

CASOS CLÍNICOS

Neuroblastoma: El Cáncer como diagnóstico diferencial del Maltrato Infantil

Isabel Zúñiga¹, Sergio Pacheco¹, Gerson Plaza¹, Oscar Rosales¹, Joaquín Varela¹
y Dra. Carmen Gloria Rostion^{2,3}

¹Alumno de quinto año Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Servicio de Cirugía, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.

Resumen

Se presenta un caso clínico, donde la historia dudosa hizo sospechar de maltrato, que sin ser descartado, reveló un diagnóstico de igual o peor gravedad: neuroblastoma.

El neuroblastoma es un tumor que deriva células que durante la embriogénesis migran para formar la glándula suprarrenal y los ganglios simpáticos, con una frecuencia de 8,7% de todos los tumores en pediatría. Se manifiesta como masa tumoral asintomática dura y fija a lo largo de las vías simpáticas, de ubicación variada, más frecuente en abdomen. Otra presentación es una equimosis bpalpebral

La detección del tumor primario requiere del estudio anatomopatológico del tumor con o sin aumento de la excreción de catecolaminas o sus metabolitos en la orina y/o un mielograma o biopsia positiva. Las imágenes se recomiendan tanto para el diagnóstico como para definir la extensión tumoral, siendo la tomografía axial computada, resonancia nuclear magnética y el Gammagrama con metayodobenzilguanidina los de mayor utilidad. Especial atención merecen las lesiones metastásicas cutáneas y de tejidos blandos, que pueden confundirse con lesiones por traumas y maltrato infantil.

Palabras clave: Neuroblastoma, maltrato infantil.

Introducción

La violencia intrafamiliar se refiere a todas las formas de abuso que ocurren en las relaciones entre los miembros de una familia. Esto incluye las conductas que, por acción u omisión, dañen física o psicológicamente a otro miembro de la familia. Dentro de estas expresiones de violencia se encuentra el maltrato infantil. El maltrato infantil se puede expresar como abuso físico, que es

cualquier acción no accidental por parte de los cuidadores o padres, que provoque daño físico o sea causal de enfermedad en los niños. La intensidad puede variar desde una contusión leve hasta una lesión mortal. Éste puede ser también pasivo, como el abandono físico, en el que las necesidades básicas no son atendidas temporal o permanentemente.

A continuación mostraremos un caso clínico, que a la luz de los antecedentes y de una historia poco clara llevó a pensar a los pediatras en un caso de maltrato infantil, pero que el posterior estudio reveló otros diagnósticos.

Caso clínico

IRZ, paciente con fecha de nacimiento 23 noviembre 2002. La madre consulta el 17 de enero de 2004 por la siguiente historia: hace 3 semanas presenta vómitos ocasionales por dos días, que ceden solos. Hace 2 semanas, estando con sus abuelos, se golpea en la zona frontal derecha sin pérdida de conciencia. No consulta y sólo presenta un leve hematoma. Dos días después se golpea nuevamente sin pérdida de conciencia. Hace 2 semanas presenta secreción en los ojos. Consulta médico particular y se diagnostica conjuntivitis. Este cuadro persiste a pesar del tratamiento. El motivo actual de consulta fue la aparición de equimosis bpalpebral desde el amanecer, que la madre no logra explicar (Figura 1).

Al examen físico el niño se observa hidratado, activo, pero irritable. Presenta edema facial en ambas órbitas con aumento de volumen bilateral en región temporal, hemorragia subconjuntival bilateral, equimosis periorbitaria, hematoma en ángulo externo del ojo derecho, exoftalmos bilateral y estrabismo convergente. Se observa pálido, pero con buen llene capilar. Presenta trastorno de la marcha, irritabilidad y diarrea.



Figura 1. El paciente al ingreso.

Se realizan radiografías que muestran fracturas antiguas.

Los diagnósticos son:

1. Fractura antigua de fémur bilateral
2. Fractura antigua de radio izquierda
3. Fractura antigua de humero derecha
4. Hemorragia subconjuntival
5. Maltrato Infantil

El paciente es hospitalizado por la sospecha de maltrato infantil.

