

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial

- La pediatría de Atención Primaria como promotora de la vacunación del adulto** 357
Josep de la Flor i Brú

Temas de Formación Continuada

- Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil** 359
A. González-Meneses López

- Diagnóstico precoz de cáncer en Atención Primaria** 367
V. Losa Frías, M. Herrera López, I. Cabello García, P.I. Navas Alonso

- Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda** 380
A. Lassaletta Atienza

- Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin** 390
J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez

- Tumores cerebrales en niños** 401
F. Villarejo Ortega, A. Aransay García, T. Márquez Pérez

- Histiocitosis o enfermedades histiocitarias** 412
L. Madero López, E. Soques Vallejo

© Regreso a las Bases

- Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (1ª parte)** 418
G. Albi Rodríguez

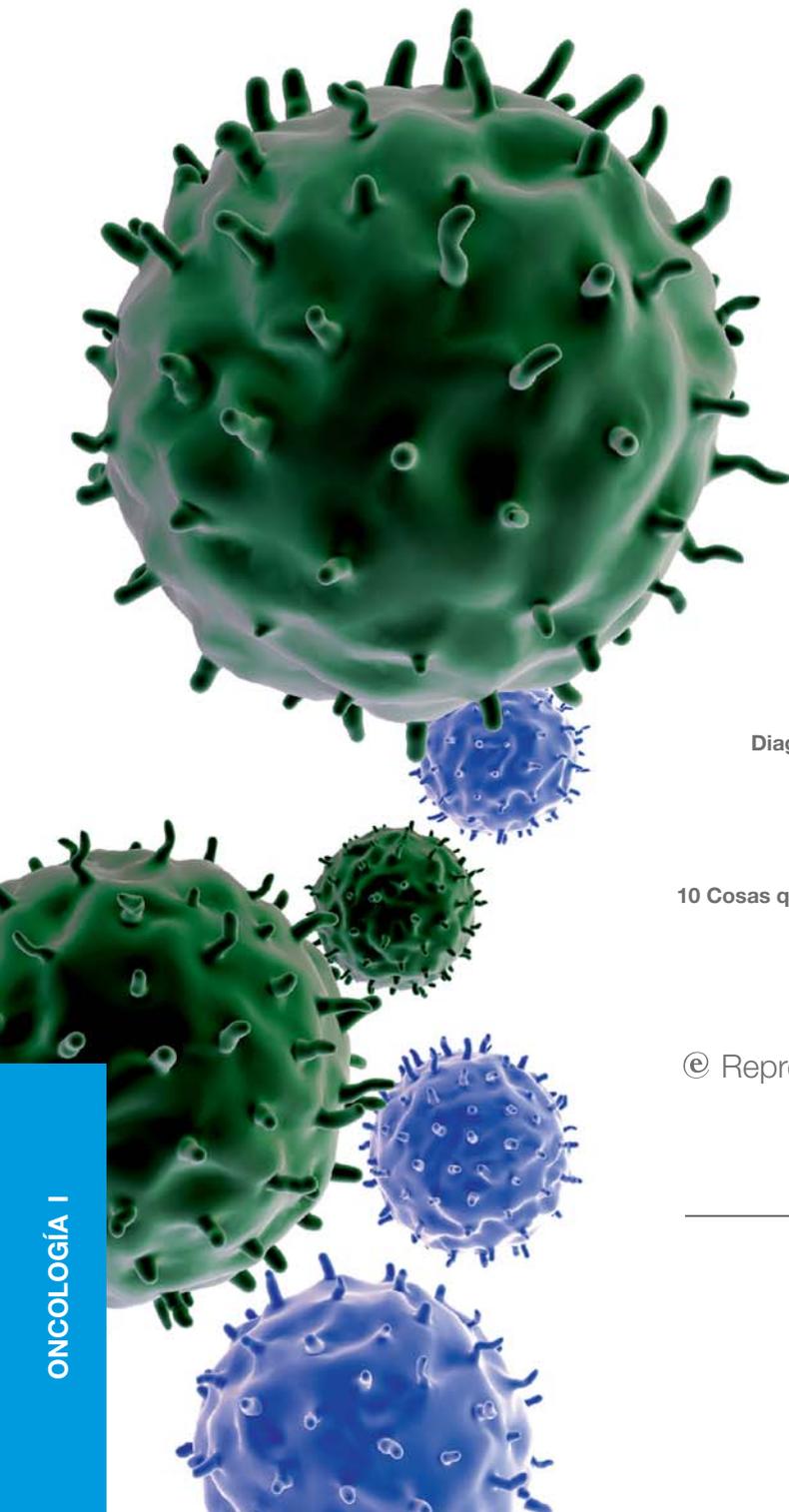
© El Rincón del Residente

- Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico**
10 Cosas que deberías saber sobre... alimentación complementaria 419
The Corner

- © A Hombros de Gigantes** 420
D. Gómez Andrés

- © Representación del niño en la pintura española**
Isidro Nonell, el pintor de los gitanos 421
J. Fleta Zaragozano

- Noticias 422



30

Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Pediatría Extrahospitalaria
y Atención Primaria – SEPEAP

20-22 de octubre
SALAMANCA 2016



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Secretaría: GRUPO PACÍFICO • Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona • Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488
E-mail: congresosepeap@pacifico-meetings.com • www.sepeap.org



Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú

Dra. T. de la Calle Cabrera

Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

Consejo Editorial

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

Presidente de Honor

Dr. J. del Pozo Machuca

Presidente

Dr. V. Martínez Suárez

Vicepresidente

Dr. J. Pellegrini Belinchón

Secretario

Dr. C. Coronel Rodríguez

Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

Vocales

Dr. A. Hernández Hernández

Dr. M.Á. Learte Álvarez

Dr. J. García Pérez

Dr. F. García-Sala Viguer

Dra. B. Pelegrin López

Vocales Regionales

Andalucía oriental

Dr. J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J.C. Bastarós García

Asturias-Cantabria-Castilla y León

Dra. R. Mazas Raba

Baleares

Dr. E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas

Dra. Á. Cansino Campuzano

Canarias. Tenerife

Dra. I. Miguel Mitre

Castilla la Mancha

Dr. J.L. Grau Olivé

Cataluña

Dr. J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana

Dr. I. Manrique Martínez

Galicia

Dr. M. Sampedro Campos

Madrid

Dra. G. García Ron

Murcia

Dra. Á. Casquet Barceló

Navarra

Dr. R. Pelach Paniker

Director Fundador: Dr. J. del Pozo Machuca

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas

Dr. J. López Ávila

Asma y Alergia

Dr. J. Pellegrini Belinchón

Docencia y MIR

Dra. O. González Calderón

Educación para la Salud y Promoción

del Desarrollo Psicoemocional

Dr. P.J. Ruiz Lázaro

Investigación y Calidad

Dr. V. Martínez Suárez

Nutrición y Patología Gastrointestinal

Dr. C. Coronel Rodríguez

Pediatría Social

Dr. J. García Pérez

Simulación

Dr. L. Sánchez Santos

Sueño

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Dra. C. Ferrández Gomáriz

Técnicas Diagnósticas en A.P.

Dr. J. de la Flor i Brú

TDAH

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Vacunas

F. García-Sala Viguer



En portada

Representación de linfocitos-T atacando a una migración de células de cáncer.

La etiología del cáncer es multifactorial, debida a la interacción de factores genéticos, médicos y de estilo de vida que se combinan para producir un tipo concreto de tumor.

Pediatría Integral on line y normas de publicación en:

www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:

10 números / año

Suscripción:

Gratuita para los socios de SEPEAP.

Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:

secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:

publicidad@pediatriaintegral.es



PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Secretaría de redacción

Javier Geijo Martínez
secretaria@pediatriaintegral.es

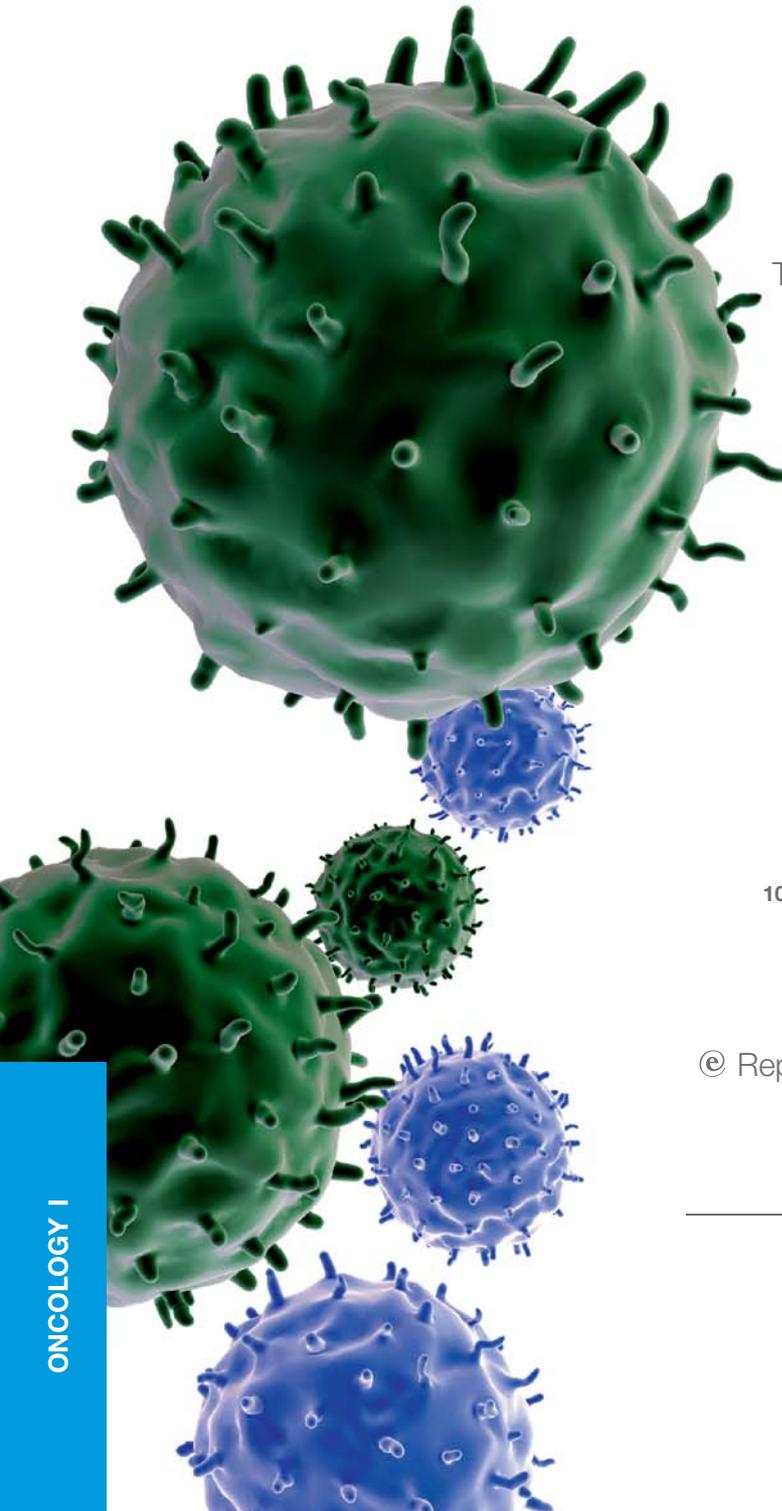
Publicidad

Javier Sáenz Pérez
publicidad@pediatriaintegral.es

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary



ONCOLOGY I

Editorial

Primary Care Pediatrics as promoter of adult vaccination

Josep de la Flor i Brú

357

Topics on Continuous Training in Paediatrics

Genetic and molecular bases in childhood cancer

A. González-Meneses López

359

Early diagnosis of cancer in Primary Care

V. Losa Frías, M. Herrera López, I. Cabello García, P.I. Navas Alonso

367

Leukemias. Acute lymphoblastic leukemia

A. Lassaletta Atienza

380

Hodgkin's and Non-Hodgkin's lymphomas

J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez

390

Pediatric brain tumors

F. Villarejo Ortega, A. Aransay García, T. Márquez Pérez

401

Histiocytosis or histiocytic diseases

L. Madero López, E. Soques Vallejo

412

© Return to the Fundamentals

Diagnostic Imaging in Pediatric Oncology (part 1)

G. Albi Rodríguez

418

© The Resident's Corner

Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis

10 things you should know about... complementary feeding

The Corner

419

© On the Shoulders of Giants

D. Gómez Andrés

420

© Representation of children in Spanish painting

Isidre Nonell, the painter of gypsies

J. Fleta Zaragozano

421

News

422





Josep de la Flor i Brú

Pediatra de Atención Primaria. Cap Vila Vella. Sant Vicenç dels Horts. Institut català de la Salut. Subdirector ejecutivo de Pediatría Integral. Vocal del grupo de vacunas de la SEPEAP (VACAP)

“ Las vacunas ‘son’ de todos: pediatras, enfermeras, médicos de familia y comadronas. La formación, promoción y difusión de las vacunas son una responsabilidad compartida ”

Editorial

LA PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA COMO PROMOTORA DE LA VACUNACIÓN DEL ADULTO

La vacunación es el instrumento preventivo con la mejor relación coste-efectividad de todas las medidas preventivas utilizadas en medicina humana. La formación en vacunas tiene una larga tradición pediátrica, tanto en el pregrado, como sobre todo durante toda la trayectoria profesional del pediatra y la enfermera pediátrica, pero mucha menor consideración en los programas de Salud Pública y en la formación continuada del profesional sanitario dedicado al adulto. Los pediatras y las enfermeras pediátricas hemos puesto tanto empeño, tanta dedicación y tanto esfuerzo en promover y difundir la vacunación pediátrica que nos hemos “apropiado” del concepto “vacunas”, que es indisoluble de la práctica pediátrica, pero que, en muchas ocasiones, tiene el contrapunto negativo de que en la cultura sanitaria general no se conciben otras vacunas que las pediátricas. En muchos ambientes sanitarios, flota la idea de que: “la vacunación es cosa de pediatras”.

