

Evolución clínica y tratamiento del neuroblastoma en la infancia

Por W. BRÜNING SCH

Las formas inmaduras de los tumores simpáticos —simpaticogonio y simpaticoblastoma— reciben en general la denominación de neuroblastoma y las maduras, la de ganglioneuroma. La matriz de estos tumores está constituida por la célula troncal simpática, de la cual derivan también los tumores cromafines. El grado de madurez del tumor da la medida de su malignidad. La que crece con la inmadurez.

En general el neuroblastoma es de carácter muy maligno. Puede aparecer en cualquier sitio donde exista tejido simpático, con especial frecuencia en las glándulas suprarrenales. Por lo general, los neuroblastomas acusan gran tendencia al crecimiento. En casos de tumores unilaterales, se observó una expansión más allá de la línea, que tiene valor diagnóstico diferencial frente al nefroblastoma. El tamaño primario puede variar, y tumores relativamente pequeños ya pueden originar metástasis masivas. Característica es la acentuada vascularización del tumor.

A consecuencia de su comúnmente rápido crecimiento se observa en los neuroblastomas, necrosis de variable extensión y antigüedad que pueden abarcar la totalidad del tumor. En ocasiones se producen hemorragias dentro de la zona necrosada, lo que conduce secundariamente a la calcificación. Precisamente la tendencia a esta última es característica para este tipo de tumor.

El neuroblastoma origina metástasis que muestran una cierta regularidad en cuanto a su localización. En el tipo "Pepper", hay una siembra preferentemente linfógena hacia los ganglios linfáticos regionales y el hígado, en el tipo "Mutchison" una prevalentemente hematogena hacia los huesos sobre todo el cráneo (con aparición de exoftalmos) y los huesos largos, especialmente las diáfisis, por orden decreciente de frecuencia del muslo, brazo, antebrazo y pierna. Si en este último se produce una acentuada anemia, se habla de un tipo "Esser-Herwing", pero esta designación es poco usual. Por último, existe el tipo "Smith", en que las metástasis son preferentemente cutáneas. La esquematización precedente es rechazada por algunos autores, pese a que se encuentra incorporada a la literatura desde hace muchos años. Llama la atención que sólo rara vez el neuroblastoma conduzca a metástasis pulmonares, que según Caffey, serían más frecuentes en los tumores muy inmaduros. Las metástasis óseas tienen tendencia a expandirse simétricamente. No ha podido explicarse por qué la tendencia a la calcificación del tumor primario no se trasmite a los tumores secundarios, pese a que su crecimiento también es rápido. Muy rara vez se observa metástasis calcificadas de un neuroblastoma. El hecho de que la extirpación del tumor principal actúe inhibiendo las metástasis, tiene importancia para la terapéutica.

El neuroblastoma fue considerado hasta hace pocos años como una rareza. Bachman reunió en 1962, 1,030 casos en la literatura mundial. La casuística de lengua alemana contiene escaso número de referencias, como que sólo se han descrito 2 ó 3 casos anualmente en los diversos centros de tratamiento.

El pronóstico no se puede establecer para cada caso aislado. En general, el tumor es considerado como muy maligno y el pronóstico va mejorando con su mayor grado de madurez. Puede presentarse curación espontánea sin mayor tratamiento (aproximadamente 1% de los casos) lo que Bodian explica como un probable proceso de maduración de las células tumorales, para transformarse en un neuroma ganglionar, y por una necrosis del tumor. En la casuística reunida por Bachman se obtuvo curación clínica en un 25.1% de los tratados. Después de dos años y siempre que hasta entonces no hayan aparecido metástasis se puede considerar al niño como mejorado. Algunos autores estiman suficiente un período de observación de 14 meses, otros de sólo 12. Según Bachmann, fallecieron 728 niños del total de 1,030 que enfermaron de neuroblastoma. De éstos, en un 98.6% el deceso ocurrió en los primeros dos años después de la formulación diagnóstica. Se han logrado establecer un pronóstico más favorable en niños de muy corta edad. Cuando los niños afectados ya han sobrepasado el segundo año de la vida, la perspectiva de sobrevivencia disminuye sensiblemente. En la literatura mundial una proporción bastante superior a los 2/3 de los niños mejorados clínicamente se encontraban entre el primero y segundo años de vida (Bachmann: 85%). La localización del tumor primario reviste importancia. Tumores extrabdominales suelen tener mejores

expectativas de mejoría; en cambio, aquellos localizados en las glándulas suprarrenales, que son las más frecuentes, acusan una evolución especialmente desfavorable. Las metástasis agravan naturalmente el pronóstico, sobre todo las óseas del tipo Hutchison. Se presentan preferentemente en niños mayores. En la literatura han sido referidos casos de metástasis óseas que han mejorado.

