

Epónimos y nombres propios en torno al neuroblastoma

Ó. Girón Vallejo

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

“The essential cells of the tumor are considered to be more or less undifferentiated nerve cells or neurocytes or neuroblasts, and hence the names neurocytoma and neuroblastoma”

James Homer Wright

En “Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized”, 1910.

“De la incapacidad para evitar meternos en lo que no debemos, del afán excesivo por lo nuevo y del desprecio por lo antiguo, de poner el conocimiento por delante de la sabiduría, la ciencia por delante del arte y el ingenio por delante del sentido común, de tratar a los pacientes como casos y de hacer que la curación de las enfermedades sea más dolorosa que soportarlas, libranos Señor”

Sir Robert Grieve Hutchinson (1871-1960)

La oración del médico

que han aportado conocimiento a la historia del neuroblastoma. Mi intención es dar a conocer al cirujano pediátrico unas breves notas sobre cada uno de los protagonistas que vamos a estudiar y que, desde que hace 113 años se denominara como neuroblastoma a este tumor pediátrico, han contribuido a su estudio y tratamiento.

RUDOLF VIRCHOW (1821-1902)

Para empezar, y aunque propiamente no se trate de un epónimo, debemos nombrar a un patólogo nacido en Polonia en 1821, llamado Rudolf Ludwig Karl Virchow (Fig. 1) y del que su biografía nos ofrecería multitud de páginas. Virchow fue hijo de campesinos y debido a la pobreza de su familia, tuvo que estudiar medicina becado. En 1843 se licenció y comenzó a trabajar en el hospital berlinés de la Charité, preparando los especímenes anatómicos como prosector. Virchow es considerado el padre de la patología moderna, destronando la teoría de los humores corporales por la que se regía toda

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. La incidencia de esta neoplasia es de aproximadamente un caso por cada 70.000 recién nacidos vivos, lo que en España supone unos 100 casos anuales. Se trata de un tumor que puede regresar espontáneamente y madurar, o también desarrollarse de forma muy agresiva. Los avances en investigación y los ensayos clínicos de las últimas décadas, han contribuido a entender su comportamiento, pero el objetivo de este artículo es examinar unas cuantas figuras

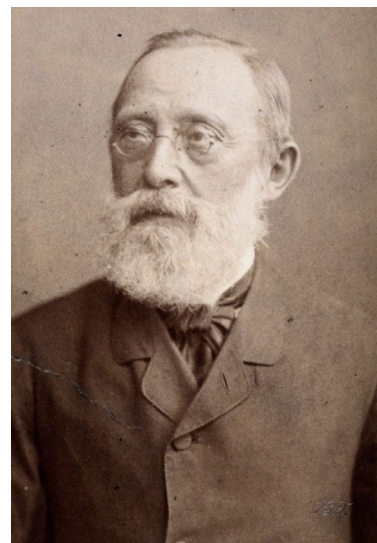


Figura 1. Rudolf Virchow. Retrato de J.C. Schaarwächter, 1891. Extraído de: <https://wellcomecollection.org/works/z2revdvnv/images?id=ct3scsd6>.

DOI: 10.54847/cp.2024.02.01

Correspondencia: Dr. Óscar Girón Vallejo

E-mail: oscar.giron@um.es



Figura 2. Félix Marchand, 1908. Extraído de: <https://wellcomecollection.org/works/hhjf9qg7>.

la medicina hasta entonces. Él empieza a crear el concepto de la patología “celular” para explicar la fisiopatología. Tuvo también una relevante vida política, siendo uno de los fundadores del Partido Progresista Alemán y fue miembro del parlamento prusiano, primero, y más tarde del parlamento alemán. Falleció en septiembre de 1902 en Berlín.

Virchow fue uno de los primeros en describir la histopatología del neuroblastoma. En 1864 describió un tumor abdominal en un niño, denominando “glioma” a este nuevo ente patológico⁽¹⁾. Así que es él quien ofrece una primera nomenclatura para el tumor que estudiamos.

