Blastoma pleuropulmonar en la niñez: Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Dres. Bellía Munzón GF, Castrillon C, Navacchia D, Amaral D.

Servicios de Cirugía y Ortopedia Infantil, Anatomía Patológica, Hematooncología y Neumonología.
Htal. Pedro Elizalde. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El blastoma pleuropulmonar (BPP) se caracteriza histológicamente como un blastoma primitivo con un estroma mesenquimático maligno que a menudo demuestran diferenciación multidireccional. A pesar de la terapia polimodal, los pacientes con restos de BPP tienen un mal pronóstico. Se presenta un niño de 5 años con historia previa de neumonías a repetición desde los 8 meses de edad, con diagnóstico de BPP tipo III. Se presentan los datos clínicos, el tratamiento quirúrgico, hallazgos patológicos y el resumen de la quimioterapia. El pronóstico del BPP tipo III con compromiso mediastinal y pleural es pobre a pesar de la terapia polimodal. Este tumor tiene relación en un 38 % de los casos con lesiones quísticas benignas de pulmón, incluyendo quistes broncogénicos, malformación adenomatoidea quística (MAQ), y secuestros extralobares. El BPP tiene una predisposición genética con displasias y neoplásias en el 25 % de los casos. El BPP es una neoplasia agresiva de la niñez temprana y hasta el momento no hay ninguna terapia definida para estos pacientes. La meta principal de la terapia debe perseguir la cirugía radical incluso en pacientes con enfermedad residual microscópica. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con BPP tipo I, pero éste puede progresar hacia el tipo III y los esfuerzos deben estar dirigidos al diagnóstico temprano.

Palabras clave: *Blastoma pleuropulmonar - Lobectomía pulmonar.*

Summary

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a primitive blastoma with malignant mesenchimal stroma that usually shows multidirectional differentiation. Despite polimodal therapy, patients with PPB has poor prognosis. We present a 5 years old boy with previous repeated neumonia episodes since the age of 8 months, having a type III PPB. Clinical and histological findings, and surgical and chemotherapic treatment are reported. PPB has a 38% relationship with benign cystic lesions of the lungs including bronchogenic cyst, congenital cystic adenomatoid malformation and extralobar sequestration. Twenty five percent of PPB has genetic predisposition to other displasias or neoplasms. PPB is an early childhood aggressive tumor with no well defined current therapy. Total surgical excision is the goal to achieve even in patients with microscopic residual disease. Type I PPB has better prognosis. Efforts should be directed to early diagnosis.

Index words: *Pleuropulmonary blastoma - Lobectomy*

Resumo

O blastoma pleuropulmonar (BPP) histologicamente se caracteriza como um blastoma primitivo com um estroma mesenquimático maligno que às vezes demonstraram diferenciação multidirecional. Apesar da terapia polimodal, os pacientes com restos de BPP têm um mau prognóstico. É apresentado uma criança de 5 anos com história prévia de pneumonia de

repetição desde os 8 meses de idade com diagnóstico de BPP tipo III. São apresentados os dados clínicos e o resumo da quimioterapia. O prognóstico de BPP tipo III com comprometimento mediastinal e pleural é pobre apesar da terapia polimodal. Este tumor tem relação em 38% dos casos com lesões císticas benignas do pulmão, incluindo cistos brônquicos, malformação adenomatóide cística (MAQ), e seqüestros extralobares. O BPP tem uma predisposição genética com displasias e neoplasias em 25% dos casos. O BPP é uma neoplasia agressiva na infância e até o momento não há nenhuma terapia definida para estes pacientes. A meta principal da terapia é complementar a cirurgia radical incluindo os pacientes com doença residual microscópica. Os melhores resultados são obtidos em pacientes com BPP tipo I, porém este pode progredir até o tipo III e os esforços devem ser dirigidos ao diagnóstico precoce.

Palavras chaves: *Blastoma pleuropulmonar, Lobectomia pulmonar.*

Introducción

El blastoma pleuropulmonar (BPP) es una neoplasia intratorácica maligna que ocurre principalmente en niños menores de 5 años. Clasificado junto con el blastoma pulmonar ordinario, descripto primariamente por Barret y Barnar en 1944[1] y luego reconocido como una entidad patológica distinta que ocurre exclusivamente en niños[2].

