

Nefroma mesoblástico congénito con hiperecogenicidad medular que simula nefrocalcinosis

V. Losa Frías¹, A. Pantoja Bajo¹, C. Villalba Castaño¹, M. Zamora Gómez¹, R. Martín-Crespo Izquierdo², P. Calvo Azabarte³, G. Pérez Bautista⁴

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Cirugía Pediátrica. ³Servicio de Radiología. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «Virgen de la Salud». Toledo

Resumen

El nefroma mesoblástico congénito (NMC) es un tumor raro, siendo el más frecuente a nivel renal en los pacientes menores de 2 meses. Su origen histológico es la estroma renal inmadura, y se distinguen los subtipos clásico, mixto y celular. El tratamiento de elección es quirúrgico y su pronóstico es excelente. Se han descrito casos de NMC asociado a nefrocalcinosis en relación con la hipercalemia paraneoplásica. Exponemos el caso de un recién nacido que presenta en la ecografía imágenes de hiperecogenicidad medular renal bilateral, similar a una nefrocalcinosis, en el contexto clínico de un NMC.

Palabras clave

Nefroma mesoblástico, hiperecogenicidad medular, nefrocalcinosis

Abstract

Title: Congenital mesoblastic nephroma with medullary hyperechogenicity simulating nephrocalcinosis

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) is a rare tumour which is the most frequent in the first 2 months of life. Its histological origin is the immature renal stromal cells. There are three histological subtypes: classic, mixed and cellular. The treatment of choice is surgical and the prognosis is excellent. CMN has been reported associated with nephrocalcinosis in relation to paraneoplastic hypercalcaemia. We report a case of a new born with ultrasound image of renal medullary hyperechogenicity simulating nephrocalcinosis in the clinical setting of CMN.

Keywords

Mesoblastic nephroma, medullar hyperechogenicity, nephrocalcinosis

Introducción

El nefroma mesoblástico congénito (NMC) es un tumor raro, siendo el más frecuente a nivel renal en los pacientes menores de 2 meses de edad^{1,2}. Su primera descripción fue realizada por Bolande et al.³ en 1967. Se trata de un tumor de origen estromal formado por células de morfología fusocelular. Presentamos el caso de un recién nacido con imágenes ecográficas de hiperecogenicidad medular renal bilateral en el contexto clínico de un NMC.

Caso clínico

Varón de 2 días de vida, que presenta una masa abdominal de diagnóstico posnatal. No asocia antecedentes familiares ni prenatales de interés. La evolución del embarazo fue normal, sin polihidramnios. Las ecografías prenatales no mostraron hallazgos patológicos. En la exploración se apreciaba una tumoración localizada en el hipocondrio izquierdo, de 7 × 6 cm de tamaño, dura, irregular y no dolorosa. Las pruebas de laboratorio muestran la presencia de hipercalemia, con un valor máximo de 11,4 mg/dL (valores normales: 8,4-10,2 mg/dL), con función renal normal. Los marcadores tumorales en suero beta-HCG, alfafetoproteína, Ca125 y enolasa neuronal específica y catecolaminas en orina eran normales. En el análisis sistemático de orina se detectó una proteinuria autolimitada. En la ecografía abdominal presentaba una masa renal izquierda, sólida, heterogénea, bien definida, localizada en el polo superior y el

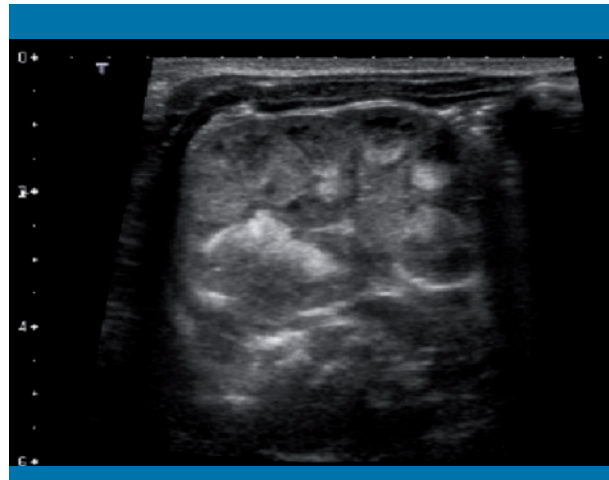
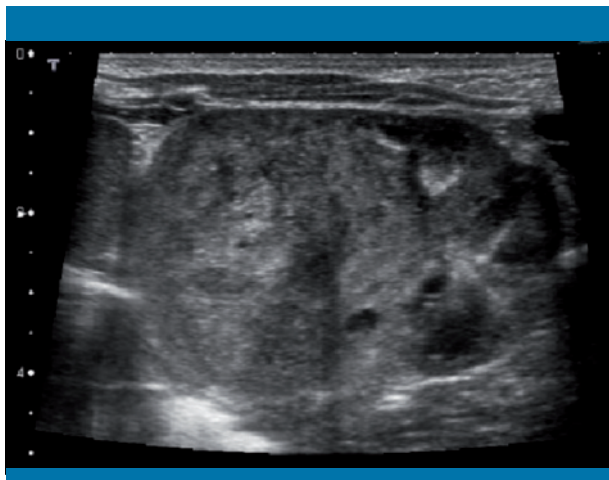


Figura 1. Corte longitudinal con sonda lineal de 7 MHz: muestra una masa sólida renal izquierda y una intensa hiperecogenicidad medular bilateral

mesoriñón, delimitada por la cápsula renal. Mostraba áreas hipoeoicas en su interior en relación con una necrosis. Asociaba hiperecogenicidad de las pirámides renales bilaterales (figura 1). Se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste yodado intravenoso, en la que se observaba una masa sólida, mesorrenal izquierda que afectaba a la cortical anterior, bien delimitada por la cápsula renal, con áreas hipodensas sugestivas de necrosis y sin signos de infiltración del seno renal (figura 2). Se intervino quirúrgicamente al paciente, realizando una exéresis completa del tumor mediante ureteronefrectomía radical izquierda, y el estudio anatomopatológico fue compatible con un NMC (figura 3). El postoperatorio cursó sin incidencias, constatándose la normalización de la calcemia y la desaparición de la hiperecogenicidad medular del riñón contralateral en el control ecográfico realizado en la tercera semana de vida. La revisión efectuada a los 2 años de edad fue normal.

Discusión

La incidencia anual de los tumores malignos neonatales se estima en 1,7-3,74 por 100.000 recién nacidos vivos⁴. El NMC es el tumor renal más frecuente en neonatos y niños menores de 2 meses de edad, y representa el 1,3% de las neoplasias renales en la edad pediátrica^{1,2}. Posteriormente, predomina el nefroblastoma.

Su origen histológico es la estroma renal inmadura, y se distinguen tres subtipos: clásico, celular y mixto. El NMC clásico tiene una apariencia leiomiomatosa, con haces de células en huso, raras mitosis y ausencia de necrosis. Pueden observarse focos de hemato-poyesis extramedular y pequeños nódulos de cartílago, como en el caso presentado. El subtipo celular presenta una hiper celularidad con un alto índice mitótico, un aumento de la relación núcleo/citoplasma, aparición de necrosis y hemorragias y un patrón de crecimiento invasivo de estructuras adyacentes diferentes al tejido conectivo. A su vez, es más quístico que el subtipo clásico y presenta un mayor riesgo de rotura⁵. Su comportamiento clínico es más agresivo, ya que produce una invasión de las glándulas suprarrenales, el colon, el bazo o el diafragma, así como recurrencias y metástasis. Desde el punto de vista genético, el NMC celular puede presentar la translocación t(12;15)(p13;q25), que da lugar al gen de fusión *ETV6-NR7K3*. Dicho gen codifica una tirosincinasa quimérica, con una potencial actividad de transformación de fibroblastos. El subtipo mixto presenta un predominio leiomiomatoso, con pequeños focos similares al subtipo celular, así como la presencia en ocasiones de la translocación t(12;15)(p13;q25). Tanto el NMC celular



Figura 2. Reconstrucción coronal de TC abdominal con contraste: muestra una masa sólida mesorrenal izquierda con áreas hipodensas sugestivas de necrosis. No se observan signos de infiltración del seno renal

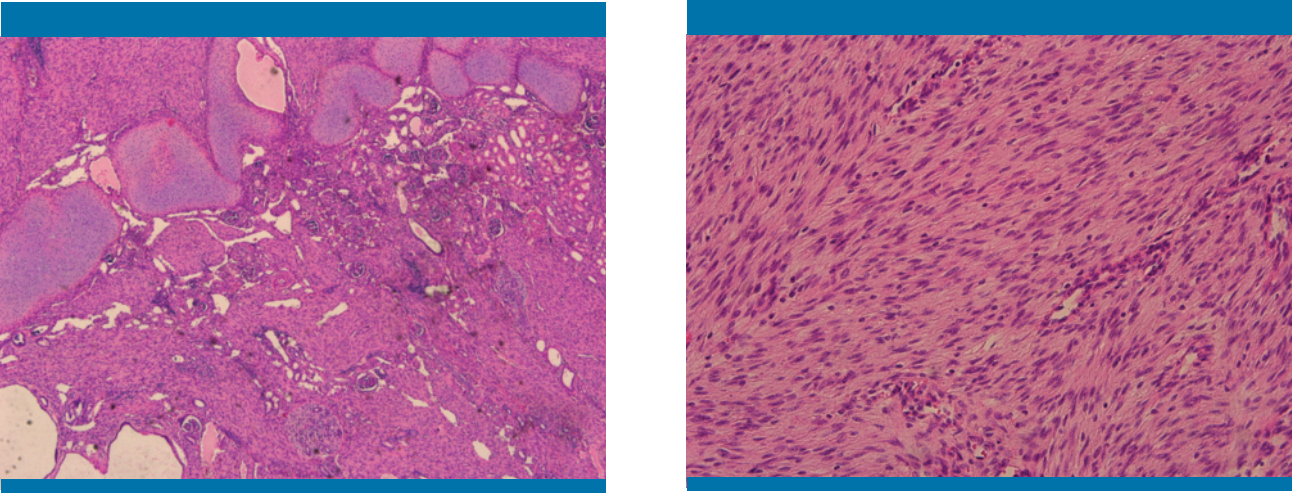


Figura 3. Imágenes de anatomía patológica, que muestran una proliferación fusocelular de patrón infiltrativo sobre el parénquima renal normal, con atipias y mitosis. Se observan imágenes de diferenciación condroide

como el mixto pueden presentar ganancia de cromosomas, incluidos el 8, el 11, el 17 y el 20^{6,7}. Cabe destacar que la translocación t(12;15) (p13;q25) es también característica del fibrosarcoma congénito, tumor que presenta una histología parecida al NMC celular. De hecho, ante las similitudes histológicas y genéticas, algunos autores plantean la posibilidad de que ambos procesos constituyan una misma entidad con diferente expresión clínica, como una masa renal o de tejidos blandos⁷.

El NMC presenta rasgos histológicos diferenciadores del nefroblastoma. Así, en el NMC encontramos una celularidad neoplásica de origen único estromal, mientras que en el nefroblastoma podemos encontrar células de origen estromal, metanéfrico y blastomatoso. Además, el NMC tiene un patrón de crecimiento infiltrante, mientras que el nefroblastoma presenta más tendencia a formar una pseudocápsula.

Desde el punto de vista clínico, Furtwaengler et al. describen la forma de presentación más frecuente en una serie de 50 casos de NMC: masa palpable (54%), hipertensión arterial (32%) e hipercalcemia (12%). En otras series de casos se ha descrito la aparición de hematuria, anemia y diversas anomalías asociadas, entre las que destacan las siguientes: polihidramnios, hidropesía, prematuridad, malformaciones del tracto gastrointestinal o del urinario y síndrome de Beckwith-Wiedemann⁸.

La hipercalcemia se ha relacionado con diferentes mecanismos etiopatogénicos, como la secreción paraneoplásica de la hormona paratiroidea (PTH), del péptido PTH-like⁹ o de la prostaglandina E2¹⁰. En el caso presentado se aprecia una hipercalcemia leve asintomática, junto con imágenes de hipercalcemia medular renal bilateral. Dichas imágenes ecográficas plantean el diagnóstico diferencial con la nefrocalcinosis medular renal, entidad asociada al NMC en la bibliografía como casos muy aislados¹¹⁻¹³. Sin embargo, la evolución transitoria de la hipercalcemia medular, así como la ausencia de otros factores de riesgo de nefrocalcinosis, es compatible con el cuadro de hipercalcemia medular transitoria del recién nacido. Dicha entidad es un hallazgo con una incidencia del 3,9-33%^{14,15} en los recién nacidos, de aparición precoz y predominio bilateral, con un patrón difuso o focal de afectación de las papilas renales y un comportamiento benigno, cuya alteración ecográfica desaparece en las primeras 2 semanas de vida. Desde el punto de vista clínico, se ha descrito como un fenómeno asintomático¹⁴⁻¹⁷ o asociado a un fallo renal leve y autolimitado en el neonato¹⁸. Su origen no es del todo conocido, y se ha sugerido la posibilidad de una precipitación de sustancias endógenas en los túbulos renales. Entre dichas sustancias se encuentra la proteína de Tamm-Horsfall^{14,15}. Otros supuestos son su relación con el proceso de maduración tubular renal y la adquisición de la capacidad de concentración urinaria¹⁷.