El cuadro clínico del neuroblastoma es extremadamente variable. La localización del tumor primario o de sus metástasis determina la sintomatología, según cuales hayan sido los órganos comprometidos. Además de los signos generales facultativos que da el tumor como astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia y fiebre (¿desintegración tisular?) se observan síntomas de su actividad hormonal: transpiración, acceso de palidez y hasta diarreas, que pueden ser seguidas de hipoproteïnemia y edemas. Crisis de la tensión arterial son posibles, pero de muy difícil registro en el lactante y niño menor. Mason y cols. pudieron determinar en 1957 una producción aumentada de adrenalina y al mismo tiempo de medir los productos catabólicos (catecolaminas) en la orina facilitando con ello, en casos de duda, la formulación del diagnóstico. La determinación de estos productos permite también una apreciación de los resultados terapéuticos y asimismo pesquisar la aparición de una recidiva. Vorhess y Gardner hicieron la interesante observación, que tumores no diferenciables en su aspecto histológico pueden acusar una diversificada excreción de derivados hormonales. Existen en consecuencia diferencias biológicas a pesar de la uniformidad anatómica.

El tratamiento óptimo del neuroblastoma comprende la acción combinada

de la cirugía e irradiación. Se ha referido varios casos de curación clínica exclusivamente por intervención. Pequeñas dosis focales de 400 R han sido consideradas como eficaces por Wittenberg. Ellas pueden provocar una regresión del tumor pero es importante no caer después en una subdosificación. Según se haya obtenido una eliminación total o sólo parcial del tumor, se preconizan en la actualidad dosis de 2000 a 5000 R para el tratamiento del neuroblastoma; 3000 RDH son estimados por varios autores como dosis mínimas. Aun cuando haya ocurrido una metástasis hepática, puede lograrse una curación mediante la irradiación; Rosi concede prioridad, frente a una intervención, al tratamiento radiológico de las metástasis por alta sensibilidad del tumor. Glanzmann refirió casos de resistencia a la irradiación de metástasis de localización cutánea.

No existe uniformidad de criterio sobre la eficacia de los citostáticos. Los citostáticos son administrados como factor adicional a la terapéutica combinada operación/irradiación. Además quedan reservados a aquellos casos en que, por la extensión del tumor ya no está indicada otra terapéutica. En 29 niños tratados con ciclofosfamida, Thurman y cols. pudieron observar buenos resultados iniciales; administraron durante días 5 mg/kg/día i.v. Independientemente del leucograma continuaron el tratamiento con 2.5 mg/kg/día per os, para la conservación de un nivel sanguíneo eficaz. Esta terapéutica fue proseguida durante 1 a 20 meses, con controles iniciales semanales. Aun en casos de metástasis óseas se vio primeramente una buena respuesta del tumor, pero a la postre todos los niños fallecieron. A 6 niños inoperables se administró una combinación de sulfato de vineristina y ciclofosfamida, obser-

vándose una clara regresión de las metástasis óseas. El tratamiento duró 2 a 15 meses. Para evitar una cistitis tóxica se inyectó simultáneamente 150 a 250 ml de solución de glucosa al 5%. Dos niños con metástasis óseas sobrevivieron hasta ahora 24 y 13 meses, sin aparecer metástasis nuevas.

También se ha ensayado un tratamiento, durante meses, con vitamina B¹² (Bodian), para procurar una maduración de las células, como en la anemia perniciosa (cada 2 días 1 mg/kg Vit. B₁₂ i.m.; niños mayores recibieron 1 mg/7 kg). A este tratamiento sólo debe considerársele como una medida de sostén dentro del plan terapéutico.