No hay ningún rasgo clínico característico y el diagnóstico se realiza con el examen histológico. El BPP incluye un grupo heterogéneo de tumores y el curso clínico depende del subtipo patológico. A pesar de la introducción de una terapia polimodal con la combinación de cirugía, quimioterapia y a veces radioterapia, el BPP tiene mal pronóstico. Se presenta un paciente con diagnóstico de BPP tipo III de 5 años de edad. Con una revisión de literatura, discutimos la presentación clínica, relación con lesiones pulmonares quísticas, patología, tratamiento, evolución y pronóstico del BPP.

Presentación del caso

Varón de 5 años, con historia previa de neumonías a repetición desde los 8 meses de edad. Los últimos dos episodios fueron diagnosticados como neumonía redonda derecha. Sin antecedentes neoplásicos familiares. Se presenta con fiebre, dificultad respiratoria, dolor abdominal y nauseas de 4 días de evolución. La radiografía de tórax reveló opacificación del campo medio e inferior derecho, con derrame pleural agregado y desplazamiento del mediastino hacia el lado izquierdo (Fig. 1). La ecografía informó neumonía derecha con derrame pleural de 21mm. Se realizó toracocentesis,

obteniéndose líquido serohemático escaso, y se instaura tratamiento antibiótico intravenoso. A pesar de la mejoría clínica, empeora la imagen. Una nueva ecografía informa imagen compatible con tumor de 83 por 62 mm y derrame pleural de 42 mm. Se realizaron diversos estudios complementarios que fueron negativos o normales, entre ellos arco quinto, subunidad B de gonadotrofina coriónica humana, alfa-fetoproteína, catecolaminas urinarias, ecografía abdominal y centellograma óseo corporal total. La TAC de tórax revela una masa sólida redondeada que ocupa la porción basal del hemitórax derecho, de 8 cm de diámetro, contornos bien definidos y ligeramente heterogénea con calcificaciones puntiformes periféricas, con cápsula que la circunda, evidenciada luego de la inyección del contraste, desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario y derrame pleural derecho. Pulmón y cavidad pleural izquierda sin alteraciones (Fig. 2).

En la cirugía, luego de fluir abundante líquido serosanguinolento se observa tumor en lóbulo inferior derecho, realizándose lobectomía inferior derecha y exéresis parcial de pleura parietal, quedando lesiones tumorales irresecables en mediastino, diafragma y pared costal derecha.

El material remitido a anatomía patológica fue fijado en formol durante 24 hs. e incluido en parafina. Los cortes obtenidos, se tiñeron con hematoxilina-eosina y se efectuó inmunomarcación para vimentina (biogenex), proteína S100 (biogenex), desmina (novocastra), citoqueratinas AE1-AE3, antígeno epitelial de membrana (EMA-biogenex), CD99 y CD56. Se observó fragmento de parénquima pulmonar con una neoplasia maligna constituida por células pequeñas con núcleos hipercromáticos redondeados u ovoides de aspecto blastomatoso, con elementos de tipo rabdomioblástico, condroblástico, condrosarcomatoso, grandes células pleomórficas multinucleadas de citoplasma abundante, y áreas de aspecto mixoide. Pequeños quistes y hendiduras tapizadas por epitelio cuboide o aplanado sin atipias. Había áreas de necrosis y hemorragia intratumoral. En el fragmento de pleura se observa una neoplasia maligna constituida por células pequeñas con núcleos hipercromáticos redondeados u ovoides de aspecto blastomatoso, con sectores de aspecto mixoide, con áreas de necrosis y hemorragia intratumoral. Se diagnostica BPP tipo III.

Fig.1: radiografía de tórax en el momento del diagnóstico. Se observa opacificación de hemitorax derecho y derrame pleural.

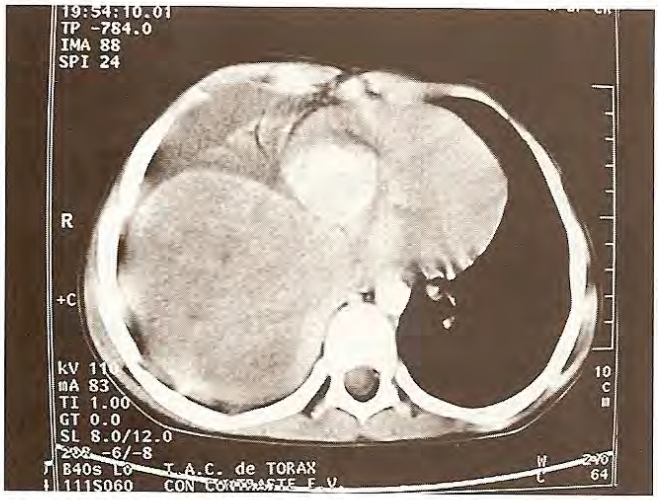

Fig. 2: TAC de tórax en el momento del diagnóstico. Se observa masa tumoral en hemitórax derecho, desplaza el mediastino hacia la izquierda. Nótese la cápsula que se evidencia luego de la inyección de contraste.

