

Nefroma Mesoblástico Congénito.

Resultados a largo plazo

Dres. V. Gutiérrez, F. Prieto, P. Zubizarreta, Guillermo Gallo.

Servicios de Cirugía General, Oncología y Anatomía Patológica. Hospital J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El Nefroma Mesoblástico Congénito (NMC) aunque de rara presentación, es el tumor renal sólido más frecuente en neonatos y niños menores de 3 meses. Se observa predominantemente en recién nacidos de término. En la mayoría de los casos se diagnostica en los primeros meses de vida, pero es posible su detección durante el período prenatal. Se presentan los resultados a largo plazo de los pacientes con NMC intervenidos mediante nefrectomía primaria. Se operaron ocho pacientes con una edad media al momento de la cirugía, de 39 días. Un paciente tenía diagnóstico prenatal. Se estadificaron luego de la cirugía seis pacientes en estadio I y dos en estadio II. Luego de una completa exéresis quirúrgica, con adecuado margen de seguridad, no se requirió tratamiento adicional. El rango de seguimiento fue de 13 años 9 meses, a 3 años 6 meses, no detectándose en este período recurrencia del tumor.

Palabras Clave: Tumor renal - Nefrectomía - Nefroma Mesoblástico

Summary

Congenital mesoblastic nephroma (CMN), although rare, is the most frequent solid kidney tumor found in newborns and children under 3 months of age. Most cases are diagnosed in full term babies, either during the first months of age or during prenatal life. We present the long term follow up of patients with CMN in whom a primary nephrectomy was performed. Eight patients with a mean age of 39 days were operated on. Only one had prenatal diagnosis. Post operative staging revealed that six patients were in Stage I, and two patients were in Stage II. After a complete surgical resection, no further treatment was applied. In the long term follow up (range, 3 years to 13 years) no recurrence has been detected.

Index words: Renal Tumors - Mesoblastic Nephroma - Nephrectomy.

Resumo

O nefroma mesoblástico congênito (NMC) ainda que raro, é o tumor renal sólido mais frequente em neonatos e crianças menores que 3 meses. Encontra-se predominantemente em recém-nascidos a termo. Na maioria dos casos é diagnosticado nos primeiros meses de vida, porém é possível sua detecção no período pré-natal. Apresentam-se os resultados em longo prazo dos pacientes submetidos a nefrectomia primária, por apresentarem NMC. Foram operados 8 pacientes com uma idade média, no momento da operação, de 39 dias. Um paciente tinha diagnóstico pré-natal. Seis pacientes eram do estágio I e dois do estágio II, no momento da operação. Após uma completa excisão cirúrgica, com adequada margem de segurança, não necessitaram de tratamento adicional. O seguimento variou de 3 anos e 6 meses a 13 anos e 9 meses, não ocorrendo recidiva tumoral nesse período.

Palavras-chave: Tumor renal - Nefrectomia - Nefroma Mesoblástico.

Introducción

El Nefroma Mesoblástico Congénito (NMC) es un tumor de rara presentación; sin embargo, es el tumor renal sólido más frecuente en neonatos y niños menores de 3 meses. Se observa predominantemente en recién nacidos de término, con antecedente de embarazos no complicados. En la mayoría de los casos se descubre durante los primeros meses de vida, pero es posible su detección durante el período prenatal.

Dentro de las clasificaciones histológicas vigentes, el NMC se ubica como un tumor de bajo riesgo. La nefrectomía primaria es el tratamiento de elección, incluso el único, en la gran mayoría de los casos.

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo del seguimiento a largo plazo, de los pacientes intervenidos con NMC.

Material y método

En el período comprendido entre octubre de 1988 y diciembre de 1998, fueron intervenidos 8 pacientes con diagnóstico de Nefroma Mesoblástico Congénito. Se analizó la edad, sexo, antecedentes, presentación clínica y tratamiento de los pacientes.

Todos los niños fueron evaluados mediante ecografía abdominal, radiografía de tórax y tomografía axial computada (TAC) de abdomen. Fueron estadificados según el protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP 2001) y su seguimiento luego de operados se realizó por consultorios externos de cirugía, oncología y nefrología a todos los niños, mediante ultrasonografía y estudios de función renal.