Una vez ingresado, se realiza Tomografía axial computada (TAC) de cerebro y órbita sin contraste, la que muestra imagen hiperdensa de bordes irregulares radiados que comprometen cuerpo y alas mayores del esfenoides, llegando a paredes laterales de las órbitas, desplazando globo ocular en ambos lados.

A derecha existe compromiso fronto-basal comprimiendo tejido cerebral. Hacia la región occipital izquierda existe imagen pequeña hiperdensa leve extradural y otra que rodea la zona del peñasco izquierdo.

Se diagnostica tumor de base de cráneo y maltrato infantil.

Se realizaron exámenes que se describen a continuación.

- Hemograma: hemoglobina 7.8 mg/dl, leucocitos 10.200, plaquetas 406.000
- VHS: 31 mm/hora
- Perfil bioquímico: normal, excepto por leve aumento de transaminasas.

- Pruebas de coagulación: normal.
- SPOT test: intensamente positivo en 2 muestras separadas por 24 hrs.
- Mielograma: celularidad normal, 90% de células mononucleares con escaso citoplasma, sin nucleolo, cromatina laxa, algunos en acúmulos celulares, compatible con infiltración de células de neuroblastoma.
- Cariograma de médula ósea: no se obtienen mitosis.
- Ecografía abdominal: discreta esplenomegalia y masa en región suprarrenal izquierda de 4 x 5 cm. con microcalcificaciones.
- Radiografía de tórax: derrame pleural escaso, sin sombras patológicas.
- TAC de abdomen: masa suprarrenal izquierda que se extiende por retroperitoneo posterior izquierdo compatible con neuroblastoma.
- TAC cerebral: imágenes extradurales que captan contraste a nivel de la base de cráneo y de las órbitas.
- Cintigrafía ósea trifásica con tecnecio 99 – MDP: demuestra captación aumentada e irregular en calota y en ambas regiones periorbitarias, además de ambos fémures y tibias.
- Tiroxin hidroxilasa: positivo
- Amplificación N-myc: negativo en médula ósea.
- No se realiza metayodobenzilguanidina (MIBG).

Con estos exámenes se diagnostica Neuroblastoma en etapa IV.

Marco teórico

El neuroblastoma se origina de las células primordiales de la cresta neural que durante la embriogénesis migran para formar la glándula suprarrenal y los ganglios simpáticos del sistema nervioso simpático. Pueden presentarse en cualquier sitio del sistema nervioso simpático, con inclusión de cerebro, cuello, mediastino, pelvis ganglios simpáticos paraaórticos y glándula suprarrenal.

Epidemiología

El neuroblastoma representa el 8,7% de todos los tumores pediátricos, siendo el segundo tumor sólido más frecuente en la niñez (2). Tiene una incidencia anual de 8,7 casos por 1.000.000 niños menores de 15 años (5), siendo similar a la de otros países industrializados.

La edad media al diagnóstico es de 22 meses. Al diagnóstico, el 25% es menor de un año; 50% menor de dos años; 75% menor de cuatro años y 90% menor de 10 años.

Se ha relacionado el neuroblastoma con otras alteraciones de las células de la cresta neural como: agangliosis de colon y el síndrome de hipoventilación central.

No se ha descrito asociación clara entre ningún factor ambiental, químico, o biológico y el desarrollo de neuroblastoma. Existe un grupo de pacientes con una predisposición familiar a padecer neuroblastoma que sigue un patrón autónomo dominante (2).

Patología e histología

Entre las 17 y 20 semanas de gestación se desarrollan nódulos de neuroblastoma en el feto sano y regresan hacia el término del embarazo o poco después de nacer. La citogenética del tumor se caracteriza por células con delección del brazo corto del cromosoma 1, presencia de cuerpos cromatínicos dobles diminutos (dmns) y regiones que se tiñen homogéneamente (HSR) (2). Microscópicamente, el neuroblastoma típico consiste en células uniformes pequeñas compuestas por un denso núcleo hiperromático y muy escaso citoplasma, con presencia de neuropilos o procesos neuríticos característicos.