FÉLIX MARCHAND (1846-1928)

Félix Jacob Marchand (Fig. 2), nació en Halle y fue profesor de anatomía patológica en Giessen y desde 1900 en la Universidad de Leipzig, ciudad en la que falleció. A Marchand se le conoce por acuñar el término aterosclerosis. Tan sólo unas décadas después de Virchow, en 1891, Marchand publica un trabajo en el que apunta que los neuroblastomas se originan en el sistema nervioso simpático y la glándula suprarrenal⁽²⁾.

WILLIAM PEPPER III (1874-1947)

Citamos a William Pepper como III (Fig. 3), dado que fue el sucesor de una saga de prestigiosos médicos estadounidenses. Su padre, William Pepper Jr. (1843-1898) fue el fundador además de la primera biblioteca pública de Filadelfia. Abuelo, padre e hijo, fueron médicos y profesores de medicina en la



Figura 3. William Pepper, III. Retrato de Charles S. Hopkinson, 1938. Extraído de: <https://www.med.upenn.edu/psom/william-pepper-iii-md.html>.

Universidad de Pennsylvania. El William Pepper que nos interesa, publicó en 1901 una serie de pacientes que murieron con



Figura 4. James Homer Wright. *Imagen extraída de: Wright JR, Young RH, Louis DN (2020). Roses and rosettes - the two sides of James Homer Wright. Baylor University Medical Center Proceedings, 33(2): 286-92.*

una infiltración hepática masiva y tumores suprarrenales, pero no presentaban afectación ósea^(3,4). Por ello, muchos siguen citando el síndrome de Pepper para referirse a esa afectación metastásica del hígado en el neuroblastoma.

JAMES HOMER WRIGHT (1869-1928)

James Homer Wright (Fig. 4) nació en abril de 1869 en Pittsburgh, Pennsylvania. Fue el mayor de cinco hijos, en una familia dedicada al negocio de la vajilla decorativa. Wright, brillante estudiante, se licenció en Bachiller de Letras en la Universidad John Hopkins en 1890 y posteriormente se licenció en Medicina en la Universidad de Maryland, Baltimore. Más tarde, en 1896, con sólo 27 años, se convertiría en el director del laboratorio de Patología del Hospital General de Massachusetts y profesor de Patología de Harvard⁽⁵⁾.

En 1902, publicó su trabajo sobre la tinción a la que da nombre, la tinción de Wright, usada en histología para facilitar la diferenciación de los tipos de células de la sangre y que principalmente tiñe frotis de sangre y punciones medulares, para ser examinadas al microscopio.

En 1910, Wright publicó sus observaciones sobre una docena de casos de un tumor, que anteriormente había sido considerado un sarcoma, compuesto por pequeñas células redondas que se creían derivadas de elementos primitivos del sistema nervioso (Fig. 5). Wright comparó las fibrillas asociadas con las células tumorales y su disposición en forma de bola, pseudorroseta, con la apariencia del sistema nervioso simpático en desarrollo. Debido a esta apariencia de célula primitiva e inmadura del sistema nervioso, decidió llamar neuroblastoma a estos tumores. Es Wright quien cita por vez primera “neuroblastoma” (de hecho, el artículo publicado en 1910 lleva por título “Neurocitoma o neuroblastoma, un tipo de tumor generalmente no bien reconocido”)⁽⁶⁾.

NEUROCYTOMA OR NEUROBLASTOMA, A KIND OF TUMOR NOT GENERALLY RECOGNIZED.¹

By JAMES HOMER WRIGHT, M.D., S.D.
Director of the Pathological Laboratory, Massachusetts General Hospital, and Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School, Boston.

PLATES XLIV-XLVI.

The object of this paper is to call attention to a group of tumors, the nature of which has hitherto escaped general recognition, and to point out their distinguishing characteristics. These tumors are rich in cells which may vary much in size and shape. They may be pervaded by connective tissue by which the cells are arranged in more or less definite alveoli. Blood vessels accompanied by connective tissue are also present. The essential cells of the tumor are considered to be more or less undifferentiated nerve cells or neurocytes or neuroblasts, and hence the names neurocytoma and neuroblastoma. They are considered to be neurocytes or neuroblasts for the following reasons:

Figura 5. Encabezado del artículo de Homer Wright en el que se otorga la denominación de Neuroblastoma.

