology group study. *Journal Of Clinical Oncology*, 1988 (6(8):1271-79
17. McElroy E, Buckner J, Lewis J Cchemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: The mayo clinic experience *Neurosurgery*, 1998;42(5):1023-27
18. Matsuoka K, Miyauchi J, Oka I, et al: Histopathologic findings of advanced neuroblastoma after intensive induction chemotherapy. *Journal of Pediatric Surgery*, 1997;32(11):1620-23

19. Ikeda H, Takahashi A, Kuroiwa M, et al: Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age *Journal of Pediatric Surgery*, 1998;33(8):1246-50
20. Kaneko M, Ohakawa H, and Iwakawa M,: Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *Journal of Pediatric Surgery*, 1997;32(11):1616-19
21. Ress H, Markley M, Kiely E, et al: Diarrhea after resection of advanced abdominal neuroblastoma: A common management problem *Surgery*, 1998;123(5):568-71
22. Sibley G, Mundt A, Goldman S, et al: Patterns of failure following total body irradiation and bone marrow transplantation with or without a radiotherapy boost for advanced neuroblastoma. *I J Radiation Oncology*, 1995;32(4):1127-35
23. Castleberry RP: Biology and treatment of neuroblastoma. *Pediatric Oncology. Pediatric Clinics of North America*: 919-36
24. Philip A Pizzo: Principles and practice of pediatric oncology:Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia pp761-97
25. Parham MD: Pediatric neoplasia: Morphology and biology, 1996:Lippincott-Raven, Philadelphia,pp:105-152
26. Sierra L., Sesumaga: *Oncología pediátrica*,1992. McGraw-Hill Interamericana España:pp467-501
27. Niethammer D., & Hangretinger R,: Clinical strategies for the treatment of neuroblastoma *Eur J. Cancer*, 1995;31⁹(4):568-71
28. Bernard J. Genetic alterations associated with metastatic dissemination and chemoresistance in neuroblastoma *Eur J. Cancer*, 1995;31⁹(4):560-64

29. Arango H, Kalter C, Decesare S, et al: Management of quimiotherapy in a pregnancy complicated by a laarge neuroblastoma. *Obstetrics & Gynecology*, 1994:oct .V (84), p 2:655-667
30. Picco P, Garaventa A, Claudini F, et al: Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma. *Cancer*, 1995:76(9)1662-64
31. Kikawa Y, Takeuchi M, Sudo M, et al: Development of primary hypothyroidism with antithyroglobulin, antiperoxidase and blocking-type thyrotropin receptor antibodies after radiation therapy for neuroblastoma *The Journal of pediatrics*, 1996:129(6), December pp:909-12
32. Gaze M, Wheldon T, O'Donoghue J, et al: Multi-modality megatherapy with (131-I) metaiodobenzylguanidine high dose melphalan and total body irradiation with bone marrow rescue: Feasibility study of a new strategy for advanced neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 1995:31*(2):252-56
33. Redfern C, Lovat P, Malcom A, et al: Gene expression and neuroblastoma cell differentiation in response to retinoic acid differential effects of 9-cis and all-trans retinoic acid *European Journal of Cancer*, 1995:31*(4):486-94
34. García S: Tesis "Incidencia de tumores sólidos en niños del Hospital General de México Revisión de 30 años, 1998: Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA