

## NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN LOS NIÑOS. HEPATICAS

DRES. MAXIMILIANO SALAS-MARTÍNEZ<sup>1</sup> Y OCTAVIO ANGULO-HERNÁNDEZ<sup>2</sup>

EXISTE GRAN número de estudios respecto a la frecuencia de las neoplasias secundarias en los adultos, con especificación de la distribución relativa de los distintos tipos de neoplasias, así como de los caminos generalmente seguidos por los émbolos neoplásicos responsables de dichos tumores. En los niños, sin embargo, aunque existe gran número de casos individuales registrados en la literatura, no encontramos estudios similares a los de los adultos a este respecto, hasta donde nos ha sido posible consultar. Nuestro propósito es iniciar una serie de estudios sobre neoplasias secundarias en los niños, empezando con las del hígado, con el objeto de examinar las semejanzas y diferencias en este aspecto del comportamiento biológico de las neoplasias en los niños con relación a las de los adultos.

En una serie de 4600 neoplasias primarias registradas consecutivamente en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de México, durante el periodo 1943-1967, se encontraron 2365 neoplasias malignas y dentro de este

último grupo ocurrieron 1803 casos de neoplasias secundarias.

Los datos han sido recogidos a través de estudio cuidadoso de los expedientes clínicos, nueva revisión del material radiográfico y nuevo estudio de los protocolos postmortem, sin descuidar la revisión del material microscópico en aquellos casos que se consideró conveniente.

### RESULTADOS

Los resultados se han presentado de acuerdo con el tipo de neoplasia invasora del hígado, señalando el número de casos de tumores secundarios con relación a los primarios y de esta manera expresar su proporción relativa, según aparece en la tabla 1.

### DISCUSIÓN

La invasión neoplásica secundaria en el hígado la hemos encontrado en algunos tumores primarios de las suprarrenales, riñones, testículos, ovarios y tejidos blandos, así como a partir de invasión neoplásica secundaria del peritoneo y de los ganglios linfáticos del mesenterio y en procesos neoplásicos sistémicos. En rara ocasiones los depósitos neoplásicos en los ganglios linfáticos del hilio hepático han sugerido la posibi-

<sup>1</sup> Académico numerario. Hospital Infantil de México.

<sup>2</sup> Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

TABLA I  
NEOPLASIAS SECUNDARIAS DEL HIGADO

Linfoma de Hodgkin	103	en 172	primarios	59.8%
Linfosarcoma	59	" 101	" "	58.4%
Leucemia	46	" 50	" "	92.0%
Neuroblastoma	26	" 90	" "	28.8%
Nefroblastoma	25	" 172	" "	14.5%
Reticulosarcoma de tejidos blandos	25	" 88	" "	28.4%
Carcinoma primario del hígado	10	" 37	" "	27.0%
Carcinoma embrionario del hígado	5	" 37	" "	13.5%
Carcinoma de la suprarrenal	4	" 5	" "	80.0%
Carcinoma embrionario del ovario	3	" 4	" "	75.0%
Sarcoma de Ewing	1	" 10	" "	10.0%
Total	307 casos			

lidad de penetración retrógrada a través de los vasos linfáticos o del tejido conjuntivo intersticial del pedículo hilar. Los émbolos destinados a producir tumores metastáticos en el hígado llegan a este órgano a través de la vena porta o de la arteria hepática; en el primer caso los émbolos pueden derivar de cualquier neoplasia maligna tributaria del sistema porta y los émbolos que entran por la arteria hepática lo hacen a través de la diseminación sistemática a partir de los pulmones. Teóricamente, todo tumor capaz de dar émbolos neoplásicos a través de la circulación sistemática puede ocasionar tumores secundarios en el hígado por vía arterial; sin embargo, en muy raras ocasiones se demuestra el embolismo arterial en este último caso.

Si se consideran colectivamente todos los casos de neoplasias secundarias encontradas en nuestra serie, los tumores secundarios del hígado ocupan el primer lugar, con una frecuencia de 17 por 100. Por otra parte, mientras que los tumores secundarios del hígado alcanzan la cifra de 307 casos, las neo-

plasias primarias malignas en este órgano llegan a 37, en el mismo periodo, dando una relación de 8.3 neoplasias secundarias por una primaria.

La mayor parte de los tumores secundarios en el hígado tienen forma aproximadamente esférica, excepto los subcapsulares, donde la cápsula parece modificar su forma. El número y tamaño de estos tumores puede ser muy variable, así como su color y consistencia, dependiendo de la naturaleza del tumor primario y de las alteraciones secundarias en los tumores transplantados. No parece confirmarse distribución determinada de los tumores secundarios relacionada con la supuesta segregación de las corrientes venosas del sistema porta. Aunque la mayor parte de los tumores secundarios en el hígado aparecen bien limitados, las infiltraciones difusas se observan ocasionalmente.

Una vez que el émbolo neoplásico se aloja en el hígado, la neoplasia secundaria se extiende en todas direcciones dentro del parénquima del órgano; las células neoplásicas se desarrollan principalmente a lo largo de los capilares

y espacios extracapilares, entre las columnas de células hepáticas, a las cuales comprimen y atrofian. La gran rapidez de crecimiento de los tumores secundarios en el hígado se refleja histológicamente a través de la actividad divisional del trasplante neoplásico, expresado en el gran número de mitosis. La invasión de las ramas de la vena porta en estos casos representa una fuente potencial de nuevos émbolos metastáticos dentro del hígado y la invasión de las venas hepáticas eferentes constituye una fuente de metástasis pulmonares. Con algunas excepciones, está bien establecido que las neoplasias malignas presentan estabilidad notable de su tipo celular a través de su evolución; de esta manera, los tumores secundarios reflejan fielmente la individualidad estructural de su progenitor. Esta perpetuación del tipo estructural aparece como rasgo notable en los tumores metastáticos.

*Linfoma de Hodgkin.* En el problema de si la presencia de varias localizaciones del linfoma de Hodgkin representan origen multicéntrico del proceso patológico o corresponden a focos metastáticos, estudios microscópicos cuidadosos parecen demostrar que ambos mecanismos pueden ocurrir. Por otra parte, la no rara presencia de invasión neoplásica de los vasos venosos y linfáticos, así como la frecuente colonización de células neoplásicas en órganos y tejidos no relacionados histogénicamente con los tejidos linfoides, permite suponer que la diseminación metastática del linfoma de Hodgkin es muy probable. Dentro de los sitios metastáticos prin-

cipales registrados en nuestro material se encuentra el hígado, con 103 casos en un total de 172 casos de la enfermedad de Hodgkin.

*Linfosarcoma.* El sitio de origen del linfosarcoma no siempre parece claro; por otra parte, un tumor linfosarcomatoso grande en una región determinada no siempre significa que la neoplasia se inició en ese lugar. Es decir, como en el linfoma de Hodgkin, el linfosarcoma puede desarrollarse en múltiples focos o diseminarse por medio de trasplantes metastáticos; ambos mecanismos parecen igualmente importantes. En el caso del desarrollo metastático, el hígado representa uno de los sitios importantes del fenómeno; en nuestro material de estudio se encontraron 59 casos de tumores secundarios en el hígado en un total de 101 casos de linfosarcoma.

*Leucemias.* Si se acepta, como muchos investigadores suponen, que la leucemia representa un proceso esencialmente neoplásico que se inicia de manera uni o multifocal en los tejidos hematopoyéticos y que los leucocitos anormales al ser liberados dentro de la corriente sanguínea constituyen metástasis neoplásicas circulantes, las infiltraciones heterotópicas expresan verdaderos crecimientos metastáticos. Dentro de los órganos más frecuentemente afectados por la llamada infiltración leucémica se encuentra el hígado. En nuestro material contamos con 50 estudios postmortem de leucemia con 46 casos de infiltración leucémica del hígado, con un aumento promedio de peso del órgano de 70%. La citología de la in-

filtración leucémica presenta las características anaplásicas de la neoplasia maligna; es decir, formas celulares atípicas y mitosis frecuentes.

*Neuroblastoma.* Las neoplasias secundarias del neuroblastoma pueden ocurrir en cualquier órgano o tejido de la economía, pero las hepáticas son tan frecuentes e importantes que han dado origen a la integración de un síndrome denominado de Pepper. La invasión neuroblastomatosa del hígado puede ser por contigüidad, como en el caso del neuroblastoma de la suprarrenal derecha o por vía sanguínea, la forma más frecuente, por medio de émbolos de tejido neoplásico a través de la corriente sanguínea. La invasión neoplásica del órgano puede ser tan grande que ocasione hepatomegalia marcada, inclusive desde el nacimiento, y microscópicamente los depósitos del hígado pueden mostrar formaciones en roseta bien formadas, aunque generalmente son más anaplásicos dichos depósitos que el tumor primario. En nuestro material se encuentran registrados 26 casos de tumores secundarios neuroblastomatosos en el hígado en un grupo de 90 casos de esta enfermedad neoplásica. En este grupo las metástasis pulmonares representan aproximadamente la mitad de las hepáticas y cabe suponer que cuando menos en la otra mitad los tumores neuroblastomatosos en el hígado se produjeron principalmente a través del sistema porta.

*Nefroblastoma.* El nefroblastoma frecuentemente invade y crece a lo largo de venas importantes; produce metástasis principalmente a los pulmones, el

hígado y los ganglios linfáticos, y los tumores secundarios pueden ser tan complejos como el primario o presentar estructura más simple. Los tumores secundarios nefroblastomatosos en el hígado ofrecen la posibilidad de producir nuevas metástasis en los pulmones, a través de la corriente sanguínea. En nuestro material se registraron 25 casos de tumores nefroblastomatosos secundarios en el hígado en un grupo de 172 casos de nefroblastoma. El hecho de haber encontrado cerca de doble número de casos con metástasis pulmonares y más del doble de metástasis a ganglios linfáticos regionales con relación a las metástasis hepáticas, hace difícil precisar el camino seguido por los émbolos de tejido neoplásico responsables de los tumores secundarios del hígado.

*Reticulosarcoma.* Los únicos tumores a los cuales se aplica estrictamente el término de reticulosarcoma son aquellos cuya diferenciación hacia el tipo de tejido reticular es franca. La multiplicidad de las lesiones en el reticulosarcoma, además de relacionarse con el fenómeno de metástasis, no puede descartar la posibilidad del origen multicéntrico de la neoplasia, dada la riqueza de tejido reticuloendotelial en varios órganos de la economía. El reticulosarcoma metastático destruye y reemplaza el parénquima del órgano en el cual se desarrolla secundariamente, tal como lo hemos observado en los casos de tumores secundarios de este tipo en el hígado. En nuestro material de estudio pudimos registrar 25 casos de reticulosarcoma secundario en el hígado

en un total de 88 casos de reticulosarcoma de los tejidos blandos.

*Reticuloendoteliosis maligna.* En la reticuloendoteliosis maligna se trata de proliferación difusa del sistema reticuloendotelial y dentro de los órganos comúnmente afectados se encuentra el hígado; por tanto, las proliferaciones reticuloendoteliales hepáticas en este caso pueden expresar el carácter multifocal del padecimiento más bien que proliferaciones secundarias del proceso. Como resultado del carácter proliferativo de la enfermedad la arquitectura del hígado se modifica, ya sea de manera focal o difusamente. En nuestra serie se encuentran registrados 16 casos con proliferaciones focales múltiples en el hígado en un grupo de 29 casos de reticuloendoteliosis maligna.

*Carcinoma primario del hígado.* Esta neoplasia frecuentemente muestra invasiones de las ramas del sistema porta y de esta manera aparece como responsable de las metástasis intrahepáticas, tan ampliamente reconocidas desde hace mucho tiempo. Al desprenderse un fragmento del tumor es transportado a una rama de la vena porta, donde a su vez el vaso ocluido se convertirá en germen de metástasis. El tamaño del vaso obliterado puede determinar el área de distribución de las nuevas metástasis: la invasión de una vénula periférica se traducirá en diseminación embólica de los lobulillos adyacentes y las nuevas metástasis aparecerán como satélites cercanos al tumor que les dio origen; en cambio, la penetración neoplásica en una vena grande del sistema porta provocará amplia

diseminación embólica con múltiples metástasis en áreas extensas del hígado y aún en todo un lóbulo del órgano. Algunas veces la invasión neoplásica alcanza la vena cava inferior y el trombo puede extenderse en esta situación hasta la aurícula derecha, como sucedió en dos de nuestros casos. El material que venimos analizando registró 10 casos con amplias metástasis intrahepáticas en un grupo de 37 casos de carcinoma primario del hígado. Parecería poco aceptable que una neoplasia primaria maligna en determinado órgano diera metástasis a ese mismo órgano, como se señala en el caso del carcinoma primario del hígado. Pero consideramos como metástasis hepáticas en estos casos aquellos nódulos neoplásicos alejados del nódulo o nódulos principales sin relación de continuidad con estos últimos y en ocasiones en lóbulo diferente del órgano. Por otra parte, son bien conocidos los nódulos metastáticos del carcinoma broncogénico de un lóbulo pulmonar a otro de un pulmón al del lado opuesto. Sin embargo, tampoco podría negarse la posibilidad del origen multicéntrico en el caso del carcinoma primario del hígado.

*Carcinoma embrionario del testículo.* En las neoplasias malignas del testículo, la complicada red linfática de este órgano permite la invasión de los ganglios linfáticos ilíacos y retroperitoneales y en etapas posteriores puede ocurrir la invasión secundaria de la corriente sanguínea con la aparición de metástasis pulmonares concomitantes. A partir de la invasión pulmonar puede sobrevenir la invasión metastática de los ór-

ganos macizos, entre ellos el hígado. En nuestro material de estudio se encuentran registrados cinco casos con metástasis hepáticas en una serie de 37 casos de carcinoma embrionario del testículo. Sin embargo, la ruta seguida por los desprendimientos neoplásicos para producir los tumores secundarios en el hígado es difícil de precisar, ya que al mismo tiempo se observaron metástasis en los ganglios linfáticos del mesenterio y retroperitoneales, así como en los pulmones.

*Carcinoma de la corticosuprarrenal.* Cuando la neoplasia de la suprarrenal infiltra las estructuras adyacentes puede ocasionar metástasis a los ganglios linfáticos periaórticos y secundariamente a los pulmones. Se señala que el tumor del lado derecho puede propagarse directamente al hígado, aunque rara vez a través de las venas principales. Sin embargo, las metástasis al hígado generalmente son hematógenas, secundarias a la invasión pulmonar. En nuestra serie se encuentran registrados cuatro casos con metástasis hepáticas en un grupo de cinco casos de carcinoma de la corticosuprarrenal; solamente dos casos se acompañaron al mismo tiempo de metástasis pulmonares y en un caso hubo invasión de la vena porta y de la vena cava inferior.

*Carcinoma embrionario del ovario.* Las neoplasias malignas del ovario pueden producir metástasis por implantación en el peritoneo, ocasionar metástasis a los ganglios linfáticos a lo largo de la aorta y más tarde causar metástasis al pulmón con nuevas metástasis al hígado a través de la circulación sis-

témica. En nuestra serie se registraron tres casos de metástasis hepáticas en un grupo de cuatro casos de carcinoma embrionario del ovario. Como en el caso del testículo, es difícil precisar el camino seguido por las células neoplásicas para desarrollar los tumores secundarios en el hígado, ya que al estudio de los casos se encontraron implantaciones peritoneales, metástasis a ganglios linfáticos del mesenterio, a epiplón e intestino, al mismo tiempo; sin embargo, no se pudieron demostrar metástasis pulmonares en ninguno de estos casos.

*Sarcoma de Ewing.* El sarcoma de Ewing, que comúnmente inicia su desarrollo en la diáfisis de un hueso largo, invade el periostio de manera temprana y se extiende luego a los tejidos blandos adyacentes. La diseminación metastásica más frecuente se realiza al esqueleto y generalmente es múltiple; sin embargo, las metástasis pulmonares no son precisamente raras y a partir de éstas, a través de la circulación sistémica, pueden ocurrir metástasis a otros órganos, incluyendo el hígado. En nuestra serie contamos con un caso de metástasis al hígado en un grupo de diez casos de sarcoma de Ewing. Si se toma en consideración que al mismo tiempo había metástasis pulmonares, es probable que a partir de estas últimas y a través de la circulación sistémica se hayan producido los tumores secundarios en el hígado.

#### CONCLUSIONES

En 2 365 casos de neoplasias primarias malignas estudiadas en el Depar-

tamento de Patología del Hospital Infantil de México, tomadas colectivamente, se registraron 1 803 casos de tumores secundarios. Dentro de los órganos afectados, el hígado ocupó el primer lugar, con 307 casos de tumores secundarios. La única neoplasia primaria maligna del hígado en esta serie fue el carcinoma, con 37 casos, dando una relación de 8.3 neoplasias malignas secundarias por 1 primaria. Las neoplasias primarias malignas que relativamente dieron más tumores secundarios en el hígado fueron la leucemia, el carcinoma de la suprarrenal, el carcinoma embrionario del ovario, el linfoma de Hodgkin y el linfosarcoma. La imagen histológica de los tumores secundarios en el hígado reprodujo, de manera general, la del tumor primario

responsable. Tomando en consideración que en el momento del estudio, ya sea clínico o postmortem, varios de los casos presentaban metástasis en diversos órganos y tejidos de la economía, además del hígado, resulta difícil precisar en muchos casos el camino seguido por los émbolos neoplásicos responsables de los tumores secundarios en este último órgano.

#### REFERENCIAS

1. Willis, R. A.: *The spread of tumours in the human body*. Londres, Butterworth and Company (Publishers) LTD, 1952.
  2. Willis, R. A.: *The pathology of the tumours in children*. Edinburgo, Oliver and Boyd, 1962.
  3. Salas, M. M.: *Las neoplasias en los niños*. México, Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. 1968 (En prensa).
-