

## Tumor neuroblástico en adultos: reporte de dos casos

Mauricio Brindis Zavaleta,\* Javier Baquera Heredia,\* Rafael Padilla Longoria,\*\* Carlos Ortiz Hidalgo\*

### RESUMEN

El neuroblastoma es la neoplasia maligna sólida extracraneal más frecuente durante la infancia; la mayor parte (90%) se diagnostica en los primeros cinco años de vida y es muy rara durante la etapa adulta. Los neuroblastomas se derivan de células de la cresta neural; se originan en la médula suprarrenal, los ganglios simpáticos paravertebrales y la paraganglia del sistema nervioso simpático. Cuando se comparan por estadios, en la infancia y en la edad adulta, los pacientes adultos no parecen tener mejor pronóstico. Se comunican dos casos de neuroblastomas en pacientes mayores de 18 años de edad, evaluados en el hospital ABC de la ciudad de México durante los últimos seis años. Los tumores se estudiaron por métodos convencionales de patología quirúrgica, inmunohistoquímica y citometría estática.

**Palabras clave:** neuroblastoma, inmunohistoquímica, citometría estática.

### ABSTRACT

Neuroblastoma, is the most common extracranial solid malignancy in children, the majority of this neoplasm (90%) are diagnosed in the first 5 years of life, rarely occurs in adults. The neuroblastomas derive from the neural crest and arise in the adrenal medulla, paravertebral sympathetic ganglia, and sympathetic paraganglia. When children and adults compared by stage, adults do not have a better prognosis in some series. We have cared for two neuroblastomas patients older than 18 years of age at American British Cowdray Medical Center, in Mexico during the past 6 years. Neuroblastoma was diagnosed in these patients by conventional pathologic, immunohistochemistry methods and static cytometria.

**Key words:** Neuroblastoma, immunohistochemistry, static cytometria.

**E**l neuroblastoma es la neoplasia sólida extracraneal más frecuente durante la infancia, principalmente durante los primeros tres años de vida; la mayor parte de las neoplasias neuroblásticas (90%) se diagnostican en los primeros cinco años de edad, rara vez se aprecian en adultos.<sup>1</sup> Las neoplasias neuroblásticas malignas, generalmente se expresan durante el desarrollo fetal o la infancia; son neoplasias embrionarias originadas en estructuras del sistema nervioso simpático derivadas de la cresta

neural; suele afectar la médula suprarrenal, los ganglios simpáticos paravertebrales y los de la paraganglia (en específico el órgano de Zuckerkandl).<sup>2</sup> La comparación entre pacientes con tumores neuroblásticos en la infancia y adultos, radica en que estos últimos tienen pronóstico pobre,<sup>3</sup> aunque comportamiento menos agresivo, por lo que se pensó responderían mejor a la quimioterapia e intervención quirúrgica.<sup>4</sup> Se comunican dos casos de neuroblastoma en pacientes mayores de 18 años de edad, tratados en el hospital ABC de

la ciudad de México en los últimos seis años, mediante análisis inmunohistoquímico y citometría estática.

### CASOS CLÍNICOS

#### Primer caso

Mujer de 38 años de edad con antecedente de sangrado transvaginal irregular de un año de evolución. El ultrasonido mostró una tumoración/masa retroperitoneal del lado izquierdo. Una semana antes de la intervención quirúrgica, la tomografía computada mostró una tumoración

\* Departamento de Patología Quirúrgica.

\*\* Departamento de Cirugía Oncológica.  
American British Cowdray Hospital, México

Correspondencia: Carlos Ortiz-Hidalgo. Sur 136 Núm. 116. Colonia Las Americas. CP 01120; México DF. Teléfono-Fax: (55) 5230-8171.  
E-mail: cortiz@abchospital.com