En nuestro medio, la vacunación adecuada del adolescente y adulto es una asignatura pendiente en nuestros sistemas de Salud, tanto públicos como privados. Ni el médico de familia ni la enfermera generalista suelen recibir una formación de pregrado suficiente en este tema, ni se suelen programar actividades de formación continuada en vacunas durante su ejercicio profesional. Esta realidad se traduce en la práctica, en que habitualmente las únicas medidas de vacunación que se aplican en la edad adulta son: la campaña anual de vacunación antigripal en la tercera edad (de seguimiento y coberturas irregulares); la vacunación antitetánica ante heridas (en algunas ocasiones, innecesaria por exceso de dosis); aún más irregularmente, la vacunación antineumocócica de polisacáridos planos en adultos de riesgo para enfermedad

neumocócica invasiva (ENI); y la derivación del viajero a unidades especializadas de vacunación para el mismo.

La mayor parte de adultos y, en relación directa con la edad, no tienen carnet vacunal ni ningún registro de vacunas recibidas, aunque este es un problema que irá disminuyendo con el tiempo, a medida que se incorporen a la edad adulta individuos que han tenido un seguimiento pediátrico estandarizado en Programas Públicos de Atención al Niño Sano, que en España se implantaron en la década de los 80. Los médicos/enfermeras de familia no han priorizado este tema hasta el presente, dado que el progresivo envejecimiento de su población atendida y la “geriatriización” creciente de su actividad asistencial focaliza su atención hacia otras necesidades asistenciales centradas básicamente en enfermedades crónicas y degenerativas.

El resultado final de estos condicionantes son muy preocupantes⁽¹⁾:

1. La mayor parte de adultos en España tienen baja protección serológica ante:
 - Difteria (con la posibilidad de introducción de cepas provenientes de países con bajas coberturas, como los países del Este de Europa, aunque la pérdida de anticuerpos no implica necesariamente pérdida de protección).
 - Tétanos (problema que no suele traducirse en patología, dado que ante la duda, el médico de urgencias vacuna).
 - Tos ferina (con escasa repercusión clínica en el adulto, pero de gran importancia epidemiológica al actuar el adolescente/adulto como principal foco de trans-

misión de *B. pertussis* hacia el lactante pequeño no inmunizado/insuficientemente inmunizado/receptor de menos de dos dosis de vacuna, que es el que experimenta formas más graves de tos ferina, potencialmente letales/tos ferina maligna).

2. Muchas mujeres en edad fértil son susceptibles o tienen un estado vacunal desconocido frente a la varicela, sarampión, parotiditis y rubéola.
3. Muchos adultos de riesgo no están adecuadamente protegidos frente a la ENI.
4. Muchos adultos de riesgo no están adecuadamente protegidos frente a la gripe (incluyendo a los propios sanitarios, cuyas tasas de vacunación antigripal son inaceptablemente bajas).
5. Muchos adultos de riesgo no están adecuadamente protegidos frente a la hepatitis A y B.
6. La mayor parte de adultos sexualmente activos no están protegidos frente a la infección por el Virus del Papiloma Humano.
7. La mayor parte de mujeres embarazadas, por su condición, no reciben vacunas inactivadas indicadas, especialmente tétanos, tos ferina y gripe.

Los pediatras/enfermeras pediátricas somos referentes en muchos Centros de Salud de consultas relacionadas con la vacunación del adulto. Estas consultas nos las hacen los médicos de familia y especialmente las enfermeras de adultos. Estos colectivos aceptan con naturalidad nuestra mejor posición de conocimiento en este tema. No hay ningún problema en que el médico de familia haga al pediatra una consulta sobre vacunación en el adulto, al igual que los pediatras consultamos al médico de familia aspectos clínicos con los que estamos menos familiarizados (p. ej., la interpretación de un ECG o medicación hipolipemiente...).

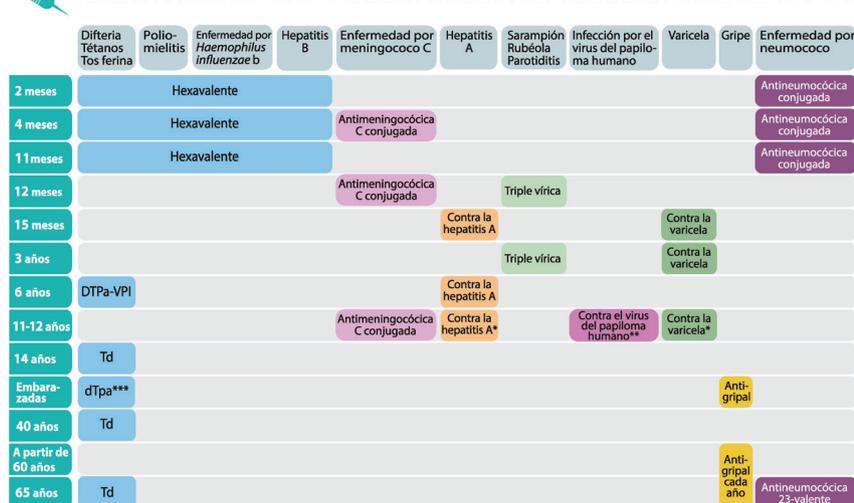
Desde hace tiempo, los pediatras y enfermeras pediátricas que nos hemos dedicado en los últimos años a la investigación y docencia en vacunas pediátricas, hemos ido madurando la idea del “pediatra/enfermera pediátrica como promotor/a de

la vacunación del adulto”, con el convencimiento de que esta “tierra de nadie” formativa solo la podemos liderar nosotros, con el objetivo de ir incorporando progresivamente a nuestros compañeros de medicina del adulto.

Hay unas ideas clave que todo profesional sanitario de Atención Primaria de Salud (APS) debería incorporar a su praxis en vacunas, cualquiera que fuese su ámbito de actuación:

- Las vacunas son una **disciplina transversal** en APS.
- Las vacunas se deben **recomendar y administrar en APS**. Solo en determinadas circunstancias muy específicas e individualizadas, algunas vacunas deben administrarse en ámbito hospitalario.
- Las vacunas “son” de **todos**: pediatras, enfermeras, médicos de familia y comadronas. La formación, promoción y difusión de las vacunas son una responsabilidad compartida.
- Las vacunas son **“para toda la vida”** y no únicamente para los niños. Debería haber un calendario unificado en vacunas, y no calendarios separados para niños y adultos. El objetivo es tener un **calendario “de 0 a 100 años”**, que contemple la vacunación en todas las etapas de la vida. Un modelo a seguir es el concepto de calendario unificado del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Fig. 1).
- Todas las vacunas “infantiles” son también vacunas del adulto. Excepción: la vacuna contra el rotavirus.
- Todas las vacunas “del adulto” son también vacunas infantiles. Excepción: la vacuna contra el herpes zóster.
- El (la) pediatra/enfermera pediátrica debe ser promotor de la vacunación del adulto en todas aquellas múltiples situaciones de la consulta diaria, en las que haya oportunidad e indicación para ello.
- El pediatra y la enfermera pediátrica deben actuar como formadores en vacunas para los sanitarios de adultos.
- El médico de familia y la enfermera de adultos también deberían ser promotores de la vacunación infantil, porque así como la vacunación infantil protege al adulto, también la vacunación del adulto protege al niño.

Calendario de vacunaciones sistemáticas 2016



* Solo para niños susceptibles de sufrir la enfermedad. Se deben administrar dos dosis. ** Solo para chicas. A partir del curso 2014-2015, se deben administrar dos dosis. *** Entre las semanas 27 y 36 de gestación.

Bibliografía

1. Salleras L, Bayas JM, Campins M, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. Consenso 2014 Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Vacunas. 2014; 15: (supl. 1).

Figura 1. Calendario integrado de vacunas del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, http://canalsalut.gencat.cat/es/home_ciudadania/salut_az/v/vacunacions/.



Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología y Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla



Resumen

El cáncer es la primera causa de muerte en España, si bien, en los niños es una causa de mortalidad menos importante que las malformaciones congénitas o la prematuridad, teniendo el cáncer infantil unas características diferentes al cáncer del adulto. En los niños, la leucemia es el principal tipo de cáncer, seguido de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. Los avances en los tratamientos oncológicos infantiles han permitido una curación de estos procesos cercana al 80% de forma global.

La etiología del cáncer es multifactorial, debida a la interacción de factores genéticos, médicos y de estilo de vida que se combinan para producir un tipo concreto de tumor. El conocimiento de las bases genéticas subyacentes en algunos tipos de cánceres o en determinados síndromes con una susceptibilidad aumentada a padecer neoplasias nos ayuda a su vez a conocer más sobre la complicada etiología de los tumores, así como sus implicaciones en el diagnóstico, el tratamiento, el cribado y la prevención de los mismos.

Palabras clave: Genética; Cáncer infantil; Oncogenes; Síndromes de sobrecrecimiento.

Key words: Genetic; Childhood cancer; Oncogenes; Overgrowth syndrome.

Abstract

Cancer is the leading death cause in our country, but in children is less frequent than congenital malformations or prematurity. Cancer in childhood has different characteristics than in the adults. Leukemia is the leading cancer type in infancy, followed by central nervous system tumors and lymphomas. Advances in pediatric oncology results in a survival rate of nearly 80% of all pediatric cancers.

Cancer etiology is multifactorial, with interaction of genetics, medical and life style factors combined to develop a specific tumor. Knowledge of genetics basis of childhood cancer and syndromes characterized by increased tumor risk help us to know more about cancer etiology, diagnostic implications, early detection and prevention.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 359–366

Introducción

El cáncer es de las primeras causas de muerte en España, debida a la interacción de factores, genéticos, médicos y de estilos de vida. Puede considerarse una enfermedad genética, dada la gran importancia que para su desarrollo tienen los factores genéticos del individuo.

Según la Red Española de Registros de Cáncer, en la población general, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio, aun-

que en los hombres es, desde el año 2000, la primera causa de muerte. Si bien, en los niños es una causa de mortalidad menos importante que las malformaciones congénitas o la prematuridad, el cáncer infantil presenta unas características diferentes al cáncer del adulto. En los niños, la leucemia es el principal tipo de cáncer, seguido de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas⁽²⁾. Los avances en los tratamientos oncológicos infantiles han permitido una curación de estos procesos cercana al 80% de forma global,

estando mantenida su tasa de curación desde el año 2000^(1,2).

La etiología del cáncer es multifactorial, debida a la interacción de factores genéticos, médicos y de estilo de vida que se combinan para producir un tipo concreto de tumor. El conocimiento de las bases genéticas subyacentes en algunos tipos de cánceres o en determinados síndromes con una susceptibilidad aumentada a padecer neoplasias nos ayuda, a su vez, a conocer más sobre la complicada etiología de los tumores, así como sus implicacio-

nes en el diagnóstico, el tratamiento, el cribado y la prevención de los mismos. La tumorigénesis requiere la interacción entre diferentes genes alterados para convertir una célula en tumoral. El cáncer podría pues, considerarse como una enfermedad genética, ya que es, en última instancia, una alteración del ADN la que convierte una célula en tumoral. Los genes implicados en esta transformación suelen ser genes controladores del crecimiento celular o de reparación del ADN dañado por factores externos.

La tumorigénesis se define, como hemos indicado, como: el proceso mediante el cual, una célula normal se transforma en neoplásica, a través de la interacción de los factores exógenos, genéticos y epigenéticos. La epigenética es la modificación de la expresión propia del ADN de una célula a otra, que puede ser heredada o no, pero que no modifica las secuencias primarias de nucleótidos. La regulación epigenética se realiza fundamentalmente mediante la metilación de regiones promotoras de los genes (las zonas encargadas de iniciar la transcripción de los mismos) o mediante la desacetilación de histonas. La metilación es un proceso fundamentalmente inactivador de genes, mientras que la hipometilación es fundamentalmente activadora. Esta alteración en la expresión génica puede afectar no solo a estos genes, sino a aquellos que pueden ser dianas farmacológicas, aumentando o disminuyendo la efectividad de algunos tratamientos antitumorales^(3,4).

Factores exógenos implicados en la aparición de tumores

Entre los factores exógenos implicados en la tumorigénesis, tenemos agentes físicos, químicos y biológicos.

Agentes físicos

Radiaciones ultravioletas, tanto UV-A como UV-B, pero fundamentalmente esta última, que es un estímulo mitogénico natural para los melanocitos. La exposición a radiación ultravioleta es un conocido factor de riesgo de cáncer cutáneo, especial-

mente en relación con factores genéticos con ausencia de melanocitos, como el albinismo, o con alteraciones en los genes reparadores del ADN dañado, como en el caso del xeroderma pigmentoso.