Lo que se desconoce es por qué se denominaron “pseudorrosetas de Homer Wright”, usando la nomenclatura sólo con el segundo nombre del autor, cuando James era su primer nombre. Parece ser que Wright solo era llamado Homer por su familia y algunos conocidos cercanos; la mayoría de los que le trataban a menudo le llamaban Jim o Jimmy, como le llamaba su hermana. Scully y Vickery especulan que puede estar relacionado con una costumbre británica de usar tanto el segundo nombre como el apellido para los epónimos⁽⁵⁾.

Además de la tinción, Wright describió las células plasmáticas como la célula origen del mieloma múltiple, estableció que los megacariocitos eran el origen de las plaquetas y describió la etiología de la aortitis sifilítica⁽⁷⁾.

De una personalidad singular, fue un hombre tremendamente entregado a su trabajo, según cuentan los que le conocieron. Además, fruto de esa personalidad tan tenaz, anecdóticamente es cómo conoce a su esposa, la cantante noruega Aagot Lunde, y logra casarse con ella: “*One evening Dr. Wright heard singing and, never having met her, anonymously sent flowers to her after the performance, something repeated daily until the gesture led to their meeting, falling in love, and marrying*”⁽⁷⁾.

ROBERT HUTCHISON (1871-1960)

Robert Grieve Hutchinson (Fig. 6) fue un pediatra escocés. Estudió en Edimburgo y París y trabajó en el Great Ormond de Londres, donde formaría parte de su plantilla desde 1900. Principalmente se dedicó a enfermedades gastrointestinales pediátricas en esta época. Hutchinson se formó además en radiología en el Instituto Holt Radium de Manchester y posteriormente trabajó en el Royal Alexandra, en Paisley.

En 1907 publicó una revisión de lactantes y niños mayores que presentaban metástasis de tumores suprarrenales,

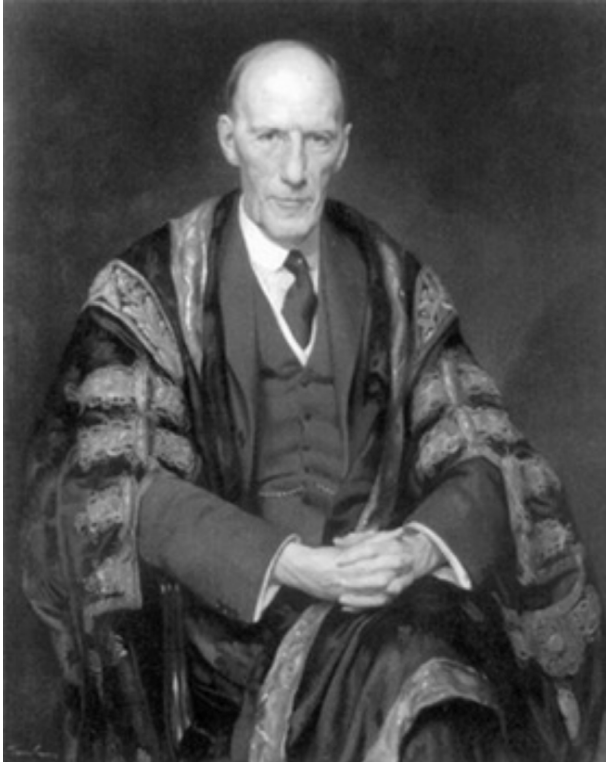


Figura 6. Robert Hutchison pintado por Herbert James Gunn en 1939. Extraído de: Dunn, PM. Sir Robert Hutchison (1871-1960) of London and the causes and treatment of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 90(6): F537-9.

asentadas en el cráneo y en la órbita (Fig. 7)⁽⁸⁾. Él no indicó el origen neural de estas metástasis. También se ha dado en llamar síndrome de Hutchison a esa infiltración orbital que da los clásicos ojos de mapache en el neuroblastoma. Indica Alexis Rothenberg en su artículo, que en las décadas posteriores, hubo una extraña creencia de que los niños que tenían síndrome de Pepper eran aquellos neuroblastomas de la suprarrenal derecha y que por ello metastatizaban en hígado, mientras que los que tenían síndrome de Hutchison eran los que derivaban de la suprarrenal izquierda y diseminaban a hueso. Afirma Rothenberg que ninguno de los autores afirmaron esto o publicaron casos que apoyaran este patrón⁽³⁾.