Las técnicas de inmunohistoquímica revelan positividad para la vimentina y la proteina S100 en las áreas condroblásticas, con focos positivos para los marcadores miogénicos. Las citoqueratinas y el EMA marcaron el epitelio y mesotelio atrapados en el tumor. Resultan negativos el CD99 y CD56.

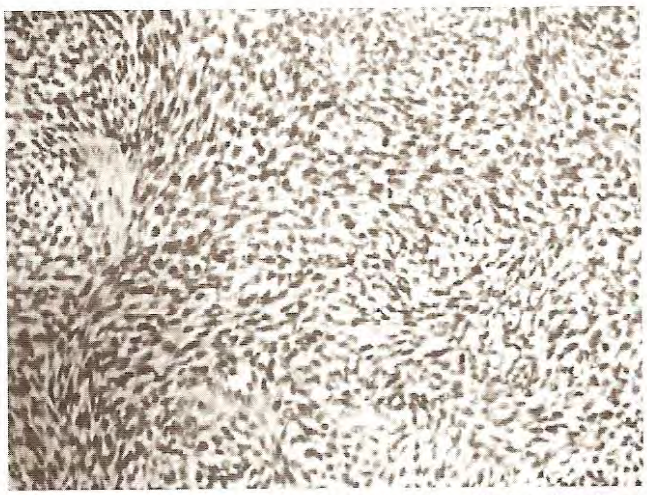

Fig. 3: histología en el momento del diagnóstico donde se observan células pleomórficas multinucleadas de citoplasma abundante (componente fusocelular), y áreas de aspecto mixoide.

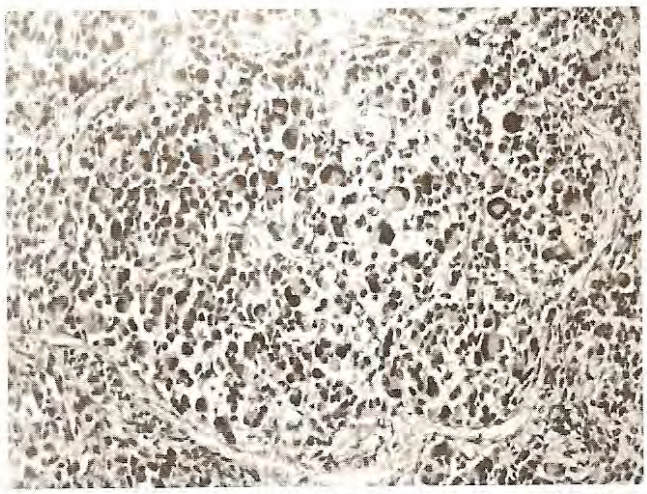

Fig. 4: histología en el momento del diagnóstico donde se observan células pequeñas con núcleos hipercromáticos redondeados u ovoideos de aspecto blastematoso con elementos de tipo rabdomioblástico.

Se realiza tratamiento quimioterápico con Vincristina 1,5 g/m2, Doxorubicina 75 mg/m2 y Ciclofosfamida 1,2 g/m2, un ciclo cada 28 días. Recibió 5 ciclos con buena tolerancia a los mismos. Luego del segundo ciclo de quimioterapia presentó una neutropenia febril sin foco clínico, con buena respuesta al tratamiento antibiótico. Luego del cuarto ciclo se realiza TAC de tórax observándose reducción importante de la masa tumoral residual mayor al 75%. Actualmente se encuentra en buen estado general.