Radiaciones ionizantes. Es un conocido agente inductor de cáncer en humanos, dosis dependiente. En exposiciones de más de 100 cGy de irradiación corporal total, como la encontrada tras explosiones nucleares o accidentes como el de Chernobyl, el pico de tumores, fundamentalmente cáncer de tiroides, se produjo cinco años después de la exposición. En el caso de exposiciones intraútero, existe capacidad tanto teratogénica, fundamentalmente en el primer trimestre del embarazo, como de aumento del riesgo postnatal de tumores en los hijos de madres expuestas a radiación estando embarazadas en el segundo trimestre, con picos de incidencia entre los 2 y 9 años de edad⁽⁵⁾.

Una fuente de radiación ionizante es también la iatrogénica, secundaria a la utilización de radioterapia para la curación de tumores, relacionada, en ocasiones, con la aparición de segundos tumores años después en niños tratados con esta técnica, así como de cataratas, entre otros problemas médicos⁽⁶⁻⁸⁾.

Agentes químicos

Son muchos los agentes químicos donde se han encontrado evidencias de su capacidad carcinogénica, fundamentalmente derivados bencénicos, alquilantes y algunos compuestos hormonales.

Es de destacar la posibilidad establecida de carcinogénesis transplacentaria, que quedó demostrada con la exposición prenatal a dietil estil bestrol y su incidencia posterior de carcinoma de células claras, o del propio alcohol en niños afectos de síndrome de exposición prenatal al alcohol.

Otra fuente de agentes químicos teratogénicos son los propios tratamientos oncológicos, fundamentalmente busulfán y agentes alquilantes, especialmente si se combinan con radioterapia, en los supervivientes de tumores infantiles. Con un aumento de 20 veces el riesgo de un segundo tumor en el futuro. Este riesgo puede

estar también influido por susceptibilidad genética favorecedora del primer tumor. Los agentes inmunosupresores, en tanto que afectan a la capacidad del organismo para detectar y destruir células cancerosas y precancerosas, están también implicados en el aumento del riesgo de tumores tras su utilización prolongada.

Agentes infecciosos

Existen diferentes virus con capacidad potencial para producir neoplasias, tanto de forma directa, como disminuyendo la capacidad inmunitaria del individuo infectado. Entre estos agentes infecciosos debemos destacar:

- *Retrovirus:* como el HTLV-I y II, inductores de leucemias y el VIH, inductor de linfomas cerebrales y sarcoma de Kaposi.
- *Virus de Epstein-Barr:* relacionado con la aparición de linfoma de Hodgkin, de Burkitt, linfopitelioma de cavum y carcinoma nasofaríngeo. Cuando se asocia a alteraciones genéticas hereditarias ligadas al cromosoma X, provoca un síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.
- *Virus de la hepatitis B y C:* relacionados con la producción a largo plazo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. La vacunación universal de hepatitis B está consiguiendo una disminución de la incidencia de hepatocarcinoma relacionado con esta infección vírica.
- *Virus del papiloma humano:* su infección crónica, produce a largo plazo la aparición de cáncer de cuello de útero. Especialmente, los serotipos 16 y 18, así como de papilomatosis laríngea en los serotipos 6 y 11. La vacunación sistemática de las adolescentes contra esta infección podría, en el futuro, disminuir la incidencia de estos cánceres relacionados con la infección viral^(9,10).
- *Otros agentes infecciosos* relacionados con el cáncer son: el *Helicobacter pylori* (que parece inducir alteraciones en el oncogen K-ras de las células gástricas), especialmente relacionado con las gastritis atróficas de larga evolución⁽¹¹⁻¹³⁾, y helmintos como el *Schistosoma haematobium* y el *Opistorchis*

viverrini, los dos últimos fundamentalmente en países de África y sudeste asiático⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Genes y cáncer

Los oncogenes son fundamentalmente genes implicados en el crecimiento y la diferenciación celular, estando regulada su expresión por diversos genes supresores, lo que permite que el crecimiento y desarrollo celular se realice de modo armónico y controlado. Todo este control se altera en la tumorigénesis, realizándose cambios genéticos directos de activación de oncogenes y de inactivación de genes supresores de estos oncogenes. La carcinogénesis tiene pues, cuatro fases: la iniciación tumoral, mediante la cual se produce daño irreparable en el ADN celular; la promoción tumoral, por la cual se produce una expansión clonal de la célula tumoral donde se ha iniciado la carcinogénesis; la conversión maligna, que es la transformación de una célula de preneoplásica en neoplásica y donde ya tiene un fenotipo tumoral; y la progresión tumoral, que es cuando la célula neoplásica comienza su expansión y crecimiento descontrolado^(4,5,17).

Existe, pues, una interacción entre factores genéticos heredados o no, y su interacción con factores exógenos carcinogénicos que inducen la aparición del cáncer. La carga genética puede ser modulada y modificada por los hábitos de vida y la exposición a los agentes carcinógenos; si bien, algunos tipos de cáncer tienen un marcado carácter genético, otros necesitan de la acción carcinogénica durante años.

Cromosomopatías generales con aumento del riesgo de tumores

Existen diversas cromosomopatías, como el síndrome de Down o el síndrome de Turner, que predisponen al individuo que las padece a un aumento de su riesgo tumoral.

Existen determinadas alteraciones cromosómicas que pueden predisponer al cáncer, si bien, debemos distinguir aquellas alteraciones cromosómicas que se encuentran solo en la célula tumoral,

de aquellas cromosomopatías generales que afectan a todas las células del individuo y que aumentan su riesgo de padecer tumores.

Trisomía 21. Síndrome de Down

Las personas afectas de síndrome de Down tienen un riesgo aumentado de leucemia y de enfermedades autoinmunes. No es posible actualmente determinar qué personas afectas de trisomía 21 desarrollarán leucemia, por lo que es precisa la realización periódica de hemogramas para detectar precozmente el proceso, así como estar atentos a los signos clínicos sugestivos de debut de la enfermedad^(4,18).

Gonosomopatías. Síndrome de Turner (45X0) y Klinefelter (47 XXY)

Son frecuentes en ambos procesos los tumores de estirpe germinal, especialmente en las niñas con síndrome de Turner provenientes de un varón originario, especialmente si son mosaicos de 45X0 y 46 XY. Pueden prevenirse con la extirpación profiláctica de las cintillas ováricas residuales^(19,20).

Los varones con síndrome de Klinefelter, tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama en relación con otros varones sin esta cromosomopatía, lo que debe ser tenido en cuenta en su seguimiento⁽⁴⁾.

Deleción 13q14

Es una alteración cromosómica por deleción de la región 13q14, caracterizada por retraso mental, facies dismórfica característica, y alto riesgo de retinoblastoma al estar incluida en la zona delecionada el gen *RBI*, que predispone a la aparición de retinoblastomas⁽¹⁷⁾.

Cromosomopatías en la célula tumoral

En este tipo de alteraciones, es solo la célula tumoral la que presenta las alteraciones cromosómicas, que son adquiridas durante el proceso de tumorigénesis y permiten, en ocasiones, tipificarlas específicamente. Es especialmente frecuente en leucemias y linfomas. En este caso, podemos encontrar traslocaciones, trisomías, inversiones

Estas alteraciones se pueden identificar tanto mediante técnicas de citogenética convencional (cariotipo) como mediante el uso de técnicas de citogenética molecular, más precisas (hibridación *in situ* fluorescente, *arrays*).

Funciones celulares relacionadas con el cáncer

Apoptosis y cáncer

La apoptosis es la muerte celular que se produce de forma inducida en una célula sin mediar proceso inflamatorio. Es la responsable de la involución de estructuras embrionarias o de la destrucción de células dañadas o infectadas por virus. La alteración de la vía por la cual se produce la apoptosis está directamente relacionada con la proliferación de las células tumorales, ya que las células cancerosas tienen una reducción o inhibición de las vías de la apoptosis, permitiendo su supervivencia.

Telómeros y telomerasas

Los telómeros son las estructuras cromosómicas no codificantes que permiten resistencia frente a la degradación enzimática de los cromosomas, la fusión con otros cromosomas y la recombinación, y están implicados en mecanismos de inmortalidad de las células tumorales. Los telómeros son, además, los puntos de anclaje de la matriz nuclear y permiten la replicación del ADN de la zona subtelomérica rica en genes codificantes. El mantenimiento de la longitud de los telómeros, constituidos por repeticiones de la secuencia TTAGGG, es tarea de las telomerasas, enzimas ribosómicas especializadas en esta tarea.

El acortamiento de la longitud de los telómeros es necesario para mantener el control de la proliferación de las células somáticas. Un aumento de la actividad de las telomerasas puede contribuir, junto con otros factores, a la proliferación celular de la célula tumoral, siendo esto especialmente frecuente en las leucemias linfoides agudas⁽⁴⁾.

Tipos de genes relacionados con la tumorigénesis⁽⁴⁻¹⁷⁾

- **Protooncogenes:** reguladores positivos del crecimiento y la proliferación

ción celular. Una mutación en uno solo de sus alelos puede provocar la aparición de cáncer. Un ejemplo es la mutación en un alelo del gen *MEN2* (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2).

- **Antioncogenes o genes de supresión tumoral:** son genes implicados en una regulación negativa de la división celular, siendo habitualmente supresores de los oncogenes. Podemos encontrar mutaciones de estos genes, tanto en tumores germinales como en tumores esporádicos, siendo más frecuente encontrarlos alterados en estos últimos. Para generar tumores es preciso que ambas copias del gen estén alteradas (autosómico recesivos), pudiendo tener una copia una delección y la otra una delección, mutación o supresión de la expresión génica (mediante un mecanismo epigenético).

Entre estos genes podemos destacar el *WT1*, localizado en la región cromosómica 11p13, y cuya misión es la adecuada formación del sistema genitourinario y los tejidos mesoteliales.

Tiene una actividad represora o activadora, según el contexto celular y su haploinsuficiencia favorece la aparición de tumores de Wilms infantiles. A su vez, está sobreexpresado en algunos tipos de leucemias y tumores sólidos.

Está, a su vez, relacionado con diversos síndromes polimalformativos asociados a tumores de Wilms o a malformaciones congénitas, fundamentalmente genitourinarias, como el síndrome de Denys-Drash, Frasier o Wagr.

Otro conocido gen de supresión tumoral es el *RBI*, que es un regulador negativo del ciclo celular gracias a su capacidad para unirse al factor de transcripción E2F y reprimir la transcripción de genes que tiene lugar en la fase S del ciclo celular. Su insuficiencia da lugar a la aparición de retinoblastomas, en algunos casos de forma familiar. El retinoblastoma es un tumor embrionario que afecta a la retina de forma uni o bilateral y que suele deberse en estos casos familiares, a

una delección de uno de los alelos (el heredado de modo familiar) junto con una mutación puntual en el otro alelo.

Los afectados por retinoblastoma que sobreviven a este tumor, tienen un riesgo aumentado de tumores en otras localizaciones, lo que debe ser tenido en cuenta en su seguimiento posterior.

También es un gen supresor el gen *PTEN*, que codifica una fosfatasa que antagoniza la vía de señalización del gen *PI3K* a través de la actividad fosfatasa lipídica y regula negativamente la vía del gen *MAPK* a través de la actividad fosfatasa proteica. Está relacionada con diferentes síndromes de sobrecrecimiento asociados a tumores. Especial importancia en este mecanismo, el gen *mTOR* y la vía que recibe su nombre (vía del mTOR), especialmente implicada con los genes *PTEN*, *PI3K* y *MAPK* nombrados anteriormente.

Esta es una vía de regulación del crecimiento y la diferenciación celular cuyo exceso de activación está relacionado con la aparición de diversos tumores. Así, *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*) está íntimamente relacionado con la regulación celular de los genes *PTEN*, *PI3K*, *MAPK*, *TSC1* y *TSC2*. Se encuentra sobreexpresada en: tumores vasculares, gliomas, astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAS), hamartomas y angiomiolipomas, entre otros⁽²¹⁾.

El uso de everolimus, como inhibidor del mTOR y, por ende, inhibidor de esta vía de crecimiento celular, ha permitido abrir una nueva perspectiva para el tratamiento de tumores, como es el de la regulación de su expresión génica. Así, el uso de rapanoides (derivados de la rapamicina, entre los que está el *everolimus*) ha permitido el tratamiento de tumores cerebrales inoperables con una gran seguridad. Su mayor experiencia está actualmente en relación con los tumores relacionados con el complejo de esclerosis tuberosa (fundamentalmente SEGAS), pero existen expe-

riencias también en el tratamiento de otros tumores relacionados con esta vía, donde los rapanoides permiten disminuciones muy significativas o incluso desapariciones de lesiones tumorales diferentes, como los angiomiolipomas, mejorando de manera global las manifestaciones multisistémicas relacionadas con la esclerosis tuberosa⁽²¹⁻²³⁾.