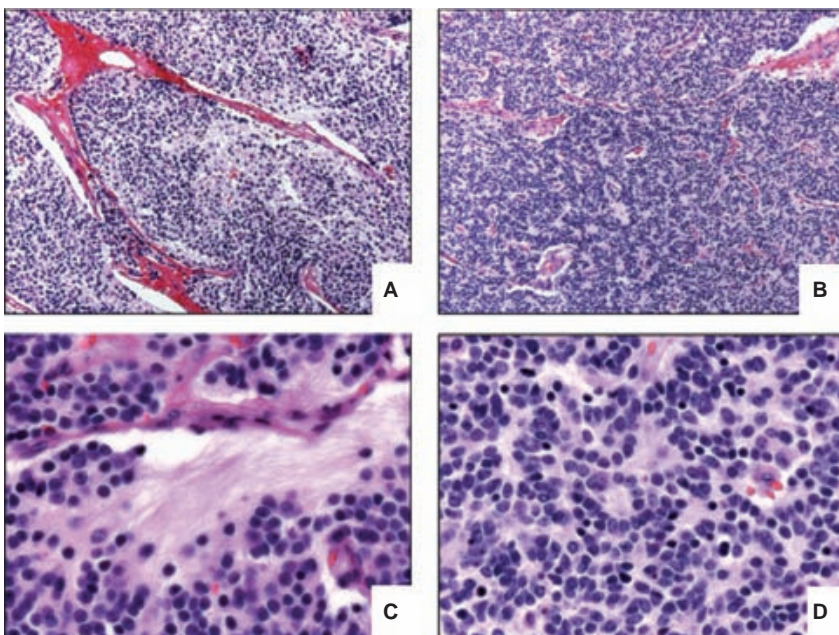
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

retroperitoneal de 12 cm en la glándula suprarrenal izquierda, sin afección de las estructuras vecinas. Se efectuó la resección quirúrgica del tumor.

En la laparotomía se observó una tumoración de 12.5 x 9 x 5.5 cm, rodeada por una capsula fibrosa y la glándula suprarrenal remanente. Al corte, la superficie de sección tenía aspecto heterogéneo, de color gris y rojo, con áreas de contornos geográficos, áreas hemorrágicas y cambios quísticos. Se apreciaban zonas color blanco y amarillas similares a calcificaciones en toda la superficie.

El examen microscópico correspondió a neoplasia de aspecto nodular, separada por septos incompletos en 65% del material estudiado (figura 1A y B). Las áreas nodulares se encontraban formadas por células poco diferenciadas, pequeñas, redondas y azules, con citoplasma poco evidente y relativa homogeneidad. En los espacios intercelulares había escaso material fibrilar (neuropilo) (figura 1C). También se observaron células dispuestas en rosetas (rosetas de H-W), con material fibrilar en el centro, sin luz clara (figura 1D). Los septos estaban constituidos por células fusiformes de núcleo alargado y con escasos vasos sanguíneos; además, se apreciaban zonas de hemorragia reciente, de aspecto nodular, que constituían 30% de la superficie estudiada. Estos hallazgos correspondieron a neoplasia neuroblástica indiferenciada, escasa en estroma Schwanniano. Se encontró un componente de neuroblastoma pobremente diferenciado en 2% (con abundante estroma) y en diferenciación en 3 % de la superficie. El diagnóstico final fue ganglioneuroblastoma nodular.



**Figura 1.** Caso 1. Nódulos de células neurales poco diferenciadas y separadas por septos incompletos (A). Áreas hipercelulares con escaso material intercelular (neuropilo) (B y C). Formaciones rosetoides con neuropilo en el interior y ausencia de luz (rosetas de H-W) (D).

