

M.E. Cerrato Rodríguez¹, M.F. Fresno Forcelledo¹, A. Ramos Aparicio², C. Moro Bayón², P.M. Santos Rodríguez², A. Herrero Zapatero¹

An Esp Pediatr 1997;47:424-426.

Introducción

El neuroblastoma es la neoplasia sólida maligna más frecuente durante el período neonatal, la presentación quística es muy poco frecuente en el recién nacido^(1,2).

Presentamos dos casos de neuroblastoma quístico neonatal, uno de ellos diagnosticado prenatalmente. Se describen los hallazgos anatomopatológicos e inmunohistoquímicos, con especial referencia al valor pronóstico de la expresión bcl-2 en las células tumorales y su utilidad como marcadores de progresión tumoral.

Casos clínicos

Caso 1

Niño enviado por su pediatra a nuestro Servicio al detectar una masa abdominal en la revisión de los 15 días de vida. Padres jóvenes y sanos. Primera gestación de una duración de 38 semanas. Parto eutócico. T. Apgar 9/10.

En la exploración al ingreso se palpa una masa en hipocondrio izquierdo de borde duro y liso, de unos 7 cm de diámetro. El resto de la exploración no tiene interés. Peso 3.260 g, talla 52 cm, P. cefálico 36 cm.

Exámenes complementarios. Hemograma, bioquímica en sangre, estudio de coagulación, sistemático y sedimento en orina normales. Catecolaminas en orina, LDH, dopamina, enolasa neuronal específica y ferritina en plasma normales. La Rx de tórax, abdomen y serie ósea: normales. En la ecografía abdominal se observó la existencia de una imagen quística redondeada de 5 cm de diámetro aproximadamente y bordes bien definidos, localizada en hipocondrio izquierdo. En la TAC abdominal se apreció una masa hipodensa en contacto con el polo superior del riñón izquierdo al que desplazaba ligeramente hacia atrás. En la urografía intravenosa realizada, se demostró compresión del riñón hacia abajo y atrás. La gammagrafía con MIBG-Z fue normal. Con la sospecha de tumoración quística suprarrenal izquierda, se intervino al mes de vida, extirpándose completamente una masa suprarrenal izquierda de aspecto quístico e independiente del riñón de ese lado.

El estudio anatomopatológico reveló macroscópicamente la

Neuroblastoma quístico. Estudio de bcl-2

presencia de una estructura quística de 5 x 4 x 2 cm con una superficie blanco-grisácea y de contenido hemático en su interior y en el espesor de la pared, siendo el grosor de la misma 3 mm. Microscópicamente la neoformación estaba constituida por pequeños espacios quísticos ocupados por material hialino y delimitados por células redondeadas u ovoideas de citoplasma claro y escaso con núcleos redondeados e hiper cromáticos; algunos núcleos polilobulados presentaban discreto pleomorfismo, la cromatina era granular y los nucleolos patentes. Se observaron ocasionales figuras de mitosis.

El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para ENS, S-100, bcl-2, CD34 con patrón de buena vascularización, Ki67 menor del 10%, y negatividad para DESM, NFL, PAGF y CRG.

Diagnóstico anatomopatológico: Neuroblastoma.

La evolución después de la intervención cursó sin incidencias y actualmente (3 años después de la intervención), el paciente se encuentra bien, siendo normales la exploración física y los estudios analíticos y ecográficos realizados.

Este caso ya fue descrito en *Rev Esp Pediatr* 1994;50(3):281-283. La utilidad de su revisión actual, utilizando técnicas inmunohistoquímicas es evidente a juzgar por los resultados arriba expuestos.

Caso 2

Recién nacido varón que ingresa para estudio de una masa quística suprarrenal derecha, detectada por ecografía prenatal. Gestación de 40 semanas, transcurrió sin incidencias. En la 39ª semana se observó en el estudio ecográfico una imagen quística sobre el riñón derecho. Parto con fórceps. T. Apgar 9/10.

La exploración al nacimiento fue normal, no palpándose ninguna masa abdominal. Peso 3.400 g, talla 51 cm, P. cefálico 32,5 cm.

Exámenes complementarios. El hemograma, valores de bioquímica en sangre, catecolaminas en orina, LDH, alfa-fetoproteína, beta-HCG, enolasa neuronal específica y ferritina plasmática normales.

La radiografía de tórax y la serie ósea fueron normales. En la ecografía abdominal se observó una masa quística en hipocondrio derecho que desplazaba el hígado hacia arriba y el riñón derecho hacia abajo y adelante. La TAC abdominal con contraste objetivó una masa quística suprarrenal derecha bien delimitada, sin tabiques y de 2,2 x 2 cm, sugiriendo como primer diagnóstico el de neuroblastoma quístico.