Resultados

De los 8 pacientes, 5 pertenecen al sexo femenino (62,5%). El rango de edad de los niños en los que se realizó diagnóstico postnatal, osciló entre 5 y 330 días, (media de 39 días).

En sólo un paciente, el diagnóstico fue sospechado durante el período prenatal (a las 32 semanas de edad gestacional), ya que en el estudio ecográfico se detectó polihidramnios y masa renal, interviniéndose al cuarto día de vida.

La manifestación clínica principal fue el hallazgo de masa abdominal palpable, signo observado en el 100% de los niños. Asimismo, en dos pacientes, el hallazgo de masa abdominal palpable, se acompañó de hipertensión arterial.

Todos fueron intervenidos al momento del diagnóstico, realizándose la nefrectomía primaria en los 8 casos. La estadificación postquirúrgica mostró 6 pacientes en estadio I y dos en estadio II.

Las características ecográficas del tumor fueron de una masa sólida, ubicada en la fosa renal, comprimiendo el riñón ipsilateral, bien delimitada, homogénea y de moderada a alta ecogenicidad.

El tratamiento post nefrectomía depende de la estirpe tumoral (Tabla 1) y de la estadificación postquirúrgica (Tabla 2). Al confirmar NMC, estadios I y II, la conducta seguida fue continuar bajo observación clínica y control mediante métodos por imágenes. No hubo casos de NMC estadio III ó IV.

Luego de un rango de seguimiento de 13 años y 9 meses a 3 años y 6 meses, no se detectó recurrencia tumoral.

Todos se encuentran actualmente bajo protocolo de seguimiento de pacientes monorrenos, controlados por el servicio de nefrología con la función renal conservada.

Discusión

El NMC es el tumor sólido de presentación más frecuente en los lactantes y posible de diagnosticar en el período prenatal^{1,5}. Fue descrito por primera vez en 1967, por Robert Bolande⁴. Dentro del amplio espectro de tumores renales, Bolande describió una entidad totalmente distinguible en su morfología y en sus características clínicas, del clásico tumor de Wilms. El NMC se compone principalmente de derivados mesenquimáticos, mientras que el nefroblastoma, deriva de estructuras epiteliales.

Hasta la aparición de esta descripción, el NMC se consideraba una variante del tumor de Wilms, sin ser di-

■ Tumores de bajo riesgo

- Nefroma Mesoblástico Congénito
- Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado

■ Tumores de riesgo intermedio

- Nefroblastoma no anaplásico, y sus variantes
- Nefroblastoma con anaplasia focal

■ Tumores de alto riesgo

- Nefroblastoma con anaplasia difusa
- Sarcoma de células claras de riñón
- Tumor Rabdoide de riñón

Tabla 1: Clasificación de tumores renales post nefrectomía primaria. De acuerdo a su gravedad. (Protocolo SIOP 2001)

ferenciado del mismo, o bien era histológicamente interpretado como fibrosarcoma congénito, hamartoma renal congénito, o hamartoma leiomiomatosoide. Durante su investigación, Bolande documenta este tipo histológico de tumor renal en ocho casos, de los cuales, siete, fueron diagnosticados durante el periodo neonatal, y el caso restante a los tres meses de vida. En los ocho casos mencionados, se efectuó nefrectomía, con excelentes resultados de sobrevida. La conclusión del trabajo fue que la nefrectomía era el procedimiento de elección ante un NMC, evitando de este modo las

innecesarias consecuencias de los efectos adversos de la radioterapia (escoliosis, nefritis, gastroenteritis, anemia y riesgo aumentado de segundo tumor), o el inmunocompromiso por quimioterapia.

En 1973, Beckwith evalúa el NMC, al encontrar casos de recurrencia tumoral luego de efectuada la nefrectomía primaria. Describiendo un espectro histopatológico diferente, al que denomina NMC tipo celular⁵. Existen dos variantes de Nefroma Mesoblástico Congénito: NMC clásico y el NMC tipo celular. Se observa macroscópicamente al NMC, como una masa bñvde y uniforme de color amarillo grisáceo, pálida, homogénea, de superficie trabeculada y firme, que remeda las fibras uterinas en color y consistencia que alarga y distorsiona al riñón. Ambos subtipos de NMC, son de bordes poco netos, y tienden a desarrollar un crecimiento infiltrativo dentro de los senos renales y hacia la grasa perirrenal⁶.