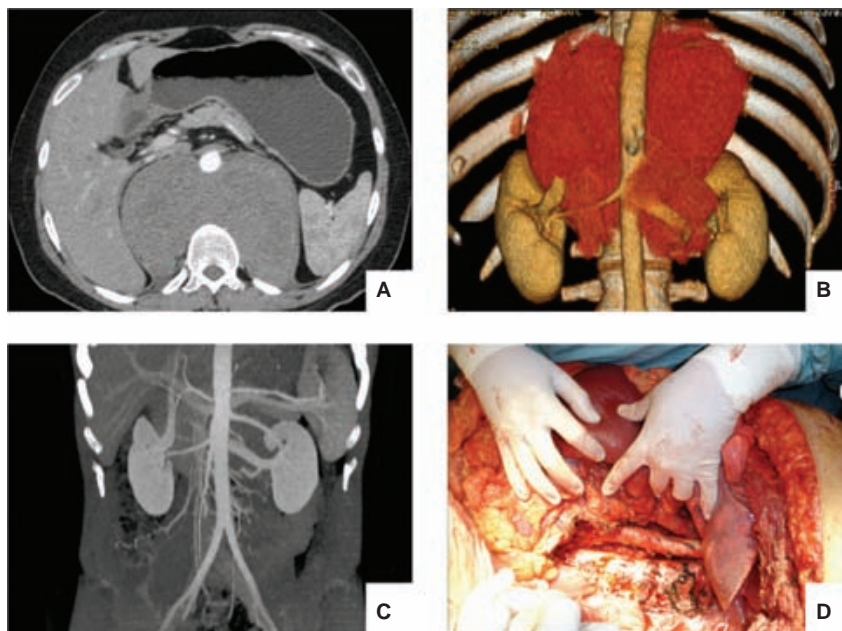
El índice de mitosis cariorrexis (MKI) fue bajo. El análisis de ADN por citometría estática coincidió con neoplasia hipodiploide.

#### Segundo caso

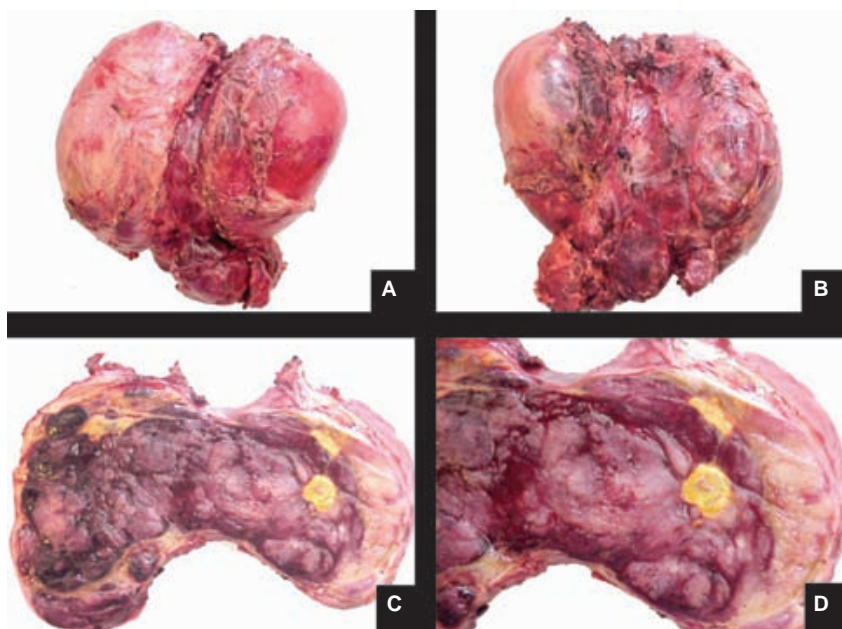
Hombre de 31 años de edad con dolor abdominal inespecífico de seis meses de evolución. Se realizó un ultrasonido abdominal con hallazgo de tumor retroperitoneal. Antes de intervenir se efectuó la tomografía axial, en la que se observó una tumoración retroperitoneal y mediastinal bilateral, sin afección de los vasos u otras estructuras de importancia (figura 2A, B y C). Se obtuvo una biopsia por aspiración con aguja fina, guiada por tomografía axial, con la que se estableció el diagnóstico de neuroblastoma en otra institución. El tratamiento consistió en tres ciclos de doxorubicina y cis-

platino sin respuesta alguna. En la laparotomía, realizada en nuestra institución, se apreció una neoplasia de 17 x 15.7 x 12.1 cm, de color blanca y encapsulada, la cual fue removida (figura 2D).

Los hallazgos macroscópicos mostraron una tumoración bilobulada separada por surcos, anterior y posterior, condicionados por la impresión de la aorta (anterior) y la columna vertebral, (posterior) que le daban aspecto de istmo (figura 3A y B). El tamaño en cada lóbulo fue de 10 x 7.1 cm. (derecho e izquierdo) y del istmo de 5.7 cm. La superficie de corte era blanda, de aspecto nodular, con áreas rojas y oscuras separadas por septos fibrosos (figura 3C). Se observaron áreas de aspecto estelar de color amarillo (calcificaciones) y zonas hemorrágicas focales (figura 3D).