Dentro de esta vía, si bien, *mTOR* supone un gen muy importante por ser el único regulable con tratamiento, otro gen fundamental es el *PTEN* (*Phosphatase and Tensine Homolog*) al considerarse como uno de los más importantes reguladores de genes de supresión tumoral a oncogenes. *PTEN* regula la muerte y la proliferación celular a través del complejo *phosphoinositide 3-Kinase/protein kinase B/mammalian target for rapamycin* (*PI3K/ATK/mTOR*) antes mencionada. Durante la progresión cancerígena, *PTEN* es uno de los genes más frecuentemente mutados o delecionados en las células tumorales. Por otra parte, en ciertos tumores, la inactivación de este gen puede transformar oncogenes en genes de supresión tumoral. Así, su relación con la proteína p53 permite que ambos actúen coordinadamente para suprimir el crecimiento tumoral en ciertos tumores prostáticos, pero cuando se inactiva *PTEN* y se activa *AKT*, se produce la conversión del gen *EZH2* de supresor tumoral a oncogen^(24,25). Todos estos ejemplos ponen de manifiesto la complejidad de la genética del cáncer, sus grandes inter-relaciones y la unión de los procesos cancerosos con los de crecimiento y muerte celular que se producen fisiológicamente, abriendo un inmenso campo para el desarrollo de nuevos tratamientos relacionados con la regulación de esta vía en tumores o procesos concretos.

- **Genes reparadores de ADN:** son los encargados de codificar proteínas que reparan los errores que se producen en la replicación del ADN. Una alteración en estos genes predispone a la aparición de

tumores por acumulación de mutaciones, por lo que pueden afectar a oncogenes o genes de supresión tumoral transformando una célula somática en cancerosa. Estas alteraciones son las responsables de los cánceres que aparecen en el Xeroderma pigmentoso o el síndrome de Bloom, ambos con una especial susceptibilidad al cáncer cutáneo en las zonas expuestas a la luz solar^(4,17,26).

Síndromes de base genética con especial predisposición al cáncer infantil

Existen determinados síndromes o alteraciones genéticas constitucionales que predisponen al individuo que los padece a un aumento de su riesgo de cáncer.

Existen determinados síndromes o alteraciones genéticas constitucionales que predisponen al individuo que los padece a un aumento de su riesgo de cáncer. Estos síndromes tienen una base genética, habitualmente relacionada con alguno de los mecanismos señalados anteriormente, y su correcta identificación nos puede permitir un diagnóstico precoz de las neoplasias en estos niños.

Síndromes hereditarios asociados a defectos en la reparación del ADN

Como hemos indicado previamente, son procesos caracterizados por una alteración en alguno de los genes codificantes de enzimas reparadoras de los daños en el ADN celular que se producen por la interacción con los factores externos, permitiendo la acumulación de daños en el ADN celular que acaban afectando a oncogenes e iniciando la tumorigénesis.

Entre este tipo de síndromes destacamos^(4,17,26):

- *Xeroderma pigmentoso*⁽²⁶⁾: es una enfermedad autosómica recesiva con, al menos, cuatro *loci* relacionados con esta patología, con una sensibilidad aumentada a la radiación ultravioleta por defecto de la reparación del ADN que esta radiación produce en él. Algunos pacientes presentan, además, una alteración

neurológica acompañante con discapacidad intelectual de aparición tardía secundaria a alteraciones de reparación del ADN en el sistema nervioso central, esta última característica es más frecuente en poblaciones del norte de África.

Se afectan los complejos de reparación del ADN llamados *XPA*, *XPB*, *XPC* y *XPD*, que codifican proteínas de adhesión al ADN, confiriéndole menor resistencia a la acción de la luz ultravioleta cuando están mutados.

Son pacientes que van acumulando lesiones producidas por los rayos ultravioletas, fundamentalmente en zonas expuestas al sol, especialmente nevus y queratosis actínicas, así como retraso mental progresivo y afectación neurológica asociada a estas alteraciones en algunos casos. Las lesiones en las zonas expuestas a la luz ultravioleta acaban desencadenando un cáncer cutáneo habitualmente distinto del melanoma, frecuentemente carcinomas basocelulares y espinocelulares. No tiene tratamiento específico, siendo la protección solar intensa la única acción que puede retrasar la aparición de tumores. Las alteraciones del sistema nervioso central, cuando aparecen, no son tratables etiológicamente. En caso de una evitación intensa de la exposición a la luz solar, es recomendable la administración de suplementos de la vitamina D para permitir el adecuado metabolismo fosfocálcico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes de susceptibilidad a la luz ultravioleta, como el síndrome de Bloom o las porfirias cutáneas, dando estas últimas alteraciones en los porfobilinógenos en sangre y orina. No tiene tratamiento etiológico específico y la confirmación diagnóstica debe hacerse mediante un análisis genético.

- *Anemia de Fanconi*: es un proceso heterogéneo, de herencia autosómica recesiva, que causa inestabilidad genómica. Las características clínicas de este proceso incluyen: anomalías del desarrollo, carac-

terísticamente hipoplasia de los radios uni o bilateral o de los pulmones, alteraciones renales o cardíacas, fallo precoz de la médula ósea y una alta predisposición al cáncer.

Es debida a una fragilidad elevada a las roturas cromosómicas por una alteración en los complejos de reparación del ADN llamados FANC, que son un complejo multiproteico de reparación de ADN y de protección del mismo ante el crecimiento y la división celular.

La alteración puede darse por alteración de cualquiera de los genes que forman este complejo multiproteico y que se encuentran ubicados en diferentes cromosomas.

Suele ser necesario un trasplante de médula ósea para corregir el defecto de fallo de los progenitores hematopoyéticos.

- *Ataxia telangiectasia*: enfermedad autosómica recesiva producida por la alteración de las dos copias del gen *ATM*. Los sujetos afectados se caracterizan por presentar: ataxia cerebelosa, alteraciones inmunitarias, telangiectasias y predisposición aumentada al cáncer. El paciente comienza presentando la ataxia cerebelosa y, posteriormente, aparecen las telangiectasias, fundamentalmente conjuntivales, típicamente entre los 3 y 5 años de edad. La insuficiencia del gen *ATM* no permite la reparación del ADN dañado, lo que predispone a roturas cromosómicas responsables, en última instancia, de la aparición de los tumores o leucemias que acompañan al síndrome.
- *Síndrome de Bloom*: producido por mutaciones en la helicasa de ADN *RecQ protein-like-3*. Es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por: retraso del crecimiento proporcionado pre y postnatal, hipersensibilidad al sol, lesiones cutáneas hipo e hiperpigmentadas, telangiectasias y predisposición aumentada al cáncer con inestabilidad cromosómica. Se producen roturas cromosómicas espontáneas y no específicas que predisponen a leucemias, fundamentalmente.

Síndromes polimalformativos con predisposición aumentada al cáncer

Determinados procesos de origen genético predisponen al cáncer infantil. Son identificables, previamente, mediante la presencia de alteraciones malformativas o dismórficas. A continuación, estudiaremos con más detalles los más significativos.

Síndromes asociados a alteraciones del *WT1*. Asocian diversas malformaciones congénitas con un aumento del riesgo de padecer tumor de Willms por delección del gen *WT1*⁽¹⁷⁾. Entre estos síndromes destacamos:

- **WAGR:** es la asociación de aniridia, tumor de Willms, malformaciones genitourinarias y retraso mental. Se produce por una delección a nivel 11p13, lo que ocasiona la pérdida de varios genes, incluido el *WT1*. La aniridia suele ser el signo clínico más evidente, por lo que puede detectarse desde el nacimiento. La presencia de una aniridia en un paciente debe hacernos estudiar en el paciente si existe una delección del gen *WT1*; ya que, de ser así, este paciente debe someterse a ecografías periódicas renales para detectar precozmente un tumor de Willms.
- **Denny Drash:** se llama así a la asociación de alteraciones genitourinarias, renales y tumor de Willms. En este caso, no existe aniridia. Se debe a mutaciones o delecciones específicas del gen *WT1*.
- **Frasier:** es la combinación, por alteraciones del gen *WT1*, de pseudohermofroditismo y glomerulopatía progresiva. El tumor de Willms no suele ser tan frecuente como en otros síndromes similares, pero sí son frecuentes los gonadoblastomas.

Síndrome de GORLIN: también llamado síndrome del carcinoma basocelular. Es una alteración genética y malformativa con susceptibilidad aumentada a padecer cáncer, debida a una alteración en heterocigosis de los genes *PTCH1* en 9p22, *PTCH2* en 1p32 o *SUFU* en 10q24-q25. Es, pues, una enfermedad poligénica. Las alteraciones somáticas en el gen *PTCH2* están descritas en los tumores

de células basales y en los meduloblastomas, ambas alteraciones típicas del síndrome de Gorlin. Asocia, fundamentalmente: quistes odontógenos, macrocefalia y tumores de células basales, aunque son muy frecuentes los hamartomas en diferentes localizaciones, las alteraciones en las costillas e, incluso, fisura palatina/ labio leporino. Existen criterios diagnósticos mayores y menores y se recomienda evitar en estos pacientes la radioterapia y la exposición a radiación ultravioleta. Se hereda de forma autosómica dominante⁽²⁷⁾.

Síndromes neurocutáneos y cáncer

Los síndromes neurocutáneos son enfermedades de base genética caracterizadas por lesiones cutáneas asociadas a un aumento de susceptibilidad a tumores neurales o del sistema nervioso. Los principales son: la neurofibromatosis, tanto tipo 1 como 2, y el complejo esclerosis tuberosa, aunque existen otras con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial.

- **Neurofibromatosis⁽²⁸⁾:** síndrome neurocutáneo caracterizado por lesiones cutáneas café con leche, pecas inguinales y axilares, neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch oculares, en el tipo 1, por alteraciones en el gen *NF1*, y schwannomas vestibulares bilaterales o de otros nervios periféricos, o cutáneos, meningiomas y cataratas subcapsulares juveniles posteriores, por mutaciones en el gen *NF2* en el tipo 2. En la *NF1*, aparte de los neurofibromas, son frecuentes los feocromocitomas, astrocitomas, tumores estromales gastrointestinales y otros. En el tejido tumoral, se ha descrito una alteración en la otra copia del gen *NF1* que no estaba ya alterada desde el nacimiento, favoreciendo la tumorigénesis de la zona afectada.

Síndromes de sobrecrecimiento

Los síndromes de sobrecrecimiento son un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por sobrecrecimiento generalizado o localizado para su edad y sexo. La mayoría de estos procesos llevan aparejado un aumento del riesgo

de aparición de neoplasias y, algunos, de retraso mental.

La caracterización diagnóstica de algunos de ellos es difícil, ya que puede existir solapamiento entre ellos.

A continuación realizaremos una somera descripción de los más representativos:

- **Hemihipertrofia o hemihiperplasia aislada:** la hemihiperplasia aislada es una proliferación anormal celular que da lugar a un sobrecrecimiento asimétrico de una o más regiones corporales. El aumento de una parte del cuerpo puede darse también en otras alteraciones de sobrecrecimiento, pero en la hemihiperplasia aislada no se producen alteraciones asociadas malformativas salvo la hemihiperplasia. La hemihiperplasia se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer embrionario en la infancia. La mayoría de los tumores asociados a hemihiperplasia aparecen en el abdomen, por lo que se recomienda la realización de ecografías abdominales periódicas como cribado.
- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann⁽²⁹⁾:** los pacientes con este síndrome se caracterizan por presentar al nacimiento: macroglosia, macrosomía y hernia umbilical u onfalocelo. Algunos de ellos presentan también asimetrías corporales por hemihipertrofia, hipoglucemia y organomegalias. Se asocia a alteraciones de la impronta genómica de la región 11p15, donde se encuentran los genes *H19*, *IGF2*, *KCNQ1OT1* y *CDKN1C*. Este síndrome está asociado a: tumores de Willms, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rhabdomioma y neuroblastoma.
- **Síndrome de Sotos:** es un síndrome de sobrecrecimiento llamado también gigantismo cerebral, caracterizado por: sobrecrecimiento generalizado, macrocefalia, retraso mental y facies característica. En este síndrome, se producen con mayor frecuencia: tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular, pero también pueden producirse leucemias o linfomas. Se produce por la alteración del gen *NSD1*, fundamentalmente por

mutación, pero también es posible que se produzca una delección de todo el gen^(30,31).

- **Síndromes relacionados con la vía PI3K/AKT/mTOR:** este gen está relacionado con diversos síndromes hamartomatosos y con riesgo aumentado de neoplasias. Entre ellos tenemos:

- Síndrome de Cowden, que es un síndrome de hamartomatosis múltiple caracterizado por un alto riesgo de tumores benignos o malignos de tiroides, mama y endometrio. Los individuos afectos presentan normalmente macrocefalia, trichilemomas y pápulas papilomatosas a partir de los 20 años. Se debe a alteraciones en el gen *P TEN*^(4,24).

- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, es un problema congénito, caracterizado por: macrocefalia, hamartomatosis intestinal, lipomas y máculas pigmentadas.

- Síndrome de Proteus, es una alteración altamente variable caracterizada por malformaciones congénitas y sobrecrecimiento hamartomatoso de múltiples tejidos, así como lesiones pigmentadas, nevus epidérmicos e hiperostosis.

- Sobrecrecimiento fibroadiposo, con sobrecrecimiento segmentario del tejido fibroadiposo subcutáneo, muscular y visceral, en ocasiones, relacionado con sobrecrecimiento óseo. Se producen por mutaciones en el gen *PIK3CA* en mosaico en las zonas con hipercrecimiento⁽³²⁾.