El NMC celular puede presentarse como un tumor metastático, y se han descrito metástasis cerebrales, óseas, pulmonares, cardíacas, hepáticas y peritoneales. Entre los factores relacionados con la recidiva tumoral, se han descrito la rotura tumoral (estadio III), la exéresis tumoral parcial y el subtipo histológico celular⁵. Dichas recaídas tienden a producirse después del primer año tras el diagnóstico.

Si bien en este paciente no se detectó el tumor de forma prenatal, en la bibliografía encontramos casos en que la ecografía obstétrica ha permitido realizar el diagnóstico prenatal de masas renales en el feto. El NMC de diagnóstico más precoz se realizó a las 22 semanas de gestación¹⁹. Por su parte, Leclair et al. describen una serie de 28 pacientes con diagnóstico prenatal de tumor renal: 26 casos de NMC y 2 de nefroblastoma²⁰. La presencia de polihidramnios tiene una especial consideración por ser un signo útil en el diagnóstico prenatal y por su asociación a la prematuridad. Entre los mecanismos etiopatogénicos descritos destacan el aumento de

la producción de orina debido a la hiperperfusión renal, la disminución de la absorción gastrointestinal de líquido amniótico por compresión intestinal de la masa, o la secreción de prostaglandinas con las subsiguientes hipercalcemia y poliuria secundarias.

La imagen ecográfica típica consiste en una masa sólida, de ecogenicidad variable, predominantemente hiperecogénica, sin cápsula definida, unilateral, localizada cerca del hilio y que puede envolver al seno renal. Ocasionalmente, el NMC clásico se presenta como una imagen en anillos concéntricos ecogénicos e hipocogénicos en la periferia del tumor, lo que se conoce como «signo del anillo». Las áreas hipocogénicas representan necrosis o hemorragias, más características del subtipo celular. Puede presentar *shunts* arteriovenosos visibles mediante eco-Doppler color. La imagen de la TC sin contraste puede ser isodensa o hipodensa. Tras la administración de contraste, muestra un realce homogéneo o heterogéneo con áreas de necrosis y hemorragia, así como áreas focales de realce intenso en relación con los espacios vasculares aumentados o las nefronas atrapadas; las calcificaciones son raras.

En el diagnóstico diferencial de masas abdominales en el recién nacido se plantean las entidades recogidas en la tabla 1.

El tratamiento de primera línea es la exéresis tumoral con nefroureterectomía radical con márgenes libres. No está indicada la nefrectomía parcial ante el alto riesgo de resección incompleta con recidiva posterior. El grupo alemán GPOH indica el tratamiento con quimioterapia adyuvante en los pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: estadio III, histología celular y edad superior a 3 meses⁵. En su serie, los pacientes que cumplen los tres factores de riesgo presentan un mayor riesgo de metástasis y recurrencias, aunque los autores puntualizan que debido al escaso tamaño de la muestra no ha sido posible analizar la independencia de estos tres factores. En todo caso, la buena respuesta a la quimioterapia, junto con el mal pronóstico de las recurrencias, justifica esta recomendación, aunque se requiere la realización de más estudios al respecto. El pronóstico del NMC es excelente, ya que el 94% de los casos alcanza una supervivencia libre de enfermedad⁵.

Como conclusiones, destacamos que el NMC es la neoplasia renal más frecuente en los niños menores de 2 meses, que ante un cuadro de hiperecogenicidad de papilas medulares se ha de realizar un diagnóstico diferencial con nefrocalcinosis y que su pronóstico es excelente, por lo que es importante llevar a cabo un diagnóstico precoz.