**Figura 2.** Caso 2. Tomografía computada: neoplasia retroperitoneal bilateral, localizada por detrás de la aorta y delante de la columna vertebral (A). La reconstrucción tridimensional y tomografía contrastada demuestran que la neoplasia no afecta los vasos renales (B, C). Lecho quirúrgico después de la extirpación tumoral (D).



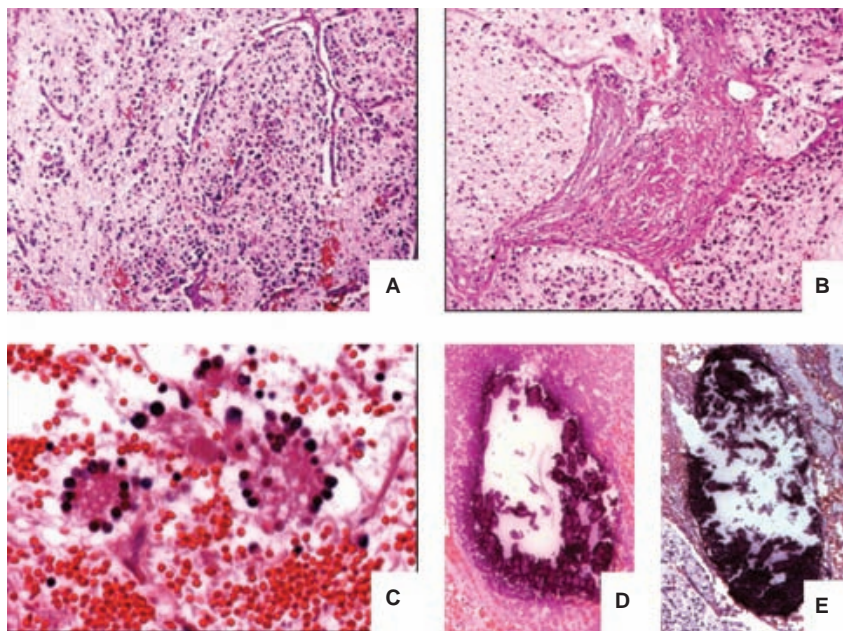
**Figura 3.** Caso 2. Aspecto anterior de la neoplasia, nótese el surco debido a la impresión de la aorta (A) y la columna vertebral (B). La superficie de corte tiene aspecto nodular, heterogénea, hemorrágica con áreas de color marrón claro; de manera focal exhibe calcificaciones (áreas en color amarillo) (C, D).

Los hallazgos microscópicos mostraron abundante neuropilo (figura 4A), células con núcleo alargado y excéntrico, con cromatina vesiculosa y un sólo nucleolo prominente; el citoplasma era eosinófilo o amfófilo. Al igual que en el caso anterior, se apreciaban septos incompletos, delgados y gruesos, formados por células de Schwann que representaban 5% de la neoplasia (figura 4B) y numerosas formaciones rosetoides con material fibrilar en el interior, pero sin formación de luces (rosetas de H-W) (figura 4C). También hubo hemorragia reciente y antigua. El índice de mitosis cariorrexis fue bajo. Se apreció necrosis y tejido calcificado en 5% de la superficie examinada (figura 4D y E). En la citometría estática, el DNA tumoral fue diploide. El diagnóstico coincidió con neuroblastoma en diferenciación.

Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica con anticuerpos para desmina (1:50, Dako), vimentina (1/200, Biogenex), CD-99 (1/50, Biogenex), CD-56 (1:50, Cell Marque), sinaptofisina (1/800, Cell Marque), neurofilamentos (1:100, Cell Mark), cromogranina (1-600, Cell Marque), PS-100 (1:3000, Biogenex, sin recuperación), Ki-67 (1:100, Cell Marque) y catepsina D (1:50, Biogenex). El método de recuperación antigénica se realizó con Cell Marque Declere (40 minutos a 94°C).