Entre las alteraciones de sobrecrecimiento segmentarios asociados a mutaciones somáticas de este mismo gen, tenemos la hemihiperplasia múltiple con lipomatosis, el sobrecrecimiento congénito lipomatoso, las alteraciones vasculares asociadas a nevus epidérmicos, y alteraciones de la columna vertebral (CLOVES), y el síndrome de megalencefalia con malformaciones capilares. Todos ellos, son manifestaciones clínicas diversas, pero que se caracterizan por sobrecrecimiento segmentario de diversos

tejidos conectivos fundamentalmente asociados a disregulaciones del gen *PIK3CA* o de otros asociados a la vía *PIK3CA/AKT/mTOR*, teniendo cierta relación en cuanto a las manifestaciones clínicas en función de qué dominio funcional está afectado en la proteína⁽³²⁾.

Desde el punto de vista clínico, puede ser difícil, en ocasiones, diferenciar estos síndromes entre sí al presentar un gran solapamiento entre ellos.

- Esclerosis tuberosa. El complejo de esclerosis tuberosa incluye: alteraciones cutáneas, como: fibromas ungueales, placas fibrosas faciales, pápulas hipopigmentadas y angiofibromas faciales, con alteraciones a nivel cerebral, tales como: tubérculos corticales, nódulos subependimarios, y astrocitomas subependimarios de células gigantes, retraso mental o epilepsia con alteraciones renales, como: quistes, angiomiolipomas o carcinomas renales, así como alteraciones tumorales en pulmón o corazón. Se produce por alteraciones heterocigotas de los genes *TSC1* o *TSC2* heredadas en forma autosómico dominante. Las mutaciones más frecuentes se producen en el gen *TSC2*. Estos genes forman parte de la vía del mTOR. Como se ha indicado anteriormente, el everolimus, análogo de la rapamicina, puede disminuir el tamaño de los tumores relacionados con el complejo esclerosis tuberosa⁽²¹⁻²³⁾.

Conclusión

El avance en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer constituye una importante herramienta para el desarrollo de nuevas terapias antitumorales.

La combinación de factores genéticos y ambientales constituye la causa fundamental de la tumorigénesis, teniendo en el cáncer infantil una gran influencia los factores genéticos. En determinadas circunstancias, existen en el niño antecedentes sindrómicos, familiares o malformativos que pueden ser identificados como factores de riesgo para desarrollar cáncer, lo que permite incluirlos en un programa de

diagnóstico precoz de cáncer infantil. La identificación de riesgos familiares de cáncer puede ser también objeto de consejo genético.

El avance de la genética del cáncer como patología del crecimiento celular está permitiendo un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de crecimiento y desarrollo celular, así como de los fenómenos de replicación y muerte celular. La identificación de rutas genéticas asociadas a la tumorigénesis permite, a su vez, desarrollar nuevas dianas terapéuticas antitumorales asociadas a la expresión o represión de genes implicados en estas vías.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.
2. Bonet P, García F, Poveda V, et al. Cáncer infantil en España. Estadística- 1980-2014. Registro español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2015 (Edición Preliminar).
3. Faria CM, Rutka JT, Smith C, et al. Epigenetic mechanisms regulating neural development and pediatric brain tumor formation, a review. *J Neurosurg Pediatr.* 2011; 8: 119-32.
4. González-Meneses A. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles. *Pediatr Integral.* 2012; XVI: 434-40.
5. Takamura N, Yamashita S. Lessons from Chernobyl. *Fukushima J Med Sci.* 2001; 57: 81-5.
6. Chodick G, Sigurdson AJ, Kleinerman RA, et al. The Risk of Cataract among Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2016; 185: 366-74.
7. Ishida Y, Qiu D, Maeda M, et al. Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21: 506-16.
8. Turcotte LM, Whitton JA, Friedman DL, et al. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3568-75.
9. Fischer S, Bettstetter M, Becher A, et al. Shift in prevalence of HPV types in

- cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. *Oncol Lett.* 2016; 12: 601-10.
10. Taylor S, Bunge E, Bakker M, et al. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 293.
 11. Goral V. Etiopathogenesis of Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 2745-50.
 12. Vohlonen I, Pukkala E, Malila N, et al. Risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 24: 1-9.
 13. Miura K, Okada H, Kouno Y, et al. Actual Status of Involvement of *Helicobacter pylori* Infection That Developed Gastric Cancer from Group A of ABC (D) Stratification - Study of Early Gastric Cancer Cases That Underwent Endoscopic Submucosal Dissection. *Digestion.* 2016; 94: 17-23.
 14. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2016.
 15. Machicado C, Marcos LA. Carcinogenesis associated with parasites other than *Schistosoma*, *Opisthorchis* and *Clonorchis*: A systematic review. *Int J Cancer.* 2016; 138: 2915-21.
 16. Brindley PJ, da Costa JM, Sripa B. Why does infection with some helminths cause cancer? *Trends Cancer.* 2015; 1: 174-82.
 17. Márquez Vega C. Herencia y Cáncer. En: Cruz Tratado de Pediatría, 11ª edición. Madrid 2014. Asociación Española de Pediatría y Editorial Médica Panamericana.
 18. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, et al. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr.* 2015; 4: 76-92.
 19. Larizza D, Albanesi M, De Silvestri A, et al. Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up. *Eur J Med Genet.* 2016; 59: 269-73.
 20. Silveri M, Grossi A, Bassani F, et al. Ullrich-Turner Syndrome and Tumor Risk: Is There Another Chance to Early Gonadectomy in Positive TSPY and SRY Patients? *Eur J Pediatr Surg.* 2016; 26: 273-6.
 21. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS ONE* 11(6): e0158476. doi:10.1371/journal.pone.0158476.
 22. Hütt-Cabezas M, Karajannis MA, Zagzag D, et al. Activation of mTORC1/mTORC2 signaling in pediatric low-grade glioma and pilocytic astrocytoma reveals mTOR as a therapeutic target. *Neuro-Oncology.* 2013; 15: 1604-14.
 23. Du W, Gerald D, Perruzzi CA, et al. Vascular tumors have increased p70 S6-kinase activation and are inhibited by topical rapamycin. *Laboratory Investigation.* 2013; 93: 1115-27.
 24. Xie Y, Sanzhar N, Chen Z, et al. Power of PTEN/AKT: Molecular switch between tumor suppressors and oncogenes (Review) *ONCOLOGY LETTERS.* 2016; 12: 375-78.
 25. Mueller S, Phillips J, Onar-Thomas A, et al. PTEN promoter methylation and activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in pediatric gliomas and influence on clinical outcome. *Neuro-Oncology.* 2012; 14: 1146-52.
 - 26.*** Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. 2003 (Updated 2014 Feb 13). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 27.*** Evans DG, Farndon PA. Nevroid Basal Cell Carcinoma syndrome. 2002 (updated 2015 Oct 1). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 28.*** Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 (updated 2014 sep 4). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 - 29.*** Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome. 2000 (updated 2010 Dec 14). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 30. Cytrynbaum CS, Smith AC, Rubin T, et al. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Current Opinion in Pediatrics.* 2005; 17: 740-6.
 - 31.*** Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos syndrome. 2004 (updated 2015 nov 19). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
 32. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet Part.* 2014; 164: 1713-33.

Bibliografía recomendada

- Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- Base de datos del NCBI con revisiones sistematizadas de temas genéticos específicos, entre ellos genética del cáncer.
- OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*).
- Base de datos sobre alteraciones genéticas y genes humanos. Editada por el Hospital Universitario Johns Hopkins bajo la dirección de Ada Hamosh. Pertenece a las bases de datos del NCBI.

Caso clínico

Paciente de 10 años de edad que presenta en los últimos años, de forma progresiva, un aumento de la pigmentación en las zonas de las manos y de la cara con aparición de nevus y pequeñas lesiones ulceradas que cicatrizan con dificultad. Sus padres refieren que tienen dos hermanos menores sin problemas parecidos. Su fototipo es III (con piel morena, habitualmente) y provienen de una familia de origen norteafricano, siendo sus padres primos segundos.

A la exploración, destaca una marcada hiperpigmentación a nivel de la cara y del dorso de las manos en un niño con talla, peso y perímetro craneal normales. No presenta alteraciones dismórficas específicas, ni signos de afectación neurológica aparente.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil

1. Sobre el cáncer infantil, señale la pregunta CORRECTA:

- El tipo de cáncer más frecuente en la infancia es la leucemia.
- El cáncer infantil es debido a la conjunción de factores genéticos y ambientales.
- Existe una predisposición familiar, en ocasiones, que aumenta el riesgo de cáncer en determinadas familias.
- Los genes relacionados con el cáncer suelen estarlo también con el crecimiento y desarrollo celular.
- Todas son ciertas.

2. Sobre las alteraciones relacionadas con genes reparadores del ADN, señale la FALSA:

- Las lesiones se producen más frecuentemente en las zonas más expuestas a la luz ultravioleta.
- El riesgo de cáncer en estos procesos es escaso.
- La esperanza de vida de los afectos es menor a la de la población normal.
- La mayoría de estos procesos son hereditarios.
- En ocasiones, puede asociarse retraso intelectual e inmunodeficiencias en algunos tipos de enfermedad por defectos de reparación del ADN.

3. En relación con las alteraciones de la vía PIK3CA/ATK/mTOR y sus procesos relacionados, señale la INCORRECTA:

- Las alteraciones de esta vía pueden favorecer la aparición de síndromes de sobrecrecimiento y de tumores.
- El riesgo tumoral es bajo.

- Algunos tumores de esta vía responden a inhibidores del mTOR, como el everolimus.
- Debe instaurarse un cribado de tumores tras el diagnóstico.
- Las mutaciones en esta vía suelen estar asociadas fundamentalmente a los tejidos afectados.

4. Sobre la hemihipertrofia/hemihiperplasia aislada indique la INCORRECTA:

- Puede apreciarse incluso tras el nacimiento.
- El tumor más frecuentemente asociado es el de sistema nervioso central.
- A veces, se asocia a síndromes más complejos como Beckwith-Wiedemann.
- Es un proceso de aparición habitualmente espontánea.
- El tumor más frecuentemente asociado es renal.

5. En un niño que nos consulta por macrocefalia y que entre los antecedentes familiares destacan que la madre presenta un cuadro de macrocefalia similar, pero que ha tenido también un tumor endometrial y otro tiroideo debemos pensar en descartar:

- Síndrome de Sotos.
- Síndrome de Gorlin.
- Síndrome de Cowden.
- Macrocefalia familiar benigna.
- Síndrome de Proteus.

Caso clínico

6. En relación a los datos clínicos y la posible sospecha diagnóstica, indique qué estudios o valoraciones serían CORRECTOS para la realización de un diagnóstico en este paciente:

- Determinación de protoporfirinas en sangre y orina.

- Valoración dermatológica de las lesiones en las zonas expuestas.
- Valoración oftalmológica en busca de telangiectasias oculares.
- Realización de un hemograma para valorar la serie roja.
- Todas son correctas.

7. En el paciente anterior no se han encontrado telangiectasias oculares, el hemograma es normal y presenta una queratitis actínica en la cara y las manos. Ante esta información adicional, ¿CUÁL es el diagnóstico más probable en este paciente?

- Síndrome de Sotos.
- Síndrome de Gorlin.
- Ataxia telangiectasia.
- Anemia de Fanconi.
- Xeroderma pigmentoso.

8. En relación con el diagnóstico de sospecha, indique la respuesta INCORRECTA:

- Es preciso una adecuada e intensa protección a la exposición solar y de rayos ultravioletas.
- Las posibles lesiones cancerosas en la piel deben ser tratadas enérgicamente.
- No es una enfermedad hereditaria, por lo que esta pareja no tiene riesgo de tener otro hijo afecto ni es preciso un seguimiento en los hermanos más pequeños ya nacidos.
- Es necesaria la administración de suplementos de vitamina D ante la falta de exposición solar que conlleva la evitación de la exposición a rayos ultravioletas.
- Aunque no se produce en todos los casos, puede asociarse un deterioro progresivo del sistema nervioso central.

Diagnóstico precoz de cáncer en Atención Primaria

V. Losa Frías*, M. Herrera López**, I. Cabello García**, P.I. Navas Alonso**

*Centro de Salud de Fuensalida, Toledo. **Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud, Toledo



Resumen

El cáncer en la infancia presenta baja incidencia, su presentación clínica con frecuencia es inespecífica y simula patologías comunes de curso benigno, lo que dificulta su diagnóstico en Atención Primaria. Los principales síntomas y signos de sospecha de cáncer en Pediatría son: palidez, masas (en cabeza, cuello y otras localizaciones), adenopatías, movimientos anormales, hematomas y signos de sangrado, fatiga, cefalea, anormalidades visuales, dolor y síntomas musculoesqueléticos. El pediatra de Atención Primaria ha de reconocer cuando una sintomatología aparentemente benigna puede ser el inicio de una patología grave, identificando aquellos signos de alarma que requieren estudio inmediato. Son necesarios una buena historia clínica, una exploración física completa y un seguimiento clínico evolutivo. El objetivo es disminuir el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico final; de tal forma que, permita un diagnóstico precoz de cáncer infantil.

Abstract

The incidence of childhood cancer is low, and often, many of the early symptoms are non-specific and similar to more common and benign illnesses, because of this, the diagnosis in primary care is so difficult. The main symptoms and signs of suspected childhood cancer are: pallor, masses (in head, neck and other body areas), lymphadenopathy, symptoms/signs of abnormal movement, bruising and bleeding signs, fatigue, headache, visual symptoms, pain and musculoskeletal symptoms. The primary care pediatrician has to recognize when some benign symptoms could be the first stage of a serious illness, and also identify those alarm symptoms which need to be immediately tested. A detailed medical history, a complete physical examination and a clinical follow-up are essentials. The aim is to reduce the latent period between initial symptoms and final diagnosis, and so allowing early diagnosis of childhood cancer.