Hutchison falleció en 1960 como consecuencia de las lesiones producidas en un accidente de tráfico. Además de sus contribuciones al neuroblastoma, publicó sobre el uso del radio en el tratamiento del carcinoma de vejiga y del manejo del cáncer de mama.

GEORGE ALEXANDER MASON (1901-1971)

Mason fue un cirujano torácico inglés, que se graduó en New Castle en 1922. Fundó el servicio de cirugía torácica en el Shotley Bridge Hospital y llevó a cabo la primera neumonectomía del Reino Unido en dos tiempos. Mason publicó la

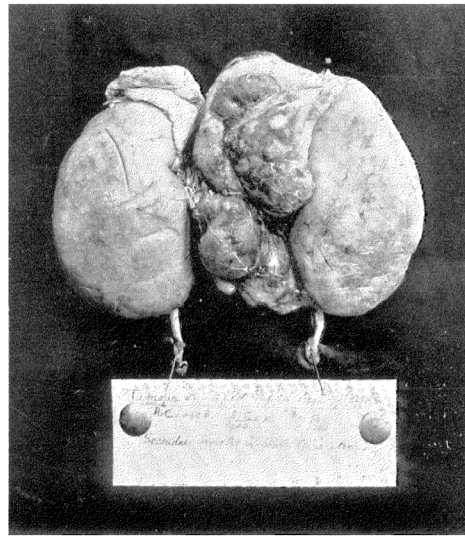
ON SUPRARENAL SARCOMA IN CHILDREN WITH METASTASES IN THE SKULL

By ROBERT HUTCHISON, M.D., F.R.C.P.

PHYSICIAN TO THE LONDON HOSPITAL AND ASSISTANT PHYSICIAN TO THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET, LONDON

With Plates 1-3

I WISH to direct attention in this paper to what one may describe, for want of a better term, as a definite 'clinical syndrome', occasionally met with in children. I refer to cases of sarcoma of one or other suprarenal with metastases in the bones of the skull. In the accompanying table I have epitomized the notes of seven hitherto unpublished cases of this combination along with those of three others which are all that a fairly thorough search of medical literature has enabled me to discover.



(a)



(b)

a, the kidneys and supra renals; (b) the interior of the skull in Case VI.

Figura 7. Encabezado del artículo de Hutchison e imágenes del mismo, donde se muestra el tumor suprarrenal y la afectación metastásica del cráneo.



Figura 8. Harvey Cushing en 1938. *Extraída de:* <https://wellcomecollection.org/works/nzkqj47t?wellcomeImagesUrl=/indexplus/image/V0027585.html>.

elevación de catecolaminas en la orina en un lactante de cinco meses que presentaba un tumor mediastínico y que resultó ser un neuroblastoma o “más bien un simpaticoblastoma”, como apunta el autor⁽⁹⁾. Él describe el cortejo de síntomas vegetativos existentes al inicio del diagnóstico, las dudas diagnósticas con el feocromocitoma y cómo se normalizaron los síntomas tras la cirugía.

SIMEÓN BURT WOLBACH (1880-1954) Y HARVEY CUSHING (1869-1939)

Simeon Wolbach fue un patólogo de Nebraska, que tuvo gran importancia en la investigación sobre tifus epidémico y que desarrolló su carrera profesional en Boston. Además publicó unas tablas de peso de órganos vitales según edades y altura de los niños, convirtiéndose en una referencia para los patólogos pediátricos.

Por su parte, Harvey Cushing (Fig. 8), fue un neurocirujano norteamericano, nacido en Cleveland en el seno de una familia donde padre y abuelo eran médicos. En 1912 publica su libro “The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri”, en el que explica todo lo relacionado con la enfermedad a la que dió su

THE TRANSFORMATION OF A MALIGNANT PARAVERTEBRAL SYMPATHICOBLASTOMA INTO A BENIGN GANGLIONEUROMA*

HARVEY CUSHING AND S. BURT WOLBACH

(From the Surgical and Pathological Departments of the Peter Bent Brigham Hospital, Boston, Mass.)