La paciente del primer caso mostró positividad difusa y reacción intensa para cromogranina, sinaptofisina y CD-56 en las células neuroblásticas (figura 5 A, B). Los anticuerpos para S-100, neurofilamentos, catepsina D y vimentina resultaron positivos en las áreas de neuropilo y en las de diferenciación ganglionar temprana y tardía.





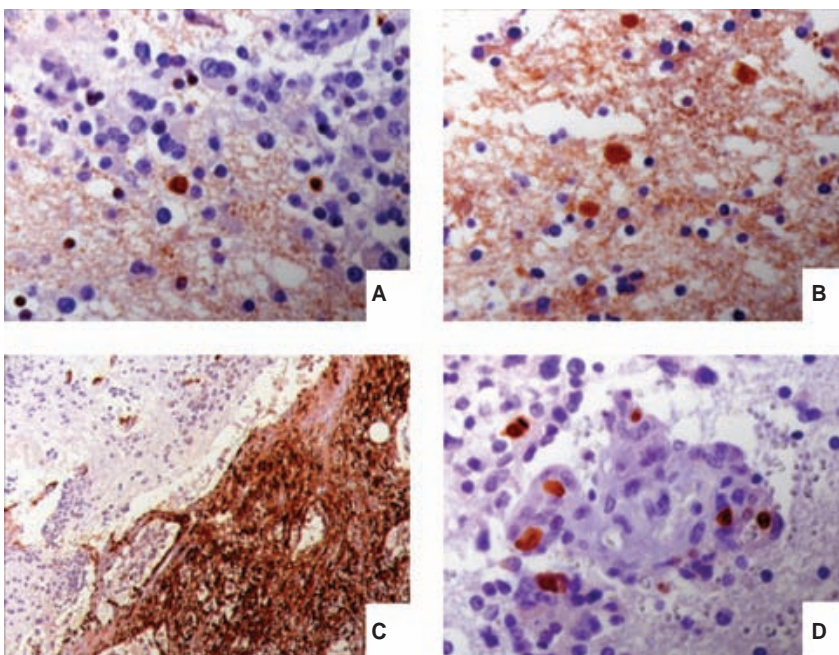
**Figura 4.** Caso 2. Neoplasia de menor densidad celular con abundante neuropilo, septos incompletos, delgados y gruesos (A, B). Rosetas de H-W con neuropilo en el interior, rodeadas de hemorragia reciente (C). Calcificaciones asociadas con necrosis y tejido tumoral viable (D, E).

El paciente del segundo caso mostró positividad a sinaptofisina en las áreas de neuropilo y las células neoplásicas; la proteína S-100 fue positiva en menos de 5% de las células neoplásicas (células de estroma Schwanniano) (fig. 5 C), el índice de proliferación celular, determinado con Ki-67, fue menor a 1% en las células neoplásicas (fig. 5 D). La vimentina, CD-99 y Glut-1 resultaron negativos.

## DISCUSIÓN

El pronóstico de pacientes pediátricos con neuroblastomas es variable, pues depende de su edad y estadio de la enfermedad al momento de establecer el diagnóstico.<sup>5</sup> La incidencia de neuroblastomas durante la infancia, en Estados Unidos, se estima en 500 casos al año. Los casos de neuroblas-

toma en adultos son poco frecuentes, pero similares en muchos aspectos a los que aparecen en la infancia. Algunas diferencias establecidas, con base en análisis retrospectivos, señalan que los neuroblastomas en la infancia aparecen en sitios donde se encuentra tejido neural del sistema nervioso simpático (la médula suprarrenal, el retroperitoneo, mediastino posterior, la pelvis y el cuello). El tumor puede localizarse en estos sitios o hacer metástasis hacia los ganglios linfáticos locales o distantes. La infiltración en la médula ósea es frecuente; algunos autores han reportado invasión hacia el hueso cortical. Otro sitio importante de metástasis es el hígado, los pulmones, el cerebro y la piel.<sup>6</sup> El neuroblastoma *in situ* se encuentra en 1 de cada 220 autopsias de médula suprarrenal, de infantes menores de tres



**Figura 5.** Caso 2. Reacción con sinaptofisina focalmente positiva en células neoplásicas (A); los neurofilamentos fueron positivos en el neuropilo y las células neuroblásticas (B). La proteína S-100 fue intensamente positiva en las células y los septos formados por células de Schann (C). El índice de proliferación celular, determinado con Ki-67, fue bajo (D).