Palabras clave: Lactante; Niño; Neoplasias; Atención Primaria; Diagnóstico precoz de cáncer.

Key words: Infant; Child; Neoplasms; Primary health care; Early detection of cancer.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 367–379

Introducción

El cáncer infantil presenta baja incidencia y se manifiesta, a menudo, de forma inespecífica simulando otros procesos frecuentes y benignos. Estas particularidades dificultan la sospecha y el diagnóstico de cáncer en Atención Primaria. Sin embargo, un diagnóstico precoz y una rápida derivación del paciente a un centro especializado pueden tener importantes implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico.

Epidemiología

El cáncer infantil es la segunda causa de mortalidad a partir del primer año de vida, detrás de los accidentes.

La incidencia anual estandarizada de cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años, lo que supone 1100 casos nuevos de cáncer infantil al año, incidencia similar a la del resto de Europa⁽¹⁾. Se estima que un pediatra de Atención Primaria con un cupo de

1.500 pacientes verá un caso nuevo de cáncer cada 5 años. La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico, se sitúa en torno al 75%⁽¹⁾. A pesar de los últimos avances, el cáncer infantil es la segunda causa de muerte desde el primer año de vida hasta la adolescencia, por detrás de los accidentes. En el año 2013, murieron en España 209 menores de 14 años por cáncer, lo que supone 4 niños fallecidos a la semana por este motivo⁽²⁾.

Las neoplasias más frecuentes en niños de 0-14 años son: leucemias

(26,3%), tumores del sistema nervioso central (SNC) (20,7%) y linfomas (13,3%), con un patrón de distribución por sexo y edad superponible con el del resto de Europa; mientras que, entre los 15-19 años son: tumores óseos (26,9%), linfomas (20,3%) y tumores del SNC (15,3%). Los diagnósticos más frecuentes en función de la edad se exponen en la tabla I⁽¹⁾.

Pacientes de riesgo

La historia clínica es la herramienta más eficaz en la identificación de los síndromes de predisposición a cáncer.

En un 5-10% de todas las neoplasias subyace una base hereditaria. Dentro de este porcentaje, se engloban los síndromes de predisposición a cáncer (SPC), un grupo heterogéneo de condiciones genéticas e inmunodeficiencias que predisponen a un mayor riesgo de cáncer (Tabla II). La mayoría de estos síndromes son poco frecuentes y presentan una expresividad variable dentro de la misma familia. Es importante identificar a estos pacientes, dado que pueden beneficiarse de medidas de prevención y detección precoz de cáncer, así como de la posibilidad de consejo genético.

La historia clínica es la herramienta más eficaz para la identificación de los SPC. Hemos de prestar especial atención a la incidencia de cáncer en la familia, la ocurrencia del mismo tipo de cáncer, la edad de presentación inusualmente temprana para el tipo de tumor, la bilateralidad en caso de afectación

de órganos pares, la multifocalidad, (varios focos tumorales independientes en el órgano en donde asientan), la aparición de varios cánceres primarios en un mismo individuo o la asociación de cánceres con defectos del desarrollo (asociación de tumores con sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental).

Signos y síntomas de alarma

Una sintomatología aparentemente benigna, pero de presentación atípica o curso tórpido puede ser el inicio de un proceso neoplásico.

El cáncer infantil puede manifestarse en sus etapas iniciales con clínica similar a procesos frecuentes y benignos. Nuestro objetivo es reconocer cuándo esta sintomatología aparentemente benigna puede ser el inicio de una patología grave, así como identificar aquellos hallazgos que nos han de poner en alerta ante la posibilidad de cáncer y que requieren estudio inmediato (Tabla III). Para ello, se necesita escuchar a los padres⁽³⁾, que, en general, son los mejores observadores de los síntomas de sus hijos/as, realizar una historia clínica completa incluyendo los antecedentes personales y familiares y una exploración física minuciosa. En el momento actual, no existen métodos de cribado bien establecidos para el diagnóstico precoz de cáncer infantil.

Los signos y síntomas identificados en Atención Primaria que con más frecuencia se asocian a cáncer son: pali-

dez, masas, adenopatías, movimientos anormales, hematomas y signos de sangrado, fatiga, cefalea, anomalías visuales, dolor y síntomas musculoesqueléticos. Dicha sintomatología, cuando se presenta sin un diagnóstico claro y da lugar a un aumento en el número de consultas (3 o más en un período de 3 meses), nos ha de poner en alerta ante la posibilidad de un proceso neoplásico⁽⁴⁾.

Cefalea y otros signos y síntomas neurológicos

Los tumores primarios del SNC son los segundos más frecuentes en la infancia, tras las leucemias⁽¹⁾, siendo la segunda causa de muerte por cáncer infantil⁽²⁾. Su sintomatología se debe a la invasión y compresión del tejido nervioso adyacente, así como al aumento de la presión intracraneal por efecto de masa o por hidrocefalia obstructiva (Fig. 1). La presentación clínica



Figura 1. Resonancia magnética sagital que muestra masa en fosa posterior compatible con meduloblastoma. El paciente de 13 años presentaba cefalea y edema de papila.

Tabla I. Tumores más frecuentes por grupo diagnóstico y edad. Datos del RNTI-SEHOP entre 1980-2013. Excluidos los no clasificables en la ICC-3⁽¹⁾

0 años		1-4 años		5-9 años		10-14 años		15-19 años	
SNS	36%	Leucemias*	33,2%	Leucemias*	27,7%	Linfomas**	22,4%	Óseos	26,9%
Leucemias*	13,2%	SNC	19,2%	SNC	26,4%	Leucemias*	20,5%	Linfomas**	20,3%
SNC	11,8%	SNS	13%	Linfomas**	17,9%	SNC	20,3%	SNC	15,3%
Retinoblastomas	11%	Renales	9,9%	STB	7,4%	Óseos	17,5%	Leucemias*	12,6%
Renales	8,7%	Linfomas**	7%	Óseos	7,2%	STB	7,5%	STB	11,1%
STB	6,5%	STB	6,6%	Renales	4,3%	Epiteliales y melanomas	4,6%	Germinales***	5,1%
Germinales***	5,6%	Retinoblastoma	4,6%	SNS	3,9%	Germinales***	4,3%	Epiteliales y melanomas	4,9%

RNTI: Registro Nacional de Tumores Infantiles. SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica.

ICCC: International Classification of Childhood Cancer.

*: leucemias y enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas. **: linfomas y neoplasias reticuloendoteliales. ***: germinales, trofoblásticos y gonadales. SNC: sistema nervioso central. SNS: sistema nervioso simpático. STB: sarcomas de partes blandas.

Tabla II. Síndromes de predisposición a cáncer y tumores asociados. Modificado de Alonso Sánchez MA, y cols.

Síndrome	Tumor	Síndrome	Tumor
Síndrome de Down	LMA, LLA	Poliposis adenomatosa familiar	Meduloblastoma, carcinoma de colon, quistes epidermoides, osteomas, CFT, hepatoblastoma, tumores desmoides
Síndrome de Turner	Células germinales, leucemia	Síndrome de Peutz-Jeghers	Colon-recto, estómago y duodeno, páncreas, mama, útero y gónadas
Síndrome de Klinefelter	Adenocarcinoma mama, células germinales gonadal y extragonadal	Síndrome de Li-Fraumeni	SNC, LLA, sarcomas, melanoma, neuroblastoma, adenocarcinoma gi, carcinoma adrenocortical
Trisomía 8	Nefroblastoma, células germinales extragonadal, leucemia, leiomiocarcinoma	Retinoblastoma hereditario	Retinoblastoma, sarcomas, pulmón, melanoma, leucemia, LNH, SNC
Xeroderma pigmentoso	SNC, carcinoma, adenocarcinoma, células germinales, leucemia, melanoma y otros tumores de piel, RMS	Neuroblastoma familiar	Neuroblastoma
Síndrome de Bloom	Carcinomas gi y piel, adenocarcinoma mama y gi, LLA, LNH, cérvix	Síndrome de Ondine	Neuroblastoma
Anemia de Fanconi	LMA, SNC, carcinoma de células escamosas, esófago, hepatocelular	MEN 1	Adenoma paratiroides, hipófisis, suprarrenal, gastrinoma, tumor carcinoide, lipomas, fibroangiofibroma facial
Ataxia Telangiectasia	SNC, adenocarcinoma ovario y mama, linfoma, LLC, LLA, carcinoma gástrico, hepatocelular, melanoma, leiomiocarcinoma	MEN 2A	Feocromocitoma, CMT, tumor paratiroideo
Esclerosis tuberosa	Renales, SNC, angiofibroma facial, adenoma tiroides, RMS	MEN 2B	CMT, feocromocitoma, neuromas cutaneomucosos
Neurofibromatosis tipo 1	SNC, glioma óptico, neurofibroma medular, neurofibroma, neurofibrosarcoma, feocromocitoma, paraganglioma, carcinoide	Melanoma maligno familiar	Melanoma, páncreas
Neurofibromatosis tipo 2	SNC, neurofibroma, schwannoma vestibular	Síndrome de Denys-Drash	Tumor de Wilms, gonadoblastoma
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Carcinoma renal, feocromocitoma, SNC, paraganglioma, hemangioblastoma	Síndrome de Beckwith Wiedemann	Tumor de Wilms, gonadoblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma adrenocortical, RMS
Síndrome de Turcot	Adenocarcinoma de colon, glioblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma, leucemia	Síndrome de WARG	Tumor de Wilms, gonadoblastoma
Complejo de Carney	Leiomioma útero, tiroideos, mixoma cardiaco, carcinoma adrenocortical, testiculares, hipófisis	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	Linfomas, carcinoma hepatocelular
Síndrome de Cowden	Tiroides, mama, ovario, renales, endometrio, melanoma, SNC	Síndrome linfoproliferativo ligado al X	LNH
Síndrome de Diamond-Blackfand	Leucemia	Síndrome de Sotos	Tumor de Wilms
Neutropenia congénita severa	LMA	Disqueratosis congénita	LH, carcinoma de células escamosas, páncreas

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. SNC: sistema nervioso central. RMS: rhabdomyosarcoma. gi: gastrointestinal. LNH: linfoma no Hodgkin. LLC: leucemia linfática crónica. CPT: carcinoma papilar de tiroides. CFT: carcinoma folicular de tiroides. CMT: carcinoma medular de tiroides.

Tabla III. Signos de alerta de cáncer infantil. Modificado de Fragkandrea y cols

Signos y síntomas	Características clínicas de sospecha
Palidez, fatiga, malestar	Especialmente, si es persistente y si se asocia a signos de infiltración de médula ósea (fiebre inexplicada, infecciones recurrentes, diátesis hemorrágica) y/o adenopatías
Fiebre	Prolongada (> 2 semanas) no justificada, asociada a pérdida de peso, sudoración nocturna, palidez, petequias, masa, dolor óseo, adenopatías
Infecciones recurrentes o persistentes	Asociadas a palidez, petequias, pérdida de peso, dolor óseo, adenopatías, hepatoesplenomegalia o masa palpable
Anorexia y pérdida de peso	Prolongada y no justificada, especialmente si se acompaña de pérdida de peso y otros signos de alarma (infecciones recurrentes, fiebre, palidez, adenopatías, hepatoesplenomegalia)
Adenopatías localizadas	Persistentes o progresivas que no se resuelven en 4-6 semanas o que no responden al tratamiento antibiótico; tamaño > 2 cm, duras, no dolorosas, supraclaviculares o epitrocleares
Generalizadas o localizadas	Asociadas a fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, malestar, palidez, hepatoesplenomegalia
Manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, epistaxis recurrente, sangrado de encías)	Persistentes o combinadas con otros signos de infiltración de médula ósea (palidez, fatiga, infecciones recurrentes)
Cefalea	De aparición reciente, matutina o que despierta por la noche, sin antecedentes de migraña, asociada a vómitos o clínica neurológica (parálisis craneal, signos motores o sensoriales), localización occipital, con empeoramiento al acostarse
Deterioro del rendimiento escolar, cambios de carácter	De inicio reciente, progresivos y no justificados
Masa abdominal palpable	Cualquier masa (excepto en período neonatal) es sospechosa de malignidad, especialmente cuando se asocia a vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, hematuria o hipertensión
Hepatomegalia	Siempre ha de ser investigada, incluso en casos asintomáticos
Vómitos	Persistentes o recurrentes; asociados a cefalea matutina o masa abdominal
Dolor óseo, artralgias/artritis, cojera o negativa a andar	Dolor óseo que despierta por la noche, duración > 2 semanas, localizado, asociado a inflamación, no mejora con AINEs
Dolor de espalda, cifoescoliosis, lordosis, tortícolis	Dolor de espalda de aparición súbita, edad < 4 años, empeoramiento nocturno, asociado a fiebre o clínica neurológica, sin antecedente traumático, no mejora con AINEs
Masas o bulto en extremidades, cabeza, cuello o tronco	Cualquier masa palpable de aparición reciente, localización profunda en fascia, no dolorosa, dura, diámetro > 2 cm, asociada a adenopatías regionales
Retención de orina/enuresis	Reciente, asociada a clínica neurológica o masas abdominales
Masa o inflamación escrotal	Reciente; varicocele derecho aislado
Inflamación/sangrado de encías	No justificado
Manifestaciones dermatológicas	Eccema que no responde al tratamiento; nódulos subcutáneos