INTRODUCTION

Among the rarest of the tumors of the central nervous system are those composed of the highly specialized nervous elements themselves. There are some pathologists who even doubt the existence of growths in which these elements chiefly participate, though, as is well known, occasional fully developed nerve cells may be disclosed in some of the gliomas when examined by the more modern methods of differential staining.

Figura 9. Encabezado del artículo de Cushing y Wolbach publicado en 1927.

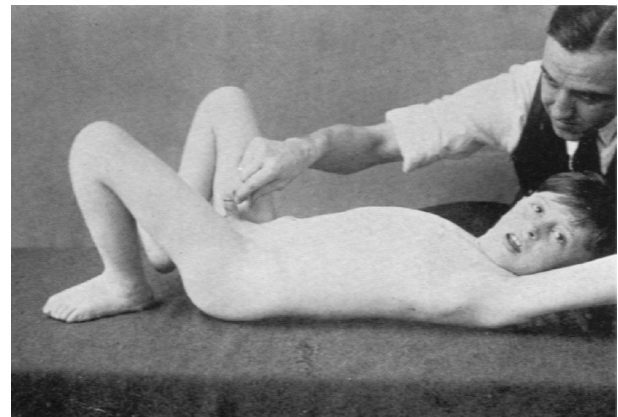


Figura 10. Exploración del paciente con neuroblastoma publicado en 1927. *Extraída de:* Cushing H, Burt Wolbach S. *The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma.* *Am J Pathol.* 1927; 3(3): 203-16.

apellido. Sólo un par de años después, en 1914, participó en la Primera Guerra Mundial, encabezando una unidad militar proveniente de Harvard y formada por 13 cirujanos y 4 enfermeras que partió hacia Gibraltar primero y luego a París. Además, en 1926 recibió el premio Pulitzer por escribir la biografía de Sir William Osler, de quien fue discípulo.

Wolbach y Cushing publicaron en 1927 un artículo titulado “*The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma*” (Fig. 9)⁽¹⁰⁾. En él comunicaban el caso de un niño de 2 años que tras un traumatismo, presentó un tumor paravertebral a nivel de la sexta vértebra torácica. A la exploración, la catalogaron como un simpaticoblastoma. Diez años más tarde, ante la persistencia de una paraplejía como secuela, se le realizó una laminectomía que reveló un remanente del tumor anterior cuyas células se habían diferenciado completamente en células ganglionares, capsulares y de neurilema, completamente maduras y benignas (Fig. 10).



Figura 11. Manfred Schwab en 2012, condecorado por la asociación “Advances in Neuroblastoma Research”. *Extraída de: <https://www.anmeeting.org/awards-2012.php>*



Figura 13. Victoria Castel (1944-2024).

MANFRED SCHWAB (1945) Y NANCY E. COHL

El gen n-myc es uno de los factores pronóstico más determinantes en el neuroblastoma, asociando su sobreexpresión a una peor evolución.

El año 1983 fue especial en el estudio del neuroblastoma, puesto que dos científicos, una norteamericana, Nancy E. Cohl y un genetista alemán, Manfred Schwab (Fig. 11), publicaban sus respectivos descubrimientos sobre un nuevo gen que parecía tener relación con el neuroblastoma (Fig. 12)^(11,12).

Unos años después, Manfred Schwab y Bishop (1988), volvían a informar que además de su papel en tumores humanos, n-myc participaba en diversos procesos biológicos, incluido el envejecimiento, la resistencia a la terapia y lo más interesante es que se descubrió que “las moléculas circulares de ADN extracromosómico podrían transportar protooncogenes n-myc amplificados en neuroblastomas humanos”.

Manfred Schwab ha sido el jefe de la División de Genética de Tumores del Centro Alemán de Investigación del Cáncer (DKFZ) en Heidelberg, Alemania. Schwab fue responsable además de la caracterización de las deleciones de 1p en el neuroblastoma.