meses que fallecieron por causas no relacionadas con patología tumoral, pero asociadas con malformaciones cardíacas.<sup>7</sup>

Los neuroblastomas en adultos suelen aparecer en sitios inusuales, con respecto a los tumores durante la infancia. Son neoplasias extra-abdominales que se manifiestan en los glúteos, regiones distales de las extremidades inferiores, el cuello y parénquima cerebral.<sup>8</sup> El patrón de manifestación anatómica es un reflejo de comportamiento biológico diferente. El significado de esto es aun incierto.<sup>3</sup> Desde el punto de vista morfológico, los tumores son idénticos a los que se aprecian en niños, con grados variables de diferenciación y patrón de crecimiento.<sup>2-4,6</sup>

El sistema de estadificación para neuroblastomas durante la infancia es el de la clasificación internacional de 1999.<sup>1</sup> Es de importancia pronóstica y relevancia biológica para la evaluación y análisis de los pacientes pediátricos con tumores neuroblásticos.<sup>9,10</sup> Se realiza con base en los cambios morfológicos asociados con la secuencia de maduración.<sup>1</sup> Este esquema se utiliza ampliamente, ya que correlaciona los datos morfológicos y la edad con el pronóstico; sin embargo, no se aplica para tumores

neuroblásticos en adultos, porque tienen curso menos indolente que en los niños y, sin importar el estadio, el pronóstico es pobre.<sup>5,8</sup> Algunos autores pensaron que el pronóstico era mejor en los adolescentes después de la quimioterapia intensiva. Esto se relacionó con la ausencia de factores pronósticos desfavorables, como la amplificación del gen myc-N, que en los adolescentes y adultos se expresa con menor frecuencia (11 vs 21% en adolescentes y niños, respectivamente).<sup>8</sup> Los neuroblastomas en adolescentes representan menor respuesta a la quimioterapia, en comparación con la infancia, especialmente en sitios de metástasis;<sup>11</sup> por lo tanto, debe considerarse la edad como factor de riesgo y establecer tratamientos más agresivos en estos casos.<sup>8</sup>

#### REFERENCIAS

1. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the international neuroblastoma pathology committee. *Cancer* 1999;86:349-63.
2. Allan SG, Cornbleet MA, Carmichael J, Arnott SJ, Smyth JF. Adult neuroblastoma. Report of three cases and review of the literature. *Cancer* 1986;57:2419-21.
3. Aleshire SL, Glick AD, Cruz VE, Bradley CA, Parl FF. Neuroblastoma in adults. Pathologic findings and clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:352-6.
4. Lopez R, Karakousis C, Rao U. Treatment of adult neuroblastoma. *Cancer* 1980;45:840-44.
5. Franks LM, Bollen A, Seeger RC, Stram DO, Matthay KK. Neuroblastomas in adults and adolescents. An indolent course with poor survival. *Cancer* 1997;79:2028-35.
6. Kaye JA, Warhol MJ, Kretschmar C, Landsberg L, Frei E. Neuroblastoma in adults. Three cases reports and review of the literature. *Cancer* 1986;58:1149-57.
7. Beckwith JB, Perrin EV. In-situ neuroblastoma: Its contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963;43:1089-104.
8. Conte M, Parodi S, De Bernardi B, Milanaccio C, et al. Neuroblastoma in adolescents. The Italian experience. *Cancer* 2006;106:1409-17.
9. Goto Sh, Umehara Sh, Gerbing R, Stram DO, et al. Histopathology (international neuroblastoma pathology classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors. *Cancer* 2001;92:2699-708.
10. Ambros IM, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. *Cancer* 2002;94:1574-83.
11. Gaspar N, Hartmann O, Munzer C, Bergeron C, et al. Neuroblastoma in adolescents. *Cancer* 2003;98:349-55.

## XXVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE PATOLOGÍA

Antigua, Guatemala

2 al 6 de noviembre del 2009

INFORMES:

Dr. Víctor Argueta  
arguetasandoval@yahoo.com