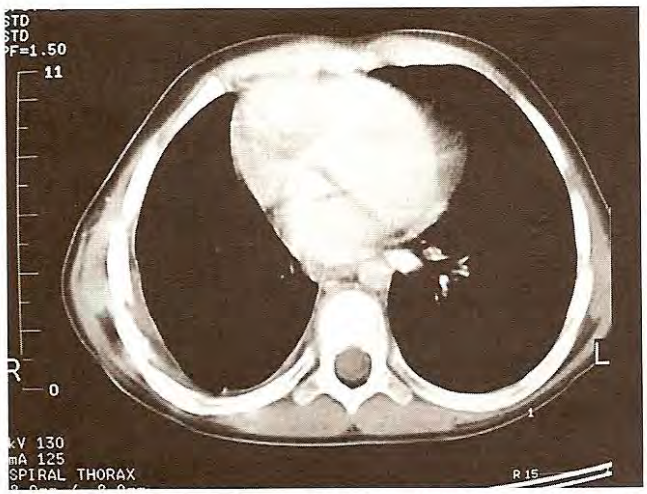

Fig. 5: TAC de tórax luego del tratamiento quimioterápico donde se observa lesión tumoral residual en pleura parietal.

Discusión

Basados en el caso presentado y la revisión bibliográfica, podemos hacer las siguientes consideraciones.

Presentación Clínica y Diagnóstico: El BPP afecta predominantemente a niños en edad preescolar. Los signos y síntomas principales incluyen fatiga, fiebre, dolor torácico o abdominal, tos, anorexia y malestar general. La neumonía es la impresión clínica inicial en base al examen físico y/o radiológico en la mayoría de los pacientes, aunque en el 38 % de los casos se han evidenciado radiológicamente lesiones quísticas, visualizándose como quistes llenos de aire y/o neumotórax, en algún momento antes o durante el diagnóstico de BPP[3]. La TAC confirma la lesión ocupante de espacio, no hay un marcador tumoral específico. La histología es necesaria para el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico diferencial de tumores malignos intratorácicos en niños incluyen neuroblastoma, teratoma y linfoma, metástasis pulmonares de otras neoplasias (Sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, osteosarcoma), tumores de pared torácica como tumor de Askin, rabdomiosarcoma y un número sumamente limitado de verdaderos tumores intrapulmonares como fibrosarcoma endobronquial[4] y el BPP. Frecuentemente se han descripto BPP en asociación íntima con enfermedades pulmonares quísticas benignas, incluyendo quistes broncogénicos, malformación adenoma-

toidea quística (MAQ)[2,5], secuestros extralobares, displasia broncopulmonar y quistes simples[6]. Se informó un caso de BPP tipo I como hamartoma mesenquimático quístico de pulmón[7]. Sin embargo en la literatura no hay ninguna referencia de progresión de una MAQ a BPP, que implica que las dos entidades se relacionan ocasionalmente, si hay ejemplos raros de carcinoma bronquioalveolares en MAQ[8]. El epitelio pulmonar es un aspecto morfológico intrínseco del BPP tipo I y II, no está presente en las lesiones metastásicas lo que apoya el argumento que no forma parte del proceso disontogenético, pero a favor de un cambio secundario en el sitio afectado. Así permanece incierto si el BPP se asienta en una malformación subyacente del pulmón o si tiene el potencial para inducir la formación quística como una manifestación inicial de la neoplasia.

Debe investigarse la existencia de neoplasias en familiares de pacientes con BPP. Priest[9] considera que el BPP tiene una predisposición constitucional y anuncia un espectro de enfermedades displásicas o neoplásicas en algunos individuos y en sus familiares. Este espectro está presente en el 25 % de los casos de BPP y lo hace un marcador extremadamente fuerte para la enfermad familiar.

Patología: En 1945, Barret y Barnard[1] describieron el "embrioma de pulmón" semejándose al tejido pulmonar fetal. Spencer[10] incluye el término " blastoma pulmonar" por la analogía con otros tumores embrionarios como el nefroblastoma y hepatoblastoma con elementos neoplásicos mesenquimáticos y epiteliales. En 1988 Manivel[2] publicó una serie de 11 blastomas pulmonares en niños en los que no encontraron ninguna evidencia de componentes epiteliales malignos, en contraste con el blastoma del adulto, este tumor intratorácico en varios casos era de origen extrapulmonar, mediastinal o pleural y le asignaron el término blastoma pleuropulmonar. Dehner[11] ha clasificado esta lesión en predominantemente quistico (tipo I), quístico y sólido (tipo II) y sólido (tipo III).