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

es muy heterogénea; Wilne y cols.⁽⁵⁾ analizaron 74 artículos (n = 4.171), identificando hasta un total de 56 signos y síntomas al diagnóstico de tumor del SNC, los cuales dependían de la edad, la localización y del antecedente de neurofibromatosis (NF). En los tumores intracraneales, excluyendo NF, la clínica más frecuente fue: cefalea, náuseas y vómitos, anormalidad de la marcha y coordinación y papiledema; en los tumores intracraneales asociados a NF, fue: disminución de la agudeza visual, exoftalmos, atrofia óptica y estrabismo; en los tumores intracraneales en menores de 4 años, fue: macrocefalia, náuseas y vómitos, irritabilidad, letargia y ataxia; en los tumores de médula espinal, fue: dolor de espalda, anormalidad de la marcha y coordinación, deformidad de columna, debilidad focal y alteraciones esfinterianas. Ante esta variabilidad clínica, posteriormente, estudiaron en una cohorte retrospectiva (n = 139), la progresión de la sintomatología, describiendo un aumento progresivo en el número de los síntomas desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico, con una mediana (rango) de 1 (1-8) y 6 (1-16) síntomas, respectivamente⁽⁶⁾. Desde Atención Primaria, hemos de estar alerta ante pacientes con síntomas de evolución progresiva, no resolutivos, así como en los que va apareciendo nueva sintomatología. En esta línea, Ansell y cols.⁽⁷⁾ describieron los motivos de consulta en Atención Primaria, desde el nacimiento hasta el diagnóstico de tumor del SNC, en una serie de pacientes, comparándola con un grupo control. Observaron, cómo los casos consultaron 3 veces más por un signo o síntoma sugestivo de tumor del SNC (IC95% 2,82-3,83), llegando a consultar hasta 7 veces más (IC95% 5,38-9,13) cuando asociaban dos o más signos o síntomas.

Con el objetivo de ayudar a los profesionales sanitarios en la identificación de pacientes con sospecha de tumor del SNC, el grupo *Children's Brain Tumour Research Center* ha desarrollado una guía clínica basada en la evidencia⁽⁸⁾ (Tabla IV). Ante la sospecha clínica de tumor del SNC, se ha de derivar al paciente a un centro especializado en un plazo de

Tabla IV. Guía para el diagnóstico de tumores del sistema nervioso central (SNC) en niños. Modificado de Wilne y cols.⁽⁸⁾**Considerar tumor del SNC en todo niño/a que presenta**

- **Cefalea**
- **Náuseas y vómitos**
- **Signos y síntomas visuales**
 - Reducción del campo y/o agudeza visual
 - Movimientos oculares anormales
 - Fondo de ojo anormal
- **Signos y síntomas motores**
 - Trastorno de la marcha
 - Trastorno de la coordinación
 - Debilidad focal motora
- **Alteración del crecimiento y desarrollo**
 - Fallo de medro (peso/talla)
 - Pubertad adelantada/retrasada
- **Cambios de comportamiento**
- **Diabetes insípida**
- **Convulsiones**
- **Alteración de la conciencia**

Consideración especial a la asociación de varios síntomas y a la existencia de factores predisponentes

Exploración física imprescindible

- **Peso y talla**
- **Perímetro cefálico** (<2 años)
- **Desarrollo puberal**
- **Desarrollo psicomotor** (<5 años)
- **Visual:** respuesta pupilar, agudeza visual, motilidad ocular, fondo de ojo, campo visual
- **Motora:** sedestación y gateo en lactantes; marcha y carrera; coordinación, motricidad fina (coger objetos pequeños, escribir)

Una exploración física normal no excluye un tumor cerebral

Cefalea	Náuseas/ vómitos	Visuales	Motores	Crecimiento/ desarrollo/ comportamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Reciente - Persistente > 4 semanas - No predominio horario - Observar comportamiento (< 4 años) - Cambios en características de cefalea previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Persistentes >2 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> - Persistentes >2 semanas - Evaluación visual. Si no colaboradores y <4 años, derivación directa a oftalmólogo (plazo de 2 semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> - Persistentes >2 semanas - Pérdida de habilidades motoras - Evaluación motora 	Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Fallo de medro - Pubertad retrasada/adelantada - Poliuria y polidipsia/enuresis secundaria (manifestaciones de diabetes insípida) - Somnolencia en situaciones en las que no es habitual

Indicación de prueba de imagen (intervalo máximo de 4 semanas)

- | | | | |
|--|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Persistente, despertar nocturno - Predominio matutino - Menor de 4 años - Asociada a confusión o desorientación | <ul style="list-style-type: none"> - Vómitos al levantarse (por la mañana y tras las siestas) | <ul style="list-style-type: none"> - Papiledema - Atrofia óptica - <i>Nistagmus</i> reciente - Reducción del campo visual - Disminución de agudeza visual no atribuible a error de refracción - Proptosis - Estrabismo reciente | <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de habilidades motoras - Debilidad - Ataxia - Parálisis de Bell que no mejora en 4 semanas - Disfagia (salvo causa local) |
|--|--|--|---|

Mayor intervalo de tiempo hasta el diagnóstico asociado a:

- | | | | | |
|---|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - No reevaluación del paciente con cefalea previa que cambia de características | <ul style="list-style-type: none"> - Atribuir vómitos a infección en ausencia de otros datos sugestivos: diarrea, ambiente epidémico... | <ul style="list-style-type: none"> - Fallo en evaluación de paciente no colaborador/ <4 años - Fallo en comunicación entre optometrista-pediatra-oftalmólogo | <ul style="list-style-type: none"> - Atribuir equilibrio o marcha anormal a proceso ótico sin exploración concluyente - Fallo en identificar la disfagia como causa de infecciones respiratorias recurrentes | <ul style="list-style-type: none"> - Atribuir fallo de medro y vómitos a causas gastrointestinales sin otros hallazgos confirmatorios - No descartar diabetes insípida en niños con poliuria y polidipsia |
|---|--|---|--|---|

48 horas⁽⁹⁾. Cabe destacar, la estrategia “*HeadSmart: be brain tumours aware*” (<http://www.headsmart.org.uk/>) lanzada en el Reino Unido en el año 2011 y dirigida tanto a profesionales sanitarios como al público en general. Esta iniciativa se ha mostrado útil en la disminución del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, con una mediana de 6,7 (media 21,3) semanas, así como del tiempo desde la primera consulta hasta la realización de prueba de imagen, pasando de una mediana de 3,3 a 1,4 semanas ($p = 0,009$)⁽¹⁰⁾.

Síntomas constitucionales

La fiebre, en la mayor parte de las ocasiones, es de etiología infecciosa. Tan solo entre el 2-9% de los casos de fiebre prolongada se asocia a neoplasias. Esta fiebre puede ser de origen tumoral, como ocurre en el linfoma de Hodgkin, o secundaria a una infección ante la alteración del sistema inmunológico debido al cáncer, como ocurre en la neutropenia febril del paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La combinación de fiebre persistente e inexplicada junto con: palidez, astenia, adenopatías generalizadas, dolor óseo/articular o hematomas no justificados, ha de ser evaluada con un hemograma completo, extensión de sangre periférica y radiografía de tórax en un plazo de 48 horas ante la sospecha de leucemia o linfoma. En el caso de asociarse petequias o hepatoesplenomegalia inexplicada, se ha de derivar al paciente a un centro especializado de forma inmediata (ha de ser valorado en las horas siguientes)⁽⁹⁾.

Alteraciones hematológicas

La forma de presentación más frecuente de las leucemias es la alteración de una o varias series hematológicas. Tumores sólidos con metástasis en médula ósea, como: el neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma o el sarcoma de Ewing, también se pueden manifestar con citopenias. Las manifestaciones clínicas del fallo medular son: palidez y astenia secundarias a anemia, generalmente normocítica; diátesis hemorrágica con petequias, equimosis, epistaxis recurrente, sangrado de encías y/o hematomas secundarios a trombopenia

o coagulación intravascular diseminada; y leucopenia, leucocitosis ($20 \times 10^9/L$) o hiperleucocitosis ($100 \times 10^9/L$) con blastos en sangre periférica. Estos hallazgos pueden ir acompañados de síntomas constitucionales o de infiltración blástica de órganos extramedulares con: hepatoesplenomegalia, adenopatías, masa mediastínica, afectación ósea, afectación del SNC o infiltración testicular. La anemia, la trombopenia o la leucopenia aisladas pueden deberse a procesos benignos (leucopenia tras infección viral o púrpura trombocitopénica idiopática). Ante el hallazgo de dos o más citopenias y/o blastos en sangre periférica, se ha de derivar al paciente de forma inmediata a un centro especializado⁽⁹⁾.

Adenopatías

Los ganglios linfáticos son estructuras dinámicas que cambian de tamaño durante el crecimiento, generalmente, en respuesta a infecciones. La mayoría de los niños presentan pequeños ganglios palpables a nivel cervical, axilar o inguinal. Se considera significativo el aumento de tamaño por encima de 1 cm de diámetro en ganglios cervicales y axilares, 1,5 cm en los inguinales y 0,5 cm en los epitrocleares. Las adenopatías son generalizadas, cuando se extienden en más de 2 cadenas ganglionares no contiguas y localizadas, cuando aparecen en una única región, como el cuello o la axila. Según el tiempo de evolución, distinguimos entre: agudas (menos de 2 semanas), subagudas (entre 2-6 semanas) y crónicas (más de 6 semanas). Las neoplasias más frecuentes que se presentan como adenopatías en cabeza y cuello son: neuroblastoma, leucemia, rhabdomyosarcoma y linfoma no Hodgkin (menores de 6 años), linfomas de Hodgkin y no Hodgkin (entre 7-13 años) y linfomas de Hodgkin (mayores de 13 años).

La anamnesis será dirigida en función de la sospecha clínica. Hemos de conocer: el diagnóstico diferencial, la evolución y los signos de alarma que nos ayudarán a distinguir a los pocos pacientes con procesos graves. Interrogaremos sobre: la duración de las adenopatías; la presencia de síntomas sugestivos de infección, problemas

dentales (anaerobios) o aftas bucales (gingivostomatitis herpética); síntomas constitucionales [fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, prurito, *rash* o artralgias (tuberculosis, enfermedades reumatológicas, neoplasias)]; estado de inmunización (rubéola) y vacunas recientes; medicaciones (fenitoína, carbamacepina); contacto con animales [gatos (enfermedad del arañazo de gato, toxoplasmosis), cabras (brucelosis), conejos (turalemia)], picaduras de insectos (enfermedad de Lyme), ingesta de leche no pasteurizada (brucelosis, *Mycobacterium bovis*), carne poco cocinada (toxoplasmosis, turalemia); antecedentes de enfermedades autoinmunes (síndrome linfoproliferativo autoinmune); e infecciones recurrentes con adenitis supurativas de repetición (enfermedad granulomatosa crónica). La exploración física será completa, buscando: signos de enfermedad sistémica, lesiones cutáneas, palidez, hematomas, petequias, lesiones orofaríngeas, conjuntivales o auditivas, hepatoesplenomegalia y masas abdominales. Las adenopatías serán evaluadas en función de su localización, tamaño, dolor, consistencia y fijación a tejidos. Hemos de palpar, de forma sistemática, todas las cadenas ganglionares accesibles: occipital, retroauricular, preauricular, parotídea, tonsilar, submandibular, submental, caras anterior y posterior de cuello, supraclavicular, infraclavicular, axilar, epitrocLEAR, inguinal y poplíteas.

Los factores predictivos de malignidad de las adenopatías han sido objeto de estudio por varios autores. Soldes y cols.⁽¹¹⁾ en una serie ($n = 60$) de pacientes menores de 18 años, los describen como: mayor tamaño del ganglio, mayor número de lugares afectados, aumento de la edad, localización supraclavicular, radiografía de tórax patológica y fijación a los tejidos. A su vez, Yaris y cols.⁽¹²⁾, en otra serie ($n = 98$) de pacientes con adenopatías, de las cuales 23 son de origen maligno, los describen como: aumento de la edad, localización generalizada o supraclavicular, tamaño mayor de 3 cm, presencia de hepatoesplenomegalia y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH).



Figura 2. Ensanchamiento mediastínico en paciente de 12 años, diagnosticada de linfoma de Hodgkin. Clínicamente, presentaba múltiples adenopatías laterocervicales y supraclaviculares adheridas, no dolorosas y de tamaño mayor a 2 cm.

La actitud terapéutica se resume en el algoritmo 2, al final del artículo⁽¹³⁾. Cabe destacar que, los corticoides deben ser evitados en el manejo inicial de las adenopatías, dado que pueden enmascarar y retrasar el diagnóstico de leucemias y linfomas (Fig. 2). Además, los pacientes con neoplasias hematológicas que han recibido tratamientos previos con corticoides presentan peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída y mortalidad.