En la microscopía no se observaron lobulaciones, hemorragia, ni necrosis, se compone predominantemente por fibras en un estroma mesenquimático. Las células tumorales son alargadas en forma de huso, el núcleo tiene forma de cigarrillo, el citoplasma es eosinófilo y finamente fibrilar. El pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica no son predominantes en la variedad clásica. En el NMC existen focos de túbulos inmaduros quísticos y displásicos. El tumor no posee cápsula como en el tumor de Wilms y sus ramificaciones infiltran la superficie renal, principalmente a nivel del hilio y en ocasiones, existe evidencia de invasión de la grasa perirrenal. La invasión ureteral o de la vena renal, generalmente no es observada^{1,2}.

El NMC tipo celular presenta un incremento en la celularidad, y número de mitosis, demostrando características similares al sarcoma, con densos paquetes de células fusiformes dispuestas en láminas sobre un fondo mixoide. Presenta, además, focos de hemorragia, necrosis y áreas quísticas⁵.

Esta distinción histopatológica, no tiene implicancia en la terapéutica ni en el pronóstico. En diferentes estudios realizados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre un subtipo y otro, con respecto a la incidencia de recurrencia tumoral, la cual sólo se asocia a la positividad del margen incisional de la resección quirúrgica⁵. Siguiendo las recomendaciones de los protocolos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)^{3,9} y los proto-

■ Estadio I

1. Tumor limitado al riñón. La cápsula o pseudo cápsula puede estar infiltrada pero no sobrepasa dicho límite. Tumor completamente resecado. Márgenes libres de tumor.
2. El tumor puede protruir dentro de la pelvis renal o dentro del uréter, pero no invade su pared.
3. No se produce ruptura tumoral intra operatoria, ni se efectuó biopsia previa.

■ Estadio II

1. Tumor que se extiende más allá del riñón, puede invadir la cápsula o pseudo cápsula, y la grasa perirrenal pero es completamente resecado.
2. Tumor que puede invadir seno renal, nódulos linfáticos regionales, vena renal, uréter, etc., pero es completamente resecado
3. Tumor que invade vena cava pero es resecado en su totalidad.

■ Estadio III

1. Tumor no resecado en su totalidad, que se extiende más allá de los márgenes de resección
2. Ganglios no regionales positivos.
3. Ruptura tumoral pre o postoperatoria
4. Tumor que penetra en la superficie peritoneal
5. Implantes peritoneales
6. Trombos tumorales localizados en los márgenes de resección de vasos o uréter de la pieza escindida.
7. Tumor al cual se le practicó previamente biopsia quirúrgica incisional.

■ Estadio IV

1. Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.)
2. Metástasis en ganglios que exceden la región abdomino pélvica.

■ Estadio V

Este estadio fue incorporado para tumor de Wilms bilateral. No existen descripciones de NMC en ambos riñones

colos del grupo del National Wilms Tumor Study (NWTs)¹, todo niño menor de 6 meses de edad con tumor renal, debe ser sometido a nefrectomía primaria. La recurrencia local del NMC luego de nefrectomía primaria con aparente resección completa es aproximadamente del 4%. En la mayoría de los casos (95%), las recurrencias fueron observadas en el primer año de realizada la nefrectomía primaria, y son pasibles de ser tratadas satisfactoriamente, mediante nueva exéresis quirúrgica²⁰.

Un margen de seguridad positivo para tumor, en la pieza quirúrgica, es el único factor estadísticamente significativo predictor de recurrencia. Una completa exéresis quirúrgica con adecuado margen de seguridad, no requiere tratamiento adicional en el NMC.

La presencia de margen positivo obliga a la temprana reexploración para la enfermedad residual y el uso de quimioterapia para los restos microscópicos o ruptura tumoral¹⁹.

El tratamiento de la recurrencia tumoral del NMC requiere una agresiva resección quirúrgica y quimioterapia.