TABLA 1
Diagnóstico diferencial de masas abdominales en el recién nacido
No tumoral

- Hidronefrosis
- Displasia renal multiquistica
- Enfermedad poliquística
- Nefroblastomatosis difusa
- Ectopia renal
- Trombosis de la vena renal

Tumoral

- Nefroma mesoblástico congénito
- Nefroblastoma
- Tumor rabdoide
- Sarcoma de células claras
- Hamartoma (angiomiolipoma)
- Tumor osificante de la infancia

Masas adrenales

- Neuroblastoma
- Hemorragia

Bibliografía

1. Van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: a collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(6): 1.130-1.134.
2. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal renal tumors. *J Pediatr Surg*. 2008; 43(9): 1.587-1.595.
3. Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ Jr. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics*. 1967; 40(2): 272-278.
4. Berbel TO, Tortajada J, Donat CJ, Ortega García JA, Muñoz GA, Verdeguer MA. Neonatal tumors: clinical and therapeutic characteristics. Analysis of 72 patients in La Fe University Children's Hospital in Valencia (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(2): 108-117.
5. Furtwaengler R, Reinhard H, Leuschner I, Schenk JP, Goebel U, Claviez A, et al. Mesoblastic nephroma: a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH). *Cancer*. 2006; 106(10): 2.275-2.283.
6. Schofield DE, Yunis EJ, Fletcher JA. Chromosome aberrations in mesoblastic nephroma. *Am J Pathol*. 1993; 143(3): 714-724.
7. Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, Xiao S, Grier HE, Kozakewich HP, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol*. 1998; 153(5): 1.451-1.458.
8. Bayindir P, Guillerman RP, Hicks MJ, Chintagumpala MM. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy. *Pediatr Radiol*. 2009; 39(10): 1.066-1.074.
9. Rousseau-Merck MF, De KY, Bourdeau A, Cournot G, Mercier F, Nezelof C. PTH mRNA transcription analysis in infantile tumors associated with hypercalcemia. *Cancer*. 1988; 62(2): 303-308.
10. Jayabose S, Iqbal K, Newman L, San Filippo JA, Davidian MM, Noto R, et al. Hypercalcemia in childhood renal tumors. *Cancer*. 1988; 61(4): 788-791.
11. Ozturk A, Haliloglu M, Akpınar E, Tekgul S. Cellular congenital mesoblastic nephroma with contralateral medullary nephrocalcinosis. *Br J Radiol*. 2004; 77(917): 436-437.
12. Ferraro EM, Klein SA, Fakhry J, Weingarten MJ, Rose JS. Hypercalcemia in association with mesoblastic nephroma: report of a case and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1986; 16(6): 516-517.

13. Angulo JC, López JI, Ereno C, Flores N. Congenital mesoblastic nephroma, nephrocalcinosis, and hypertrophic pyloric stenosis. *J Surg Oncol.* 1991; 48(2): 142-144.
14. Khoory BJ, Andreis IA, Vino L, Fanos V. Transient hyperechogenicity of the renal medullary pyramids: incidence in the healthy term newborn. *Am J Perinatol.* 1999; 16(9): 463-468.
15. Starinsky R, Vardi O, Batasch D, Goldberg M. Increased renal medullary echogenicity in neonates. *Pediatr Radiol.* 1995; 25 Supl 1: 43-45.
16. Riebel TW, Abraham K, Wartner R, Muller R. Transient renal medullary hyperechogenicity in ultrasound studies of neonates: is it a normal phenomenon and what are the causes? *J Clin Ultrasound.* 1993; 21(1): 25-31.
17. Nakamura M, Yokota K, Chen C, Taniguchi N, Izumi A, Kawai F, et al. Hyperechoic renal papillae as a physiological finding in neonates. *Clin Radiol.* 1999; 54(4): 233-236.
18. Makhoul IR, Soudack M, Smolkin T, Sujov P, Epelman M, Eisenstein I, et al. Neonatal transient renal failure with renal medullary hyperechogenicity: clinical and laboratory features. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(7): 904-909.
19. Chen WY, Lin CN, Chao CS, Yan-Sheng LM, Mak CW, Chuang SS, et al. Prenatal diagnosis of congenital mesoblastic nephroma in mid-second trimester by sonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn.* 2003; 23(11): 927-931.
20. Leclair MD, El-Ghoneimi A, Audry G, Ravasse P, Moscovici J, Heloury Y. The outcome of prenatally diagnosed renal tumors. *J Urol.* 2005; 173(1): 186-189.