Marcadores celulares del Neuroblastoma

Genes TRK y receptores neurotróficos

Ciertos marcadores celulares en adición a la diferenciación celular neuronal tienen importancia pronóstica en el neuroblastoma, debido a que su malignidad puede representar una falla en el estímulo o en la célula para iniciar la diferenciación celular. Estos marcadores son péptidos neurotróficos e incluyen el Factor de crecimiento neuronal (NFG), el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la Neurotrofina-3 (NT-3) y la Neurotrofina-4/5 (NT-4/5). Cada uno de ellos tiene un receptor de alta afinidad específico (NFG → TRK-A, BDNF y NT-4/5 → TRK-B, NT-3 → TRK-C). Todos se unen a receptores de baja afinidad para el factor de crecimiento neuronal (LNGFR)

NFG: La expresión de TRK-A mRNA se relaciona con ausencia de amplificación del gen MYCN (se asocia a estadios tempranos de la enfermedad con un pronóstico más favorable). La disminución de NFG produce muerte celular en estos tumores,

sugiriendo sensibilidad a la diferenciación o regresión como resultado de la apoptosis. La expresión de TRK-A y la amplificación de MYCN son dos factores poderosos en el pronóstico del neuroblastoma.

La expresión de LNGFR se asocia a un mejor pronóstico. La mejor supervivencia se ve en la asociación de TRK-A y LNGFR mRNA, por regresión espontánea del tumor.

BDNF: TRK-B se expresa exclusivamente en neuroblastomas agresivos con amplificación de MYCN. BDNF promovería la supervivencia celular e induciría crecimiento neurítico e impediría la acumulación de vinblastina en las células tumorales (posible efecto de resistencia a la quimioterapia).

Gen TRK: tiene gran importancia en la diferenciación y regresión del neuroblastoma. Se vincula con una mejoría significativa en la supervivencia que en aquellos tumores que no expresan el receptor. La supervivencia a dos años con tres factores favorables (TRK, ausencia de amplificación de MYCN e histología) es de 90%, frente al 0% de los pacientes con estos tres factores negativos.

Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA).

Es una subunidad de la DNA polimerasa. Los neuroblastomas de mayor malignidad se caracterizan por poseer elevadas tasas de PCNA.

Se le ha visto asociado en los factores infecciosos del desarrollo del neuroblastoma.

Marcadores séricos del neuroblastoma

Metabolitos de catecolaminas

El ácido homovanílico (HVA) es el mayor metabolito de la DOPA y la dopamina, mientras que el ácido vanilmandélico (VMA) es el mayor metabolito de la noradrenalina y la adrenalina. Concentraciones elevadas de ellos en la orina son marcadores importantes en la progresión en neuroblastomas sin amplificación de MYCN, y sus valores séricos sirven como indicadores pronósticos. La sensibilidad para detectar un neuroblastoma utilizando VMA y HVA es de 96% usando cromatografía líquida de alta definición.

Ferritina

El grado de aumento de ferritina sérica se relaciona con el estadio de la enfermedad. Su incremento puede ser signo de crecimiento tumoral, de producción de ferritina por las células tumorales,

o incremento de ferritina-hierro que puede potenciar el crecimiento tumoral. Se identifican tres grupos distintos con diferente pronóstico:

- Ferritina normal y edad menor de dos años: supervivencia a los dos años de 93%
- Ferritina normal y edad mayor de dos años: supervivencia a los dos años de 38%
- Ferritina elevada: supervivencia a los dos años de 19%

Enolasa neurona específica (NSE)

Es una proteína citoplasmática de las células neurales. Está elevada en el 96% de los sujetos con metástasis al diagnóstico. Sus niveles aumentan con el estadio de la enfermedad (mayor a 100 ng/ml), lo que se asocia a menores tasas de supervivencia (14% a los 30 meses).

Gangliósido G_{D2}

Se expresa de manera predominante en el neuroblastoma, detectándose fácilmente en el plasma. Es un modulador de la interacción tumor-huésped. Se ha informado su disminución como respuesta al tratamiento y un incremento durante la recurrencia del paciente.