Problemas en la prevención de enfermedades virales

En junio de 1966 se realizó en la Clínica Pediátrica Universitaria de Würzburg un simposio sobre virus dirigidos por W. Henle, de Filadelfia, y en el que participaron clínicos y virologos alemanes y extranjeros. Se trató sobre enfermedades por enterovirus, virus respiratorios y virus tumorales. Especial interés revistió para el pediatra el problema de la inmunización y quimioterapia.

El conocimiento de la patogenia de las afecciones enterovirales es aún muy incompleto, a pesar que las alteraciones bioquímicas que origina el incremento de estas especies virales son relativamente bien conocidas. Windorfer llamó la atención sobre el buen efecto de la terapéutica corticoide, que no tendría explicación si todo el proceso sólo se desarrollara a nivel de la infección de determinadas células, con proliferación del virus y destrucción celular. La terapéutica corticoide debe ser evaluada con un sentido muy crítico.

Algunas miocarditis y encefalopatías hereditarias mejorado también sin ella.

En cuanto a aquellas especies virales que producen afecciones del tracto respiratorio, especialmente los virus de la influenza, Vivell sostuvo una patogenia primaria, basada en el efecto citopatógeno de estos virus. Pero aquí se agrega la complicación derivada de una participación bacteriana sinérgica, en la configuración del cuadro patológico ya enteramente desarrollado. Brockman se preocupó también de la importancia de la infección mixta viral-bacteriana, tomando como ejemplo la meningitis *Tbc* y la dispepsia del lactante en caso de otros virus del tracto respiratorio; aún se desconoce si una fase virémica constituiría o no una condición *sine qua non* para el desarrollo de la enfermedad típica.

En el segundo grupo de especies virales, las tumorales, no sólo se produce la destrucción de las células por ellas infectadas, sino incluso constituyen un estímulo para su incrementado crecimiento. La conducta clásica de este virus oncógeno o transformador, se daría en un sistema que podría llamarse no productivo. Aquí el virus desaparece para siempre como unidad infecciosa, dejando sí ciertos rastros en la célula por él transformada. En una segunda categoría, a la que pertenecen los adenovirus, el poliomavirus y el virus SV-40, existe un ciclo normal de reproducción que termina con la muerte de la célula huésped. Una tercera categoría (virus sarcoma de Rous) se caracteriza porque el virus puede por sí solo transformar una célula, pero nunca reproducirse en ella independientemente. Para ello requiere de un segundo virus emparentado con él que se designa como virus ayudante. Los virus tumorales primitivos reproducidos

merced a esta colaboración, presentan las estructuras externas del virus ayudante, porque no están en situación de sintetizarlas. Este concepto de la dependencia de un virus de otro, agregó una nueva dimensión a la virología clásica, cuyas consecuencias tanto teóricas como prácticas, aún no se pueden prever.

Existen dos relaciones distintas entre virus y célula: 1) Aquella que termina con el incremento del virus y la muerte celular y 2) la que conduce a la transformación de una célula, a menudo sin proliferación del virus. Algunos autores se refirieron a un 3o. grupo de relaciones virus/célula, que acusa un raro equilibrio entre población celular y viral, como se encuentra en células afectadas por una infección viral crónica. Aquí se pueden presentar dos posibilidades: o bien los ciclos virales se desarrollan normalmente en unas pocas células, o éstas no son infectadas gracias a la acción de mecanismos defensivos, o bien todas las células están infectadas y producen virus, sin ser afectadas drásticamente, por éstos, en su propia vida. En este último caso el virus es, hasta cierto punto, tolerado por la célula. Ambas modalidades revisten extraordinario interés virológico y pueden conducir a hechos de gran valor práctico.

