

NEFROBLASTOMATOSIS: ¿QUÉ ACTITUD TERAPÉUTICA A SEGUIR?. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

C. GARCÍA PEÑALVER*, F. LÓPEZ VÁZQUEZ, A. GÓMEZ FRAILE,
A. ARANSAY BRAMTOT

*Sección de Urología Pediátrica. Departamento de Cirugía Pediátrica. *Servicio de Urología.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

Actas Urol Esp. 27 (10): 809-813, 2003

RESUMEN

NEFROBLASTOMATOSIS: ¿QUÉ ACTITUD TERAPÉUTICA A SEGUIR?. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

La nefroblastomatosis representa un complejo de entidades patológicas definidas por la persistencia de elementos nefrogénicos tras la nefrogénesis (más allá de la 36 semana de gestación), los cuales conservan la capacidad de evolución hacia nefroblastoma. Afortunadamente, esta transformación maligna ocurre excepcionalmente (<1%¹), por lo que es considerada como una enfermedad de buen pronóstico. Los restos nefrogénicos se asocian con frecuencia al Sd. de Beckwith-Wiedemann, a la hemihipertrofia y la aniridia, teniendo en tales casos un riesgo mayor de desarrollar un tumor de Wilms, por lo que estos niños deben ser seguidos muy de cerca. El problema se nos plantea a la hora de decidir cuándo actuar, a qué niños tratar y qué tipo de tratamiento utilizar, pues lo poco publicado en la literatura se presta a discusión. Presentamos a continuación 2 casos de nefroblastomatosis, uno unilateral y otro bilateral que precisó de tratamiento quirúrgico al no responder a la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Restos nefrogénicos. Nefroblastomatosis. Tumor de Wilms.

ABSTRACT

WHAT IS THE APPROPRIATE THERAPEUTIC APPROACH TO NEPHROBLASTOMATOSIS? A REPORT OF 2 CASES

Nephroblastomatosis is a complex of pathological conditions defined by the persistence of nephrogenic elements after the conclusion of nephrogenesis (beyond week 36 of gestation) that conserve the capacity to evolve into nephroblastoma. Luckily, this malignant transformation is exceptional (<1%¹), which is why the disease is considered to have a good prognosis. The nephrogenic remains are frequently associated with Beckwith-Wiedemann syndrome, hemihypertrophy and aniridia, in which case there is a greater risk of the development of Wilms tumor. Consequently, these children must be followed-up closely. The difficulty lay in knowing when to act, which children should be treated, and what treatment is appropriate because what little has been published in the literature is debatable. We report the cases of two patients, one with unilateral nephroblastomatosis and the other bilateral, who required surgical treatment after not responding to chemotherapy; and we expose our therapeutic algorithm and follow-up strategy.

KEY WORDS: Nephrogenic rests. Nephroblastomatosis. Wilm's tumor.

Beckwith et al.² revisaron el complejo nefroblastomatosis (NB) proponiendo una nueva terminología y clasificación. Definen el concepto de resto nefrogénico (RN) como un foco de células nefrogénicas anormalmente persistentes que pueden ser inducidas a la formación de un nefroblastoma. Los RN se han encontrado en el 1% de las autopsias de los recién nacidos. La nefroblastomatosis es definida como la presencia difusa o multifocal de restos nefrogénicos hiperplásicos. Además, los clasifica según su relación con la topografía lobar renal en perilobares (PLNR) o intralobares (ILNR). Beckwith refiere una asociación del 41% entre tumor de Wilms y RN. Los ILNR (menos frecuentes) implican un trastorno en una etapa más temprana del desarrollo y tienen más posibilidades de transformación en nefroblastoma, existiendo un riesgo aumentado de tumor metacrónico contralateral en los casos de ILNR asociados a Wilms. En el tumor de Wilms bilateral sincrónico existe una incidencia del 100% de RN, siendo la incidencia de PLNR doble que la ILNR. Estos RN se pueden encontrar en diferentes estados dinámicos. Algunos desaparecen, otros regresan y se esclerosan, mientras que otros tienen un crecimiento hiperplásico y pueden malignizarse.