VICTORIA CASTEL (1944-2024)

Por último, no quisiera dejar la ocasión para homenajear a quien probablemente haya sido la investigadora más importante del neuroblastoma en nuestro país, la Dra. Victoria Castel (Fig. 13), recientemente fallecida.

Amplified DNA with limited homology to *myc* cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour

Manfred Schwab*, Kari Alitalo*, Karl-Heinz Klempnauer*, Harold E. Varmus*, J. Michael Bishop*, Fred Gilbert†, Garrett Brodeur‡, Milton Goldstein§ & Jeffrey Trent§

* Department of Microbiology and Immunology, University of California, San Francisco, California 94143, USA
 † Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA
 ‡ Departments of Pediatrics and Anatomy, School of Medicine, Washington University, St Louis, Missouri 63110, USA
 § Department of Internal Medicine and the Cancer Center, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona 85724, USA




Fig. 4 Chromosomal localization of the *myc*-related sequence amplified in neuroblastoma cell line NGP. *A*, Metaphase spread showing clustering of grains to the HSR on chromosome 4p16 (arrow). *B*, Chromosome 4 from five different metaphase spreads to which labelled Nb-1 was hybridized. ³H-labelled Nb-1 was used as molecular probe. The *in situ* hybridization, autoradiographic and photographic procedures have been described elsewhere¹¹.

Figura 12. Encabezado y una fotografía del artículo publicado por Schwab en 1983 donde se daba a conocer la relación entre n-myc y neuroblastoma.

Nació en Requena en 1944 y se licenció en Medicina en Valencia, en 1967. Hizo la residencia de Pediatría en el Hospital Clínico de Valencia, para después trasladarse a La Fe en 1971 donde pasó la mayor parte de su carrera. En 1972 tuvo un periodo de fellow en Berna, Suiza, para realizar su doctorado en inmunología. Desde 1977 era la jefa clínica de Oncología Infantil hasta su jubilación en 2011.

Creó la primera Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica y realizó el primero en 1989, siendo pionera además en la hospitalización a domicilio para niños oncológicos desde 1997⁽¹³⁾.

Sirvan estas líneas desde la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, para unirnos al homenaje a tan brillante oncóloga e investigadora española.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virchow R. Hyperplasie der zirbel und der nebennieren. En: Die Krankhaften Geschwulste. Vol 2. 1864-5.
2. Marchand F. Beitrage zur kenntnis der normalen und pathologischen anatomie der glandula carotica und der nebennieren. Int Beitr Wiss Med. 1891; 1: 535-81.
3. Rothenberg AB, Berdon WE, D'Angio GJ, Yamashiro DJ, Cowles RA. Neuroblastoma - remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper and Robert Hutchison. *Pediatr Radiol*. 2009; 39: 155-60.
4. Pepper WA. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. *Am J Med Sci*. 1901; 121: 287-99.
5. Lee RE, Young RH. James Homer Wright: a biography of the enigmatic creator of the wright stain on the occasion of its centennial. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 88-96.
6. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma: a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med*. 1910; 12: 556-61.
7. Wright JR, Young RH, Louis DN. Roses and rosettes - the two sides of James Homer Wright. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2020; 33: 286-92.
8. Hutchison R. On suprarenal sarcoma in children with metastases to the skull. *Q J Med*. 1907; 1: 33-8.
9. Mason, GA, Hart-Mercer J, Millar EJ, Strang LB, Wynne NA. Adrenaline-secreting neuroblastoma in an infant. *Lancet*. 1957; 270: 322-5.
10. Cushing H, Burt Wolbach S. The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma. *Am J Pathol*. 1927; 3: 203-16.
11. Kohl NE, Kanda N, Schreck RR, Bruns G, Latt SA, Gilbert F, et al. Transposition and amplification of oncogene-related sequences in human neuroblastomas. *Cell* 1983; 35: 359-67.
12. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, Varmus HE, Bishop JM, Gilbert F, et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*. 1983; 305: 245-8.
13. Cañete Nieto A. Victoria Castel Sánchez, in memoriam. Disponible en: <https://www.iislafe.es/es/sociedad/noticias/3459/victoria-castel-sanchez-in-memoriam> [consultado el 10 de marzo de 2024].