Cifras aumentadas al momento del diagnóstico se asocia a mayor severidad y menor supervivencia en estadios avanzados.

Deshidrogenada láctica (LDH)

Marcador no específico del neuroblastoma. Su aumento se relaciona con el rápido crecimiento celular o con tumores grandes. Concentraciones mayores a 1500 U/ml se relacionan con un mal pronóstico. Se utiliza como un marcador de la actividad de la enfermedad o respuesta al tratamiento.

Manifestaciones clínicas

El neuroblastoma se presenta como una masa tumoral a lo largo de las vías neurales simpáticas. El sitio del tumor primario es tan diverso como la localización del tejido del sistema nervioso autónomo y varía según la edad del paciente.

Las manifestaciones por segmento corporal se resumen en la tabla 1. La presentación clínica más común es una masa abdominal asintomática dura y fija (sobre todo si hay diseminación hepática). El neuroblastoma torácico es, por lo general, un hallazgo radiográfico, y raramente ocasiona síndrome de la vena cava superior (puede manifestarse como dificultad respiratoria).

En la pelvis puede producir alteraciones vesicales o intestinales, por lo general debidas a la compresión de estos órganos por la masa. Es rara la obstrucción intestinal.

En 60 a 65% existe enfermedad metastásica al hacer el diagnóstico, que se caracteriza por presentar: pérdida de peso, anorexia, compromiso del estado general y fiebre. Otros signos y síntomas son astenia, adinamia, irritabilidad, letargia, dolor óseo (si hay diseminación ósea), adenopatías, equimosis peripalpebral, movimientos incontrolables del ojo, parálisis de extremidades inferiores y movimiento descoordinado.

También se pueden presentar signos y síntomas de excesiva secreción de catecolaminas como diaforesis, palidez, hipertensión, falla del crecimiento, cefalea, rubor facial, palpitaciones, distensión abdominal, diarrea acuosa de difícil tratamiento e hipopotasemia.

Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico hace falta cumplir uno de estos dos criterios:

1. El diagnóstico anatomopatológico del tumor con o sin aumento de la excreción de catecolaminas o sus metabolitos en la orina.
2. Mielograma (mínimo dos) de ambas espinas ilíacas o un aspirado o biopsia de médula ósea positiva para células con positividad simultánea de las catecolaminas o metabolitos en orina o suero.

Desde el punto de vista inmunocitoquímico se recomienda la utilización de, al menos dos anticuerpos monoclonales.

Estudios de laboratorio

Más del 90% de los pacientes excretan niveles altos de catecolaminas y sus metabolitos en orina (HVA, AVM) debido a que las células tumorales carecen de metiltransferasa, una de las enzimas que metabolizan la dopamina. Para que los valores en orina de 24 horas sean positivos, tienen que ser superiores a 2.5 desviaciones estándar respecto a valores normales según la edad del niño. Si las catecolaminas son negativas, debe determinarse la dopamina sérica o urinaria para identificar tumores indiferenciados. Por último, el 10% de los neuroblastomas no produce catecolaminas.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por segmento corporal

Cabeza y Cuello	Órbita y ojos	Tórax	Abdomen	Pelvis	Paraespinal	Bulbo olfatorio
-Masa palpable -Síndrome de Horner: miosis ptosis exoftalmia anhidrosis	-Metástasis orbitaria -Exoftalmio -Masa palpable supraorbitaria -Equimosis -Edema palpebral y conjuntival -Ptosis -Cerebral: Papiledema Hemorragia de retina Atrofia óptica Paresia del músculo recto lateral Estrabismo -Cervical simpático: Heterocromía del iris Anisocoria Síndrome de Horner -Opsoclonio (síntoma inicial en el 2,5% de los casos)	-Tumores Torácicos superiores: Disnea Neumonía Disfagia Quilotórax -Tumores Torácicos inferiores: a menudo asintomáticos	-Masa abdominal dura y fija -Anorexia -Vómito -Dolor abdominal	-Estreñimiento -Retención Urinaria -Masa presacra en el tacto rectal	-Dolor y/o hipersensibilidad localizada en extremidades -Hipotonía -Atrofia muscular -Arreflexia -Hiperreflexia -Paraplejía -Debilidad de extremidades inferiores -Escoliosis -Disfunción del esfínter vesical y anal	-Obstrucción nasal unilateral -Anosmia -Rinorrea -Epistaxis -Cefalea -Signos y síntomas oculares por invasión directa del tumor.