Servicios de ¹Anatomía Patológica y ²Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Correspondencia: M.E. Cerrato Rodríguez. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo

Recibido: Octubre 1996

Aceptado: Mayo 1997

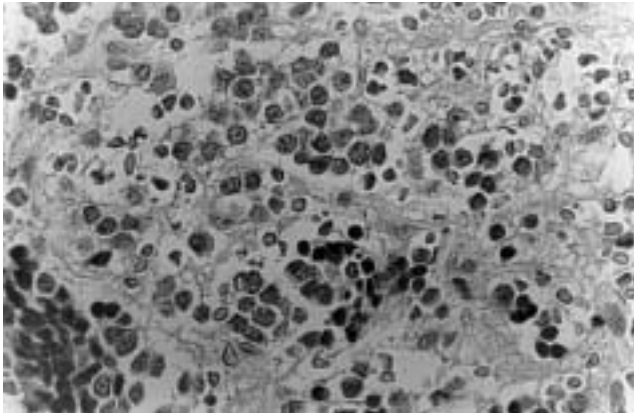


Figura 1. Nidos, bandas y acumulaciones de células neuroblásticas que forman parte de la pared del quiste (H-E x400).

La gammagrafía con MIBG-Z 123 m IBG fue normal.

Es intervenido a los 17 días de edad, se extirpó la masa en su totalidad, no observándose adenopatías sospechosas.

El estudio anatomopatológico reveló macroscópicamente la presencia de una estructura quística de 2,2 x 2 x 1,8 cm de superficie algo irregular y de contenido seroso en su interior, siendo la pared de un grosor de 1-1,5 mm. Microscópicamente la neoformación estaba constituida por nidos, bandas o acumulaciones de elementos celulares de tipo neuroblástico de citoplasma apenas visible, núcleo moderadamente hiper cromático, riguroso monomorfismo y muy escaso índice mitótico, inferior a una mitosis por 50 campos, así como mínimo índice cariográfico (Fig. 1). Periféricamente se observaba corteza suprarrenal. Por dentro de esta capa de células neuroblásticas asienta una pared muscular y fibrosa de grosor variable que presenta fino revestimiento interno en el que a veces se reconocen elementos endoteliales. No observamos infiltración de la corteza suprarrenal.

El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para ENS S-100, bcl-2 (Fig. 2), CD34 con patrón de buena vascularización, Ki67 menos del 10%, y negatividad para DESM, NRF, PAGF y CRG.

Diagnóstico anatomopatológico: Neuroblastoma.

No presentó ninguna incidencia después de la intervención y en la actualidad (6 meses después de la intervención), la exploración, estudio ecográfico abdominal y catecolaminas en orina son normales.

Discusión

Las masas suprarrenales en el recién nacido plantean siempre el diagnóstico diferencial con: hemorragia adrenal, quiste simple, abscesos, neuroblastoma, duplicación renal, hidronefrosis, quiste renal, nefroblastoma, quiste pancreático, quiste de ovario, quiste de colédoco y duplicación entérica⁽¹⁾. Los ultrasonidos han resultado muy útiles para distinguir las características de estas masas y especialmente la hemorragia adrenal.

En la literatura científica revisada se recogen 10 casos de

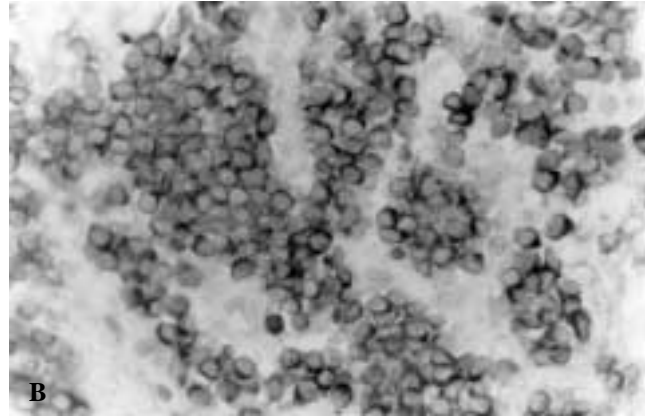
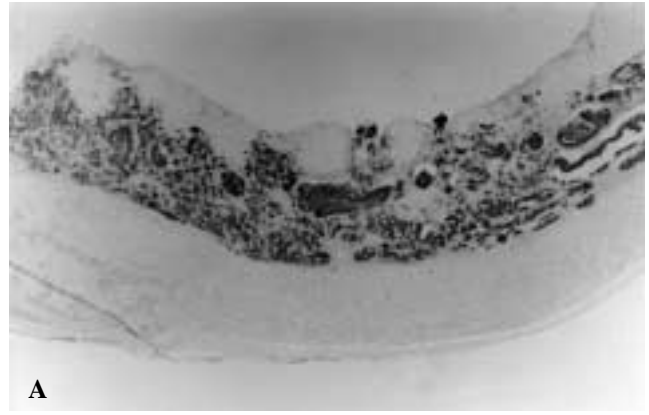


Figura 2. Tinción inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal anti-bcl-2. Se observa positividad en más del 50% de la población tumoral. A: (x25). B: (x400).

neuroblastoma adrenal diagnosticados antes del nacimiento^(3,4); de ellos, sólo seis eran neuroblastomas quísticos adrenales; de ahí el interés del segundo de nuestros casos aportados. Diagnosticados postnatalmente se recogen más casos, pero son muy pocos los que se describen con formas quísticas⁽⁵⁾, como ocurre con el primero de los presentados en este estudio.