En el caso de recurrencia de NMC tipo celular, se recomienda el uso de agentes quimioterápicos usados en el sarcoma, tales como ciclofosfamida y doxorubicina, ya que presentan mejor respuesta a este esquema. Lo que sugiere una similitud entre el NMC y los sarcomas pediátricos⁵.

La ultrasonografía, es simple, rápida y no invasiva. Permite distinguir entre tumor quístico o sólido y es útil en la detección de pequeños tumores en el riñón contralateral, trombos tumorales en vena cava inferior, metástasis en hígado o en peritoneo. También mediante este estudio es posible medir el tamaño de la masa renal y calcular el volumen de la misma. Además, la perfusión intratumoral y la relación con los grandes vasos, pudo detectarse mediante Ecografía Doppler. La Tomografía Axial Computada es de utilidad cuando el ultrasonido no brinda suficiente información o en caso de sospecha de anomalías en el riñón contralateral o en hígado.

Se utilizó de rutina radiografías de tórax, en ambas incidencias (frente y perfil), para descartar metástasis pulmonares. Si existieron dudas, se requirió TAC de Tórax como auxiliar⁴.

Recientemente se ha descrito una translocación del cromosoma 12 y 15, detectada en el nefroma mesoblástico congénito y el fibrosarcoma infantil median-

te técnicas de citogenética molecular, lo que sugiere la existencia de un lazo en común entre ambos tumores pediátricos. Se trata de una translocación t(12,15)(p13;q15) resultando una fusión entre el gen ETV6 de la banda 13, del brazo corto del cromosoma 12, con el gen NTRK3 de la banda 15, del brazo largo del cromosoma 15¹¹.

Los resultados de nuestra serie, luego de un seguimiento a largo plazo de los ocho pacientes operados sin recurrencia local ni afección a distancia, permiten afirmar que el NMC estadio I y II, con resección completa tumoral, con adecuado margen de seguridad, no requiere tratamiento adicional.

Bibliografía

1. Bolande R.P. Congenital and infantile neoplasia of the kidney. *The Lancet* 21: 1497-1499, 1974.
2. Insuti M., Puget C., Baunin C., et al.: Mesoblastic nephroma: prenatal ultrasonographic and MRI features. *Pediatr Radiol* 30: 147-150, 2000.
3. Schild R. L., Plath H., Hofstaetter C., et al.: Diagnosis of fetal mesoblastic nephroma by 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15: 533-536, 2000.
4. Bolande P. Robert, J. Brough, R.J. Izant: Congenital Mesoblastic Nephroma of the Infancy. *Pediatrics* 40 (2): 272-278, 1967.
5. Nephroblastoma. Protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. Dic. 2001.
6. Gormley T.S., Skoog S.J., Jones R.V., et al.: Cellular congenital mesoblastic nephroma: what are the options. *The Journal of Urology* 142: 479-483, 1989.
7. Appuzio J.J., Unwin W., Adhate A., et al.: Prenatal diagnosis of fetal renal mesoblastic nephroma. *Am J Obstet Gynecol* 154: 636-637, 1986.
8. Puvaneswary M., Roy G.T.: Congenital mesoblastic nephroma: other magnetic resonance imaging findings. *Austral Radiol* 43(4): 532-534, 1999.
9. Howell C.G., Otherson H.B., Kiviat N.E., et al.: Therapy and outcome in 51 children with mesoblastic nephroma: a report of the National Wilms Tumor Study. *J Pediatr Surg* 17(5): 826-827, 1982.
10. Sutherland R.W., Wiener J.S., Hicks M.J., et al.: Congenital Mesoblastic Nephroma in a child with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *The Journal of Urology* 158: 1532-1533, 1997.
11. Adem C., Gisselson D., Dal Cin P., et al.: ETV6 rearrangements in patient with Fibrosarcoma and Congenital Mesoblastic Nephroma by fluorescence in situ Hybridization. *Modern Pathology* 14(12): 1246-1251, 2001.

Trabajo presentado en el 36° Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica. Noviembre de 2002, Mar del Plata.

Dr. Verónica Gutiérrez

Pichincha 1850

(1245) Buenos Aires, Argentina