Estudios de imágenes

Se recomiendan tanto para el diagnóstico como para definir la extensión tumoral (Tabla 2 y 3).

Radiografía simple

Es útil para el diagnóstico del neuroblastoma torácico. Se identifica una imagen radioopaca homogénea, con bordes bien definidos en el mediastino posterior, con o sin calcificaciones en su interior. La erosión cortical costal es otro hallazgo que orienta al diagnóstico. La radiografía simple también permite descartar otras causas de captación gamma aumentada en huesos afectados.

Ultrasonido

Es esencial en la atención inicial de pacientes con masa abdominal. Permite definir su localización y delimitar los vasos y los órganos infiltrados por el tumor. El ultrasonido de color doppler proporciona información de la vascularidad intratumoral

Tomografía computada

Es imprescindible para definir los límites del tumor, su volumen y relación con las estructuras vecinas (Figura 2); extensión hacia el interior del conducto medular, los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad metastásica pleuropulmonar, abdominal o de cabeza y cuello. La TAC helicoidal es útil para definir la relación del tumor con los grandes vasos.



Figura 2. TAC que muestra una imagen hiperdensa retroorbitaria que causa protrusión del globo ocular.

Tabla 2. Estudio de extensión

Localización del tumor	Estudios recomendados
Tumor primario	TAC o RNM, gammagrama con MIBG
Metástasis médula ósea	Aspirado y biopsia (cilindro de 1 cm.) de las 2 crestas ilíacas posteriores
Huesos	Gammagrama con MIBG. Tc 99 si no aparece MIBG o es negativo. Radiografía de lesiones positivas.
Adenopatías	Exploración física de las accesibles con confirmación histológica. TAC en las no palpables
Abdomen/hígado	TAC, RM o ambas
Tórax	Radiografía antero-posterior y lateral. TAC / RNM si radiografía es positiva o extensión torácica de masa abdominal o adenopatías abdominales.

Resonancia nuclear magnética (RNM)

Tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de 100%. Define mejor la anatomía vascular y las metástasis a médula ósea. También ofrece mayor precisión para evaluar la enfermedad metastásica y la extensión intraespinal del tumor y a ganglios linfáticos.

Gammagrama con metayodobenzilguanidina

La MIBG es transportada y almacenada en gránulos de las células cromafines al igual que la noradrenalina. Es captada por la mayoría de los neuroblastomas, pero no por el tejido óseo normal, lo que la hace muy útil en la detección del tumor primario y de las metástasis. En caso que el tumor no capte MIBG (menos del 5%) debe realizarse gammagrafía con Tc 99.

Diagnóstico clínico.

Existen situaciones en las que la obtención de material para estudio histológico es de alto riesgo vital para el paciente (etapa 4S); en estos casos está permitido hacer el diagnóstico de neuroblastoma, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- Tumor altamente sugerente de neuroblastoma por localización, con una ecogenicidad heterogénea y/o calcificaciones.
- Presencia de tumor típico en médula ósea
- Catecolaminas elevadas en suero y orina
- Captación cintigráfica evidente de MIBG en territorio tumoral.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones resulta difícil distinguir el neuroblastoma de tumores benignos, como el ganglioneuroma, feocromocitoma y otros tumores neurales, que también pueden secretar catecolaminas y captar MIBG. Frente a estos casos, los datos de genética molecular son definitivos, por lo que es fundamental tener suficiente material procedente del tumor.