Los BPP están constituidos por mesénquima embrionario maligno (blastemal) y por células fusiformes sarcomatosas. Las células estromales blastomatosas o embrionarias malignas, presentan núcleos redondos u ovales hipercromáticos con uno o dos nucleolos y escaso citoplasma. Las células fusiformes sarcomatosas que acompañan a las blastematosas, muestran un núcleo de características similares. Es posible apreciar focos de anaplasia y de células pleomórficas, con abundantes mitosis. Son frecuentes las células con citoplasma eosinófilo, sugestivas de rabdomioblastos, áreas de diferenciación condro y liposarcomatosa. No muestran componentes epiteliales, o si lo hay, éste no es maligno, sino epitelio o mesotelio benigno atrapado. Inmunohistoquímicamente expresan positividad para vimentina en el componente blastemal, para desmina y mioglobina en las células rabdomiosarcomatosas y para la proteína S 100 en el componente condroide. Tanto el antígeno carcinoembrionario, alfa fetoproteina, el antígeno de membrana epitelial, como las citoqueratinas resultan negativas, salvo en el componente epitelial benigno atrapado que no forma parte de la neoplasia.

Tratamiento y pronóstico: La cirugía y poliquimioterapia se aplicaron siempre, en algunos casos en combinación con radioterapia local. Hay numerosos informes con respecto a la necesidad de la poliquimioterapia para el tratamiento del BPP[2,5,6,12-14] aunque no hay ningún acuerdo mundial con respecto a la modalidad. Schmaltz ha informado la administración de dosis altas de quimioterapia seguidas por el transplante autólogo de células sanguíneas sin proporcionar beneficios[15]. Hay discordancia en la literatura con respecto a la utilización de radioterapia local. En un informe de 16 niños que recibieron radioterapia, 8 desarrollaron recidiva de la enfermedad, 5 de estos en el campo irradiado. La supervivencia no difiere entre los pacientes que han recibido radioterapia y los que no[12].

La tendencia del BPP a metastatizar en el sistema nervioso central (CNS), incluyendo médula espinal se había informado en 1988[2], reafirmado en 1997[3] con una serie de 50 pacientes donde el 44% de todas las metástasis se dieron en el SNC. Los demás sitios de metástasis del BPP son el hueso, glándula suprarrenal, hígado y ovario. El tiempo medio para la recurrencia o metástasis del BPP es de 10 meses (rango 3 a 22 meses) desde el momento del diagnóstico. La repetición local fue informada en el 14% de los pacientes con BPP tipo I y en el 46% de los pacientes con tipo II y III y la supervivencia a los 5 años del 83% para el tipo I y del 43% para el tipo II y III sin ser ésta última estadísticamente significativa. En la literatura hasta el momento

no se ha podido demostrar fehacientemente la relación entre la supervivencia y el género, lesiones derechas o izquierdas, la presencia de necrosis tumoral, tamaño del tumor, magnitud de la resección quirúrgica, o magnitud de radioterapia o quimioterapia. El pronóstico es mas pobre cuando el compromiso envuelve al mediastino o a la pleura. Wrigh[16] han informado un caso de BPP tipo I que progresó, luego de la primer recaída a los 6 meses del diagnóstico inicial, a BPP tipo III, hecho que afirma la hipótesis de progresión de tipo I a tipo III.

El BPP es un tumor muy raro y agresivo que afecta a niños con una proyección de supervivencia global de 45 % a los 5 años y de 49 % libre de enfermedad a los 2 años, según el estudio de Priest[3]. La rareza de esta neoplasia ha permitido la dilucidación lenta de sus rasgos clínicos, pronóstico y respuesta al tratamiento.

La presentación clínica de los pacientes en general se interpreta como infecciones del tracto respiratorio, por esta razón se retarda el diagnóstico, hecho que no es ajeno al paciente presentado en este estudio, cuando se realizó el diagnóstico ya había compromiso mediastinal y pleural que lo correlaciona significativamente con una supervivencia más pobre.

Las edades a la presentación del tipo I, II y III son significativamente diferentes 10, 34 y 44 meses respectivamente[3]. Se han informado casos donde las lesiones quísticas pulmonares eran evidenciables de 4 meses a 3 años antes del diagnóstico de BPP. Teniendo en cuenta la relación ocasional de éstas entidades, la asociación familiar entre el BPP y nefroma quístico además de otras displasias y neoplasias[9], es importante considerar el diagnóstico de BPP y la búsqueda del mismo en parientes íntimos, sobre todo en un centro de referencia terciario.