CASOS CLÍNICOS

Caso n° 1

Varón de 28 meses de edad con antecedente de hemihipertrofia derecha y remitido en enero/01 al Servicio de Traumatología para corrección ortopédica de su disimetría de miembro inferior derecho. En una ecografía abdominal realizada se encuentra un riñón derecho polilobulado de ecogenicidad difusamente alterada, observándose una masa hiperecogénica de 1,8 cm en la zona anterior del tercio inferior renal. Se le realizó resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal mostrando en el riñón derecho múltiples masas de localización cortical, regulares y homogéneas e hipointensas en T2 (Figs. 1a y b). La PAAF confirmó la existencia de proliferación de células blastomatosas. Se decidió adoptar actitud expectante con control ecográfico de la masa cada 4 semanas. Ante el aumento del tamaño de las masas y cambio en su ecogenicidad, se decidió iniciar tratamiento con quimio-



FIGURA 1: A) y B). Resonancia magnética nuclear con cortes transversales y coronales mostrando importante alteración en la morfología y tamaño del riñón derecho que presenta múltiples masas de localización cortical e hipointensas en secuencias potenciadas en T2.

terapia (QMT) según protocolo SIOP 93 post-cirugía de T. Wilms estadio I (rama larga) de 18 semanas. En un control con RMN a las 4 semanas de tratamiento se observa una reducción superior al 90% en el tamaño de las lesiones (Fig. 2). En la actualidad se encuentra sin cambios ni progresión de sus lesiones residuales y se le controla ecográficamente cada 3 meses.

Caso n° 2

Niña de 22 meses de edad con los antecedentes de cesárea en la 32 semana por masa abdominal diagnosticada intraútero. La ecografía neonatal demostraba nefromegalia bilateral sin lesio-

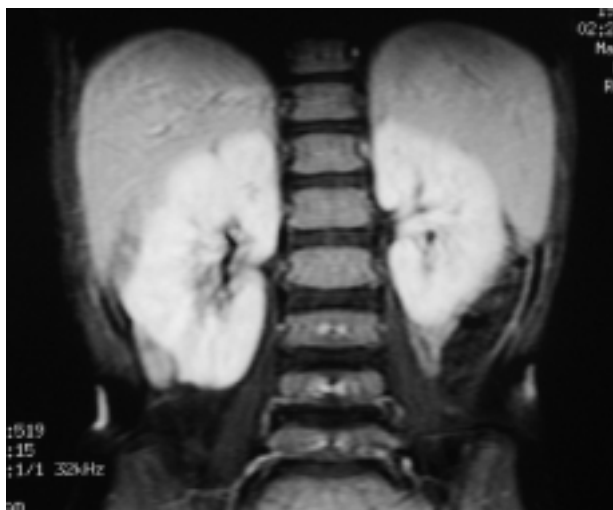


FIGURA 2. Buena respuesta al tratamiento quimioterápico con reducción de tamaño superior al 90% de las lesiones renales previamente descritas.

nes ocupantes de espacio y un hamartoma hepático que fue extirpado. Se le diagnosticó de Sd. de Wiedeman-Beckwith, con macroglosia y diástasis de rectos que precisó además pancreatomectomía subtotal en período neonatal por hipoglucemia refractaria. También se le biopsió una masa mediastínica etiquetada de hiperplasia tímica. Cariotipo femenino normal. En seguimiento por la Unidad de Hemato-Oncología, se detecta en febrero/01 en el transcurso de una ecografía abdominal una masa hiperecogénica de 4 cm en riñón derecho (Fig. 3). Por este motivo, se realizó



FIGURA 3. Masa hiperecogénica de 4 cm de diámetro situada en el polo superior del riñón derecho.

tomografía axial computerizada (TAC) abdominal que ponía de manifiesto una masa renal derecha de 4 x 3,5 x 3 cm y una masa renal izquierda de menos de 1 cm. La PAAF de la masa renal derecha fue informada como proliferación blastomatosa con diferenciación mesenquimal compatible con nefroblastomatosis focal. Tenía elevada la α -fetoproteína pero no la β -HCG. Se inició quimioterapia (QMT) con Actinomomicina-D y Vincristina según el protocolo preoperatorio de la SIOP 93-01. A los 4 meses del diagnóstico y tras ciclos fallidos de QMT presentaba aumento mayor de la α -fetoproteína y disminución poco significativa del nódulo derecho por lo que se decidió la exploración quirúrgica. En junio/01 se realizó lumbotomía derecha sobre duodécima costilla, apertura por planos hasta identificar la masa situada en la unión del tercio medio con el polo superior. Disección del pedículo vascular (una arteria y dos venas). Se abrió la cápsula renal a 0,5 cm de la tumoración profundizando en el parénquima y posterior resección "in toto" de la tumoración (Figs. 4a y b). En el lado izquierdo y mediante lumbotomía se procedió a la exploración quirúrgica con ecografía intraoperatoria sin lograr localizar la lesión anteriormente descrita. La anatomía patológica fue informada como pieza de tumorectomía renal con fibrosis, xantomización y nidos de glomerulogénesis y sin restos de blastoma residual.