En los virus citóxicos, cuya capacidad patogenética se basa esencialmente en el número y naturaleza de las células que han destruido, se puede obtener una visión más clara de la acción patológica viral. Si se lograra evitar de alguna manera la infección de las células determinantes para la patogenia, automáticamente dejaría de producirse un cuadro patológico típico. En este sentido, el ejemplo más llamativo lo constituye la poliomielitis. Jappich mostró los impresionantes resultados de la va-

cunación en Europa y destacó el hecho que una inmunización por vía bucal con cepas debilitadas, practicada al término del embarazo no reviste ningún peligro para el RN, ni ha conducido nunca a malformaciones. Nuestros actuales conocimientos permiten afirmar que en todas las enfermedades virales, cuya sintomatología es ocasionada primariamente por especies virales citóxicas, la inmunización profiláctica activa constituye el método de elección para la prevención de la enfermedad. Esto es especialmente valioso para aquellas infecciones en que una viremia, como necesaria etapa patogénica ha sido observada con regularidad. Se trata aquí especialmente de la poliomielitis e infección sarampionosa. El problema de obtener la inmunidad por medio de vacunas vivas atenuadas o por vacunas por vía bucal en la inmunización masiva, por el otro, es igualmente indudable que no puede aniquilarse totalmente una especie viral ésta se multiplica en el organismo, en forma de cepas atenuadas.

Mitens demostró que la destrucción de la infección del virus de polio ejerce influencia sobre los antígenos virales. Especiales dificultades se presentan, en virtud de sus propiedades antigénicas, en virus que poseen una envoltura externa lipóide. Estas estructuras son portadoras de antígenos con cierta especificidad celular, como lo han demostrado *Schüfer*, *Henle* y otros autores, en algunos mixovirus. Estos virus se caracterizan en parte por una inusitada variabilidad en su conducta antigénica, de manera que una vacuna de eficiente acción contra infecciones de influenza debiera integrarse preferentemente con cepas virales causantes del estado epidémico que está ya en regreso.

Con el empleo de cepas atenuadas no siempre se puede excluir una contami-

nación con otros virus agregados, desconocidos o indeseables. Un virus atenuado podría atacar con prioridad a otras variedades de células con otros receptores o bien podría incluso producirse un nuevo mecanismo de formación de virus celulares, tal vez en el sentido de una infección crónica.

La vacunación antisarampión no ha sido aun aplicada en gran escala en Alemania, pero existe criterio uniforme en recomendarla, siempre que se tenga a mano una vacuna inocua. No sería aconsejable practicar campañas masivas de inmunización antes de que se haya comprobado en un material suficiente, la inocuidad de las vacunas alemanas.

En las embriopatías provocadas por el virus de la rubéola, las células con infección viral crónica parecen desempeñar un papel importante. No se sabe aún si actúa en estos casos un componente inmunológico o si las malformaciones son atribuibles directamente a una reacción de las células. A raíz de la epidemia de rubéola que se registró en Estados Unidos, *Sever* y *cols.* hicieron las siguientes comprobaciones: la sintomatología de las manifestaciones de la infección rubeolosa congénita es mucho más variada de lo que hasta ahora se suponía. Síntomas habituales son bajo peso de nacimiento, cataratas, microftalmia, retinopatía, cardiopatía congénita, púrpura trombocitopénica congénita, hepato y esplenomegalia, alteraciones óseas, ensanchamiento de la gran fontanela, retardo motor y psíquico. Un síntoma poco común lo constituye la ictericia. Puede haber además una serie de síntomas no característicos. Reviste importancia el pasaje del virus madre del fruto, a través de la placenta y la comprobación del virus en los tejidos de estos fetos que fueron examinados

después de un aborto terapéutico. Al término del parto se pueden efectuar cultivos del virus en las secreciones faríngeas en la orina, en el líquido c.r. y en una serie de tejidos. La eliminación del virus, que alcanza su máximo alrededor del primer mes después del parto va decreciendo paulatinamente para llegar a sólo un 7% de los infectados, al término del primer año. Naturalmente estos eliminadores de virus revisten extraordinaria contagiosidad y deben ser cuidadosamente aislados. Diferentes virus pueden originar histológicamente los mismos daños y sólo el hallazgo virológico puede proporcionar claridad al respecto. Otra infección viral que muestra indiscutiblemente rasgos de infección crónica y de un fuerte componente inmunológico, se presenta en el caso de la cariomeningitis linfocitaria (*Scheid*).

La discusión del simposio permitió entrever que fenómenos esenciales de la inmunidad frente a una infección viral, no son aún debidamente comprendidos.