La distinción del neuroblastoma con las otras causas de masa abdominal, debe basarse en la edad del paciente y la clínica. Así, por ejemplo, si la masa es retroperitoneal no renal en un neonato, el teratoma y la hemorragia suprarrenal deberán tenerse también presentes. En los niños más grandes se debe tener presente el tumor de Willms y los tumores hepáticos siendo el más frecuente el hemangioendotelioma.

Dentro de los tumores del mediastino posterior en el niño, aproximadamente 95% de ellos corresponde a tumores de origen neurogénico y dentro de estos, el neuroblastoma es el más frecuente. Otros tumores menos comunes incluyen ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neurofibroma.

Las lesiones metastásicas plantean un repertorio más amplio. El compromiso óseo debe hacer pensar en sarcomas como primera posibilidad y los síndromes reumatológicos en linfoma o leucemia. El compromiso cutáneo y de partes blandas puede tener su origen en variados

tumores de órganos internos, o no ser manifestación de neoplasia.

El compromiso retroorbitario del paciente recién expuesto, requiere un examen oftalmológico que descarte, por ejemplo, un rhabdiosarcoma derivado del músculo estriado de la musculatura oculomotora, que también debuta con proptosis de rápida evolución asociada a edema palpebral.

Los linfangiomas, de crecimiento lento, pueden producir deformidad estética y neuropatía óptica compresiva, al igual que el glioma del nervio óptico que debuta con un déficit de agudeza visual pudiendo existir papiledema o atrofia del nervio óptico. La leucemia puede presentarse como proptosis aguda uni o bilateral, sobre todo la variante mieloblástica aguda.

Por último, frente a equimosis palpebral, como el paciente del caso clínico, en un niño previamente sano, debe siempre descartarse el trauma, fractura de base de cráneo y el maltrato.

Tratamiento

El tratamiento se basa en el protocolo creado por el PINDA (Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas en el Niño), el que tiene como eje un tratamiento integral del paciente en torno a 3 esferas, Cirugía, Quimioterapia y Radioterapia, dependiendo el abordaje, de la etapificación del tumor según el Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma (Tabla 3), lo que permite clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo al adecuar el estadio con la edad del paciente y las manifestaciones clínicas del tumor (sintomático/ no sintomático).

Conclusiones

La clínica y la sospecha médica son importantes herramientas para el diagnóstico. Aún así, deben acompañarse de técnicas que lo confirmen, dado que hay hallazgos que requieren un manejo precoz, tales como el cáncer, cuyo pronóstico y sobrevida dependen de la prontitud de la asistencia médica.

Tabla 3. Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma

Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, microscópicamente negativos para el tumor.
Estadio 2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
Estadio 2B	Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales aumentados de volumen deben ser negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor irreseccable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irseccable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta, o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
Estadio 4	Todo tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, hígado, piel u otros órganos, con excepción de lo definido para el estadio 4S.
Estadio 4S	Tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A o 2B, con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea (como el circunscrito a lactantes menores de un año de edad). La afectación medular debe ser mínima (o sea, menos del 10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Una afectación más extensa de la médula ósea se consideraría como enfermedad en estadio 4. Los resultados de la gamagrafía con MBIG, en caso de que se efectúe, deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

Referencias

1. Duarte J., Ruano J., Calderón C. Neuroblastoma. Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica Editorial McGraw Hill interamericana editores S.A. 2001; 20: 186-201.
2. López-Ibor B, Moreno L. Tumores de la cresta neural. En Hematología y Oncología Pediátricas. Madero López L. y Muñoz Villa A. (eds). 1997; 501-520.
3. Parra R. y García C. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. Rev. Chil. Ped 2000; 71(4): 347-349. ISSN 0370-4106. [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-4106200000400011&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
4. Pose G. Estudio de las imágenes en el diagnóstico del cáncer infantil. Rev. chil. ped. 2001; 72(2) 150-153. ISSN 0370-4106. [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000200012&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
5. Protocolo Nacional Neuroblastoma 1998. PINDA CHILE.
6. Rostion C.G., Jáuregui L. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. Rev. Ped. Elec. 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918 [Citado 10 de Julio 2006] Disponible en internet: <http://www.revistapediatria.cl/vol2num2/11.htm>