En cuanto a las características histológicas, ambos tumores estaban bien encapsulados y constituidos por elementos neuroblásticos de núcleos uniformes, a veces polilobulados, y escaso citoplasma. El índice mitosis-cariorexis por 5.000 células fue menor de 100. Las tinciones con la enolasa neurón-específica y la proteína S-100, ambos marcadores de maduración neural, fueron positivos. Todos estos datos, junto a la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, hacen incluir ambos casos, según la clasificación de Shimada⁽⁶⁾, en un estadio I.

Existen numerosos estudios que relacionan el estadiaje con el pronóstico de estos tumores⁽⁷⁻⁹⁾, de manera que los casos que aquí discutimos serían considerados de buen pronóstico. El neuroblastoma es la neoplasia maligna en la que se han descrito mayor número de regresiones espontáneas, apuntándose como uno de los mecanismos para explicar este fenómeno la apoptosis. Por otra parte, la apoptosis se considera programada genéticamente bajo el control inhibitorio de la oncoproteína bcl-2, de tal ma-

nera que la sobreexpresión de este protooncogén juega un papel importante en el aumento de la supervivencia de las células⁽¹⁰⁾. Los últimos trabajos en este sentido consideran que la expresión de bcl-2 en más del 50% de las células tumorales se relaciona con pobre diferenciación histológica y evolución clínica menos favorable^(11,12).

Con el fin de predecir la evolución de nuestros casos aplicamos tinciones inmunohistoquímicas con un anticuerpo monoclonal anti-bcl-2. A este respecto, en los dos tumores estudiados, aun considerándose ambos estadio I, como hemos expuesto anteriormente, la expresión de la proteína bcl-2 fue positiva en más del 50% de las células tumorales y el índice cariorréxico en ambas neoplasias muy bajo; estos datos podrían quizás indicar que la capacidad de regresión sería escasa en ambos tumores.

Abreviaturas

ENS: Enolasa. Isoenzima de diferenciación neural y neuroendocrino.

S-100: Proteína soluble de bajo peso molecular. Marcador glial.

bcl-2: Oncogén relacionado con la muerte celular programada.

CD34: Anticuerpo monoclonal que reconoce superficie endotelial.

Ki67: Factor de proliferación celular en tejidos procesados en parafina.

DESM: Desmina. Marcador muscular.

NRF: Neurofilamento. Identifica neuronas y células neuroendocrinas.

PAGF: Proteína gliofibrilar ácida. Forma los filamentos intermedios característicos de células gliales.

CRG: Cromogranina. Marcador específico de diferenciación neuroendocrina.

Bibliografía

- 1 Van der Water JM, Foukalsrud EW. Adrenal cysts in infancy. *Surgery* 1966; **60**:1267-1270.
- 2 Tubergen DG, Heyn RM. In situ neuroblastoma associated with an adrenal cyst. *J Pediatric* 1970; **76**:451-453.
- 3 Atkinson GO, Zaatari GS, Lorenzo RL, Gay BB, Garvin AJ. Cystic neuroblastoma in infants: radiographic and pathologic features. *Am J Roentgenol* 1986; **146**:113-117.
- 4 Huddart S, Mann J, Stevens MCG y cols. Neuroblastoma diagnosed antenatally: a treatment dilemma with implications for screening. *Med Pediatr Oncol* 1992; **20**:156-161.
- 5 Núñez R, Cabáñez JA, Blesa E. Pseudoquistes hemorrágicos suprarrenal congénito y neuroblastoma in situ. *Ann Esp Pediatr* 1989; **30**:237-238.
- 6 Shimada H, Chatten J, Newton WA y cols. Histopathological prognostic factors in neuroblastic tumours definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; **73**:405-416.
- 7 Ho PTC, Estroff JA, Kozakewich H y cols. Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dama-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; **92**:358-363.
- 8 Adams GA, Shochat SJ, Smit EI y cols. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:372-378.
- 9 Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F y cols. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; **11**:1466-1477.
- 10 Hockenbery DM, Núñez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; **348**:334-336.
- 11 Castle VP, Heidelberger KP, Bromberg J, Xianglan O, Mukund D, Núñez G. Expression of the apoptosis-suppressing protein bcl-2, in neuroblastoma is associated with unfavorable histology and N-myc amplification. *Am J Pathol* 1993; **143**:1543-1550.
- 12 Koizumi H, Wakisaka M, Nakada K y cols. Demonstration of apoptosis in neuroblastoma and its relationship to tumour regression. *Virchows Arc* 1995; **427**:167-173.