La referencia a los virus tumorales se redujo necesariamente a consideraciones teóricas, haciéndose la extraordinaria problemática que existe en torno de las afecciones tumorales del hombre en especial de la leucemia. Hasta ahora no ha sido posible identificar un virus como agente causante de los tumores humanos, si bien hay algunos ejemplos en animales de experimentación. *Graffi* dio detalles de amplia experiencia que se tenía sobre leucemia viral, en lauchas. En la única afección tumoral humana, generada posiblemente por un virus el linfoma de Burkitt, *Henle* demostró las extraordinarias dificultades a que se ve enfrentado el virólogo. En principio no existe razón para dudar que tal, como en el animal puede existir también en el hombre virus oncógenos. Al igual co-

mo ocurre con el problema de la etiología viral de los tumores humanos la consideración de una quimioterapia antiviral se basa más bien en posibilidades teóricas que en realizaciones prácticas (*Eggers*). Esto en todo caso no debiera ser obstáculo para dar expresión a un cuidadoso optimismo.

Hipoplasia condropilosa

La condrodistrofia configura cada vez más un concepto que engloba a una gran variedad de disostosis. El cuadro denominado por Kaufmann condrodistrofia fetal conocido más bien como acondroplasia, es considerado, en base a recientes investigaciones como una entidad bien delimitada, sin variantes. Formas de transición, abortivas y atenuadas, en una palabra, "casos atípicos" pertenecen a otras disostosis. Su individualización es al menos posible en la infancia y necesaria por razones pronósticas genéticas y en parte terapéuticas. Un ejemplo de la progresiva desintegración del término de condrodistrofia lo proporciona la hipoplasia condropilosa descrita en 1964 por Mc Kusick en EE.UU. como un cuadro bien diferenciado de la acondroplasia. Los AA, refieren 3 casos de esta afección, los primeros que han sido descritos en Alemania. Se trata de un trastorno del crecimiento, a menudo reconocible ya en el momento del parto, pero de sólo regular desarrollo en el niño pequeño. Una vez bien esbozado, se puede observar la existencia de un enanismo, con un tronco relativamente largo y extremidades cortas. El cráneo es de conformación normal las manos son cortas y toscas y los dedos separados como los ejes de una rueda. El tórax puede estar deformado en forma de campana, por prominencia del esternón superior y retracción del inferior, los extremos de las costillas pueden acusar la forma de

un rosario. Existe flaccidez del tejido conjuntivo y las articulaciones de los codos no pueden ser plenamente extendidas. Las demás articulaciones conservan intacta su movilidad. El pelo es fino y ralo, débilmente pigmentado y quebradizo. El diámetro piloso está notoriamente disminuido. Las uñas pueden ser cortas y quebradizas. También existe a veces hexadactilia. A menudo se describen trastornos intestinales (síndrome de malabsorción, megalocolon congénito, síndromes celíacos). No se comprobó alteraciones sanguíneas (Ca-P, fosfatasa alcalina) y la eliminación de los mucopolisacáridos es normal.

Desde el punto de vista radiológico se trata de una disostosis metafisiaria que afecta de manera característica preferentemente las articulaciones de la rodilla y los huesos tubulares cortos. En casos aislados puede haber solo un compromiso de las metáfisis femorales distales (Maroteaux). Las líneas metafisiarias se presentan onduladas, algo irregulares, y las zonas de calcificación están ensanchadas, en parte con zonas quísticas más claras. Con frecuencia se observa en la rodilla un mayor compromiso de los segmentos metafisiarios medianos, en comparación con los laterales, lo que en el adulto aun se puede traducir en un engrosamiento del condilo femoral mediano con posición oblicua del pliegue de la articulación. El peroné es menos afectado que la tibia por el trastorno del crecimiento y se presenta de mayor longitud lo que puede manifestarse en determinaciones de la articulación del pie. En el RN los AA. encontraron como único síntoma radiológico una incurvación interna del muslo. Las epífisis acusan siempre una disposición y estructuración normal. La osificación se verifica en forma retrasada. Los cuerpos vertebrales tienen en algunos casos la forma de columnas cor-

tas y elevadas. La entrada pelviana suele estar estrechada en sentido oval oblicuo, lo que puede constituir una indicación para una intervención cesárea (Mc Kusick). En otro sentido, no se observa alteración de la pelvis. El cráneo es radiológicamente normal.