Recibió nuevo ciclo con Vincristina en el postoperatorio.

En los controles trimestrales no se han vuelto a evidenciar más nódulos ecográficos y la corteza renal tiene un contorno liso.

DISCUSIÓN

Clásicamente los restos nefrogénicos permanecen ocultos hasta que son descubiertos de forma incidental por las pruebas de imagen (TAC o ecografía) o aparecen en conjunción con el tumor de Wilms en la cirugía. La nefroblastomatosis difusa se puede manifestar como masas palpables unilaterales o bilaterales y generalmente son descubiertos en la exploración antes del año de vida.

Un escaso porcentaje de niños con restos nefrogénicos tiene asociado un síndrome o alguna anomalía genética³. El Sd. de WAGR (tumor de

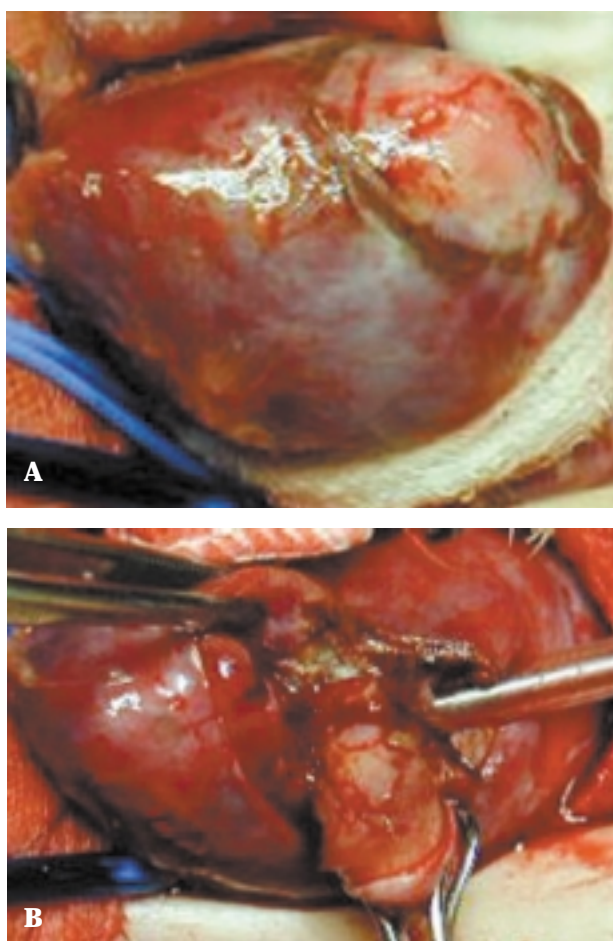


FIGURA 4: A) Tumoración renal lisa y homogénea de unos 4 cm, que sobresale del borde convexo y situada en la zona de unión del tercio medio con el polo renal superior. B) Exéresis completa de la masa con margen de resección de unos 5 mm.

Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) y la aniridia, por ejemplo, presentan con frecuencia deleciones en el 11p13 y se acompañan de restos nefrogénicos intralobares. Los pacientes con aniridia son los que tienen una mayor probabilidad en desarrollar un tumor de Wilms (en el 33% de los casos). Por el contrario, en la hemihipertrofia y en el Sd. de Beckwith-Wiedemann, los restos perilobares son más prevalentes, y la edad de presentación es algo mayor que en los intralobares.

La identificación de uno de estos síndromes nos pone sobre aviso de la mayor probabilidad de estos niños en desarrollar un tumor de Wilms por lo que las pruebas de screening han de realizarse más frecuentemente. Un esquema comúnmente aceptado es el de realizar un control ecográfico y

de marcadores tumorales cada 3-4 meses hasta los 7 años (ya que por encima de esta edad no se ha descrito ningún caso de transformación maligna)⁴.

Los estudios de imagen son muy útiles a la hora de diferenciar los restos hiperplásicos de los neoplásicos (tumor de Wilms). En la ecografía, las lesiones de la nefroblastomatosis (NB) son iso o hipocogénicas con respecto al córtex. En el CT las lesiones son regulares y homogéneas sin contraste e hipointensas tras la administración de contraste intravenoso. En la RMN las lesiones son ligeramente hipointensas tanto en T1 como T2. La combinación de estas tres pruebas arroja una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de la NB⁵. El perfeccionamiento y la mayor calidad de imagen de estas técnicas han hecho que tenga una rentabilidad similar a la cirugía de second-look, tradicionalmente defendida por el grupo del NWTs.