La resección completa del tumor en el momento del diagnóstico parece ser el tratamiento preferido, si es necesario con lobectomía o neumonectomía ya que no hay evidencias que la quimioterapia prevenga la residiva o las metástasis, pero si la disminución del tumor residual[12] y se evidencia en el caso que presentamos. Hay discordancia en la literatura con respecto a la radioterapia, la supervivencia no difiere significativamente entre pacientes que recibieron quimioterapia y los que no.

Actualmente, la repetición local y las metástasis distales ocurren frecuentemente durante o después de la terapia. Las metástasis de cerebro son las lesiones distales más comunes y normalmente fatales[3,5,11,15]. Esto ocurre luego de un tiempo promedio de 10 meses (3-22 meses) desde el diagnóstico, sin embargo se ha registrado un caso de metástasis cerebral 60 meses después del diagnóstico, lo que hace pensar que puede ser prudente la supervisión prolongada[3].

Finalmente de acuerdo a la literatura pensamos que todavía la terapia adecuada para todos los niños con esta neoplasia debe ser definida. Los pacientes con BPP tipo I sin compromiso extrapulmonar y con resección total del tumor en el momento del diagnóstico, podrían ser curados exclusivamente con cirugía radical[3,12]. Probablemente se necesiten estudios con un número mayor de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Bibliografía

1. Barret NR, Barnard WG: Some unusual thoracic tumor. Br J Surg 32: 447-457, 1944.
2. Manivel JC, Priest JR, Watterson J et al: Pleuropulmonary blastoma: The so-called pulmonary blastoma of childhood. Cancer 62: 1516-1526, 1988.
3. Priest JR, Mc Dermott MB, Bhatia S et al: Pleuropulmonary blastoma: A clinicopathologic study of 50 cases. Cancer 80: 147-161, 1997.
4. Cohen MC, Kaschula ROC: Primary pulmonary tumors in childhood: A review of 31 years experience and the literature. Pediatr Pulmonol 14: 222-232, 1992.
5. Holland-Moritz RM, Heyn RM: Pulmonary blastoma associated with cystic lesions in children. Med Pediatr Oncol 12; 85-88, 1984.
6. Hachitanda Y, Aoyama C, Sato JK et al: Pleuropulmonary blastoma in childhood: A tumor of divergent diferentiation. Am J Surg Pathol 17(4): 382-391, 1993.
7. Mark EJ: Mesenchymal cystic hamartoma of the lung. N Engl L med 315: 1255-1259, 1986.
8. Sheffield EA, Addis BJ, Corrin B et al: Epithelial hiperplasia and malignat changes in congenital lung cysts. J Clin Pathol 40: 612-614, 1987.
9. Priest JR, Watterson J, Opitz O et al: Pleuropulmonary blastoma: A marker for familial disease. J Pediatr 128(2): 479-484, 1995.
10. Spencer H: Pulmonary blastoma. J Pathol Bacteriol 82: 161-165, 1961.
11. Dehner LP, Watterson J, Priest J: Pleuropulmonary blastoma: A unique intrathoracic pulmonary neoplasm of childhood. Perspect Pediatr Pathol 18: 214-226, 1995.
12. Indolfi P, Casale F, Carli M et al: Pleuropulmonary blastoma: Management and prognosis of 11 cases. Cancer 89: 1396-1401, 2000.
13. Kukkady A, Updhyay U, Pease PWB et al: Pleuropulmonary

Blastoma: Four cases. Pediatr Surg 16: 595-598, 2000.
14. Yusuf U, Dufour D, Jenrette JM et al: Survival with combined modality therapy after intracerebral recurrence of pleuropulmonary blastoma. Med Pediatr Oncol 30: 63-66, 1998.
15. Schmaltz C, Sauter S, Opitz O et al: Pleuropulmonary blastoma: A cese report and review of the literature. Med Pediatr Oncol 25: 479-484, 1995.
16. Wright JR: Pleuropulmonary blastoma: A cese report documenting transition from type I (cystic) to type III (solid). Cancer 88(12): 2853-2859, 2000.

Trabajo presentado en el IV Congreso del CIPESUR, Noviembre de 2001, Montevideo, Uruguay.

Dr. Bellía Munzón GF
Cangallo 542, 4° C
(1701) Ramos Mejía
Buenos Aires
Argentina