La hipoplasia condropilosa es confundida especialmente con la acondroplasia, pero en esta última existe un macrocráneo, una raíz nasal situada profundamente y una frente prominente. Los huesos tubulares también están más incurvados y cortos. En los cuerpos vertebrales los diámetros disminuyen en sentido cráneo-caudal. La incisura isquiática de la pelvis aparece nítidamente recortada en forma de pequeño arco, las palas pelvianas son de forma cuadrada y tosca. Las alteraciones de la pelvis y de los cuerpos vertebrales posibilitan ya un diagnóstico diferencial en el RN. Los pelos son normales en la acondroplasia. Esta última está sujeta a una herencia autosomal dominante, la hipoplaxia condropilosa, en cambio, a un autosomal recesiva.

En el raquitismo las metáfisis también adoptan la forma de un cáliz, pero sus límites son poco nítidos. Craneotabes, osteoporosis y alteraciones sanguíneas y urinarias, contribuyen a la diferenciación de las diversas formas de raquitismo.

Pacientes con grave hipofosfatasa sobreviven rara vez los primeros meses de vida. En los casos más leves contribuyen radiológicamente el diagnóstico diferencial, las amplias suturas craneanas la craneostosis clínicamente la precoz pérdida dentaria y químicamente, la menor tasa de fosfatasa alcalina y eliminación de fosfoetanolamina.

Las alteraciones metafisiarias son mucho más graves en la disostosis metasfi-

siaria tipo Jansen, no confundibles, por tanto con aquellas de la hipoplasia condropilosa. En la forma Schmid de la disostosis metafisiaria que se hereda en forma autosomal-dominante, lo que la diferencia de la hipoplasia condropilosa las metafisis proximales del fémur están más afectadas que las de la rodilla. La coxa vara resultante, posibilita un diagnóstico diferencial, aun en el adulto. El enanismo no es tan manifiesto, las manos son menos cortas que en la hipoplasia condropilosa. Histológicamente el número de las células condrales, en correspondencia de las zonas de crecimiento, no está disminuido en la disostosis metafisiaria Schmid, como en la hipoplasia condropilosa.

El síndrome Ellis-van Creveld puede ser confundido con la hipoplasia condropilosa por las uñas quebradizas y el pelo fino. Pero el primero se caracteriza por un labio superior corto con múltiples frénulas, defectos dentarios, alteraciones radiológicas característica de la epifisis tibial lateral, un acortamiento progresivo de las falanges, de proximal a distal a menudo una cardiopatía congénita y, como condición sine qua non, una hexadactilia postaxial.

La diferenciación con numerosas otras disostosis, como p. eje. la enfermedad de Morquio, la pseudocondroplasia, el enanismo diastrófico y meta-

trófico, no es difícil por los defectos epifisarios de osificación que éstas presentan.

Exámenes histológicos revelaron en la hipoplasia condropilosa una llamativa disminución de las células condrales (*Mc Kusick*). Además los condroblastos no estaban dispuestos en columnas. El cuadro histológico no se diferenció de aquel de la acondroplasia. Patogénicamente no se trata en forma primaria de acuerdo a estos hallazgos, de un trastorno de la osificación sino de una deficiente proliferación de células condrales, y con ello hipoplasia condral.

La dolencia se transmite en forma autosomal-recesiva. En las familias afectadas por esta hipoplasia se encontró, sin embargo muchos menos portadores de sus estigmas que lo esperado, en base a la relación 1: 3. Este déficit puede explicarse por una menor penetrancia, (70%) (*Mc Kusick*). La menor exteriorización de los síntomas en algunos pacientes, especialmente masculinos, tiene el mismo origen. Un buen ejemplo para la cambiante expresividad ginecotropa, lo proporciona el caso de 2 hermanos observados por los AA. en que la niña fue afectada mucho más intensamente que su hermano.

Reproducido de la Revista Chilena de Pediatría, Vol. 40, No. 5, 1969, págs. 403-408