Beckwith ha cuestionado el uso de las *biopsias guiadas*, ya que biopsias pequeñas no son suficientes para demostrar con detalle la arquitectura celular que diferencia la NB del tumor de Wilms. Además, la quimio y radioterapia modifican la histología de éstas células neoplásicas haciendo más dificultosa su diferenciación con los restos hiperplásicos.

El tratamiento de la NB es controvertido. El riesgo de transformación a tumor de Wilms es algo mayor en la nefroblastomatosis debido al mayor número de células con riesgo a malignizarse. Como regla general, el tratamiento ha de individualizarse siendo muy útil la realización periódica de pruebas de imagen para planificar una estrategia de tratamiento adecuada, debiendo evitar la exéresis innecesaria de restos benignos.

Controvertido es asimismo el uso de la QMT preoperatoria⁶ y los detractores se basan en que: 1) la QMT trata un proceso benigno, que suele regresar espontáneamente (70% aprox.); 2) incertidumbre sobre el resultado final obtenido ya que la QMT no previene totalmente el desarrollo neoplásico; 3) daño potencial a células sanas ya que puede ser más activa contra células sanas, que contra los nódulos de NB; 4) resultado transitorio, las lesiones pueden disminuir de tamaño, pero no desaparecer “permaneciendo aletargadas”.

Nosotros somos partidarios de adoptar la siguiente guía clínica:

A) Actitud de seguimiento con controles ecográficos y de marcadores tumorales cada 3-4 semanas inicialmente (después cada 3 meses) en los casos de:

1. NB focal
2. Cuando las pruebas de imagen o la biopsia guiada no muestran lugar a dudas en cuanto al diagnóstico.
3. Si no existe daño renal.

B) Si durante el seguimiento las lesiones aumentan de tamaño o se producen cambios ecogénicos, somos partidarios de utilizar quimioterapia tal y como aconseja Beckwith⁷ en los casos de restos hiperplásicos confirmados por biopsia. La diferencia es que en vez de utilizar el esquema para los estadios I del NWTS, utilizamos el esquema del SIOP 93-01⁸ que también se basa en el uso de Actinomicina D y Vincristina. Las lesiones estables o que regresan se controlan periódicamente con ecografías o CT. Si reaparece un foco tras un primer ciclo exitoso, se puede volver a tratar con Actinomicina D y Vincristina.

C) Reservamos la cirugía para los siguientes casos:

1. Características ecográficas, en TAC o RMN sospechosas de malignidad.
2. Daño o compromiso renal por el foco de nefroblastomatosis
3. Ante dos ciclos fallidos de QMT, entendiendo como tal la progresión de los focos.

La nefrectomía debería ser evitada como primer gesto quirúrgico, sobre todo cuando la enfermedad es unilateral, debido al riesgo de desarrollar un tumor de Wilms metacrónico. En los casos de lesiones bien delimitadas se puede realizar

tumorectomía tal y como hicimos en el segundo paciente, resecciones en cuña o nefrectomías parciales, pero siempre con la intención de dejar la mayor cantidad de tejido renal posible y siguiendo la máxima del Dr. Beckwith: "si lo dejas hoy, lo puedes quitar mañana; pero si lo quitas hoy, no lo podrás poner mañana".

REFERENCIAS

1. BECKWITH JB.: Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms' tumor: developmental clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998; **79**: 268-273.
2. BECKWITH JB, KIVIAT NB, BONADIO JF et al.: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990; **10**: 1-36.
3. LONERGAN GJ, MARTÍNEZ-LEÓN MI, AGRONS GA et al.: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. *Radiographics* 1998; **18 (4)**: 947-968.
4. CLERICUZIO CL, JONSON C.: Screening for Wilms tumors in high-risks individuals. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; **9**: 1253-1265.
5. ROHRSCHEIDER WK, WEIRICH A, RIEDEN K et al.: US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 1998; **28**: 435-443.
6. PRASIL P, LADERGE JM, BOND M et al.: Management decisions in children with nephroblastomatosis. *Med Pediatr Oncol* 2000; **35 (4)**: 429-432.
7. BECKWITH JB.: New developments in the pathology of Wilms' tumor. *Cancer Invest* 1997; **15**: 153-162.
8. GRAF N, TOURNADE MF, DE-KRAKER J.: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology. *Urol Clin North Am* 2000; **27 (3)**: 443-454.

Dr. C. García Peñalver
C/ Baldomero Díaz Entresoto, 1 - 2º C
06800 Mérida (Badajoz)

(Trabajo recibido el 21 marzo de 2003)