Masa mediastínica

Entre el 55-80% de las masas mediastínicas en la infancia son de naturaleza maligna. Por ello, todo paciente con sospecha de masa mediastínica (con la excepción de la hiperplasia tímica del lactante) ha de ser referido a un centro hospitalario de forma inmediata para completar el estudio⁽⁹⁾. Una valoración clínica minuciosa y un alto índice de sospecha, son importantes para un diagnóstico precoz.

Desde el punto de vista anatómico, el mediastino se divide en 3 compartimentos: anterior, medio y posterior. La localización de la masa orientará el diagnóstico, dado que el tipo de neoplasia dependerá de las estructuras contenidas en cada compartimento (Tabla V). Las neoplasias más frecuentes según su localización son: LLA y linfoma de célula T (Fig. 3) en el mediastino anterior; linfoma de Hodgkin en el mediastino medio; y tumores neurogénicos (neuroblastoma y ganglioneuroma) en el mediastino posterior. Las masas mediastínicas posteriores (neuroblastoma) son más frecuentes en lactantes y niños peque-



Figura 3. Masa mediastínica anterior en niño de 12 años con Leucemia T. Refiere astenia y edema palpebral bilateral de 3 días de evolución, así como hematomas, equimosis y petequias en esclavina desde hace 48 horas.

ños, mientras que las anteriores (leucemias, linfomas) lo son más en el niño mayor y adolescente.

La sintomatología depende de la localización de la masa, de su tamaño, rapidez de crecimiento y de las estructuras que comprime. Aun así, hasta un cuarto de los pacientes pediátricos con masa mediastínica se encuentran asintomáticos al diagnóstico. La compresión de la vía aérea es la clínica más frecuente y da lugar a síntomas inespe-

Tabla V. Compartimentos mediastínicos, estructuras anatómicas y tipos de masas mediastínicas según su localización

Localización	Anatomía	No neoplásico	Origen neoplásico
Mediastino anterior	Timo Nervio vago Nervio laríngeo recurrente Conducto torácico Vena cava superior Nódulos linfáticos	Aneurisma aorta Hiperplasia tímica Lipoma Angiomas	Linfomas no Hodgkin tipo T Leucemia T Timoma Tumores de células germinales (teratoma, teratocarcinoma, seminoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario) Tumores tiroideos Tumores paratiroides
Mediastino medio	Corazón Pericardio Tronco braquiocefálico Bifurcación traqueal Nódulos linfáticos traqueobronquiales Bronquios principales Aorta transversa y ascendente	Adenopatías secundarias a infecciones Quistes broncogénicos Quistes pericárdicos Quistes entéricos	Leucemia o linfoma T Linfoma de Hodgkin Tumores metastásicos (neuroblastoma, rabdomiosarcoma, tumores germinales) Neoplasias de extensión abdominal (neuroblastoma)
Mediastino posterior	Aorta torácica Conducto torácico Vena ácigos Esófago Nódulos linfáticos Nódulos simpáticos autónomos Cara anterior de cuerpos vertebrales	Quistes entéricos Quistes broncogénicos Duplicación esofágica Neurofibroma Mielomeningocele anterior Hernia diafragmática Absceso paravertebral	Tumores neurogénicos (neuroblastoma, ganglioneuroma, neurofibroma) Sarcomas tipo Ewing

cíficos, como: estridor, tos no productiva, sibilancias, infecciones respiratorias de repetición, dolor torácico y dificultad respiratoria, que a menudo simulan enfermedades respiratorias frecuentes, como el asma o la laringitis. La compresión esofágica da lugar a disfagia. La compresión de la médula espinal (típica de los neuroblastomas) da lugar a dorsalgia en banda o radicular que aumenta con el Valsalva, debilidad de la marcha, paraplejía y alteraciones sensoriales y esfinterianas. La compresión de la vena cava superior (típica de leucemias y linfomas T) se manifiesta con: plétora facial, cefalea, visión borrosa, tos, dolor torácico, ortopnea que aumenta con el Valsalva, hipotensión y fallo cardiaco. La compresión del frénico da lugar a elevación hemidiafragmática. Por último, la lesión de la vía simpática (por neuroblastomas) puede provocar un síndrome de Horner con: ptosis, miosis y enoftalmos. A su vez, podemos encontrar síntomas sistémicos secundarios a metástasis o al propio proceso tumoral.

Como ya hemos visto, el tratamiento con corticoides sistémicos en el paciente con neoplasias hematológicas tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas adversas. Además, en presencia de masa mediastínica, puede precipitar complicaciones graves, como el síndrome de lisis tumoral, con insuficiencia renal aguda y riesgo vital. En esta línea, Saraswatula y cols.⁽¹⁴⁾ proponen la necesidad de realizar una radiografía de tórax en pacientes con sibilancias u otra clínica respiratoria de presentación atípica o evolución tórpida, así como en el niño mayor o adolescente con clínica de laringitis previo al inicio del tratamiento con corticoides orales.

Masa abdominal

El hallazgo de una masa abdominal es una de las formas de presentación de neoplasias en la infancia. Aunque algunas son de etiología benigna, todo paciente con masa abdominal ha de ser valorado bajo sospecha de malignidad.

La masa abdominal es con frecuencia detectada por los padres o cuidadores. En la anamnesis, tendremos en cuenta la edad del paciente por sus consideraciones diagnósticas (Tabla VI). Las masas abdominales

Tabla VI. Masas abdominales benignas y malignas en función de la edad	
Neonatos y menores de 1 año	
<p>No neoplásico</p> <p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidronefrosis - Displasia renal multiquistica - Poliquistosis renal - Riñón en herradura - Quiste de uraco <p><i>Adrenal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia suprarrenal <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardiaca congestiva - Infecciones congénitas - Enfermedades de depósito - Quiste colédoco - Quiste hepático <p><i>Genital:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quiste de ovario - Hidrometrocolpos <p><i>Gastrointestinal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Heces, tapón de meconio - Duplicación intestinal - Quiste mesentérico - Invaginación - Estenosis/atresia intestinal - Malrotación/vólvulo 	<p>Origen neoplásico</p> <p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor de Wilms - Nefroma mesoblástico - Nefroblastomatosis <p><i>Adrenal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor hepático (hemangioma, hemangioendotelioma, hamartoma mesenquimal, hepatoblastoma, metástasis tumorales por neuroblastoma o nefroblastoma) <p><i>Genital:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Teratoma sacrocoxígeo
Entre 1-10 años	
<p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidronefrosis - Distensión vesical - Quiste de ovario <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardiaca congestiva - Alteraciones metabólicas - Infecciones <p><i>Gastrointestinal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Heces - Duplicación intestinal - Quiste mesentérico - Invaginación - Vólvulo/Malrotación 	<p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor renal (nefroblastoma, tumor rabdoide, sarcoma renal de células claras) - Rabdomiosarcoma <p><i>Adrenal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoma <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor hepático (hemangioma, hemangioendotelioma, hamartoma mesenquimal, hepatoblastoma, metástasis tumorales por neuroblastoma o nefroblastoma) <p><i>Otros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Teratoma - Linfoma - Rabdomiosarcoma
Mayores de 10 años	
<p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidronefrosis - Distensión vesical - Embarazo/embarazo ectópico - Enfermedad inflamatoria pélvica <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardiaca congestiva - Alteraciones metabólicas - Infecciones <p><i>Gastro-intestinal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Heces - Patología inflamatoria (apendicitis...) 	<p><i>Genitourinario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rabdomiosarcoma - Quiste de ovario (teratoma/quiste dermoide) - Tumor de células germinales - Carcinoma renal <p><i>Hígado/bazo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma hepatocelular - Metástasis tumorales <p><i>Gastro-intestinal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma colorrectal <p><i>Otros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma - Rabdomiosarcoma - Sarcoma de tejido blando, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)/sarcoma de Ewing - Tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas

más frecuentes son: en los menores de 1 año, las malformaciones congénitas genitourinarias; entre 1-5 años, el neuroblastoma (Fig. 4) y el nefroblastoma o tumor de Wilms (Fig. 5); y en niños mayores y adolescentes, el linfoma no Hodking, generalmente tipo Burkitt. Este último se presenta como masa abdominal de crecimiento rápido con: distensión, dolor, síntomas obstructivos intestinales, alteraciones metabólicas secundarias a la lisis tumoral y, en algunos casos, invaginación intestinal. De hecho, ante una invaginación intestinal en un niño mayor, hemos de sospechar la presencia de un linfoma como causa de la misma. En las niñas y adolescentes, tendremos en cuenta los tumores ováricos y el embarazo. Hemos de investigar, a su vez, los síntomas asociados, como: dolor; disfunción de órganos por efecto de la masa (obstrucción intestinal o urinaria); hematuria (nefroblastoma); síntomas sistémicos [sudoración nocturna, fiebre, astenia, pérdida de peso o dolor óseo (neuroblastoma metastásico)]; tiempo de evolución (las masas malignas son de crecimiento más rápido); y antecedentes personales, como prematuridad y bajo peso al nacimiento (hepatoblastoma).

La exploración física ha de ser meticulosa, con toma de constantes vitales y tensión arterial. Se ha de realizar con el paciente relajado y tranquilo, lo que suele ser más fácil en presencia y contacto físico con los padres. En la inspección, buscaremos irregularidades en la superficie



Figura 4. Neuroblastoma en paciente de 7 años, que refiere dolor costal de semanas de evolución asociado a astenia y anorexia en los últimos días.

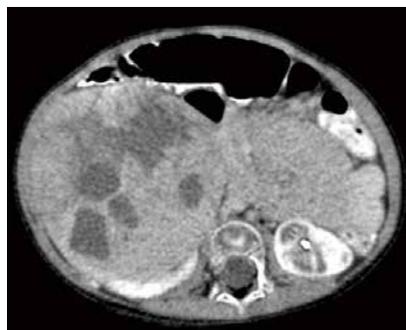


Figura 5. Tumor de Wilms derecho. La paciente de 2 años consultó, porque los padres palparon la masa abdominal mientras la vestían.

abdominal. En la palpación, hemos de tener en cuenta que, en pacientes sanos, sobre todo en los lactantes, algunas estructuras son palpables, como: hígado, bazo, riñones, aorta abdominal, colon sigmoide, heces y/o columna vertebral. Se ha de valorar la realización de un tacto rectal, excepto en el paciente con neutropenia por el riesgo de infección. En la exploración pélvica de la niña pequeña, es preferible la palpación abdominal y/o rectal bimanual. Es importante establecer: la localización, el tamaño, la forma y el contorno de la masa, así como la presencia de dolor a la palpación. Las masas localizadas en el cuadrante superior derecho suelen tener un origen hepático, renal o adrenal. Las masas del cuadrante superior izquierdo con frecuencia dependen del bazo y pueden ser causadas por infiltración metastásica. Las masas abdominales bajas suelen ser secundarias a tumores ováricos o a linfoma intestinal. En el paciente con sospecha de neuroblastoma, es importante la exploración neurológica completa ante la posibilidad de invasión del canal medular. Otros signos de la exploración que pueden orientar el diagnóstico son: aniridia, hemihipertrofia y malformaciones genitourinarias (nefroblastoma); nódulos subcutáneos, equimosis periorbitarias, proptosis, diarrea acuosa intratable, síndrome de Horner o síndrome de opsoclonomíoclonos (neuroblastoma); pubertad precoz, feminización o virilización (masas hepáticas, gonadales, suprarrenales o germinales) y fenotipo Cushing (neoplasias de la corteza suprarrenal).

Ante el hallazgo de una masa abdominal, hemos de derivar al paciente a un centro especializado en un plazo de 48 horas⁽⁹⁾.

Masas de partes blandas y cutáneas

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) presentan una incidencia en la edad pediátrica del 6,7%. Constituyen un grupo heterogéneo, siendo el más frecuente el rabdomiosarcoma (58,1%)⁽¹⁾, tumor originario de las células mesenquimales involucradas en el desarrollo del músculo estriado y con una edad media de máxima incidencia en torno a los 5 años. Los STB pueden aparecer en cualquier localización anatómica, siendo las más frecuentes: región genitourinaria, cabeza-cuello y extremidades. La clínica de presentación depende de la localización, el tamaño y las estructuras vecinas. Una tumoración no justificada en cualquier localización con alguna de las siguientes características es sospechosa de STB: diámetro mayor de 2 cm, afectación de planos profundos, consistencia aumentada, crecimiento progresivo y adenopatías regionales, así como las masas de aparición en un recién nacido y crecimiento posterior (excluyendo los hemangiomas). En cabeza y cuello, la presencia de una masa de partes blandas de localización inusual puede dar lugar a sintomatología local no justificada o que simula otras patologías: proptosis, obstrucción nasal unilateral persistente y no justificada con o sin rinorrea y/o sangrado, pólipo aural u otorrea persistente. En región genitourinaria, se puede presentar como: retención de orina, masa pélvica, tumefacción escrotal, sangrado vaginal o como masa mamelonada vaginal. Ante la sospecha de un tumor de partes blandas, hemos de derivar al paciente a un centro especializado en un plazo de 48 horas⁽⁹⁾.

Síntomas y signos musculoesqueléticos

El dolor musculoesquelético es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria, con una frecuencia del 6,2% en mayores de 3 años. Sin embargo, el origen será tumoral en menos del 1% de los casos. La causas

que lo producen pueden ser: traumáticas (las más frecuentes), síndromes por sobrecarga, osteocondrosis, inflamatorias, infecciosas y neoplásicas. Entre los cánceres más frecuentes, que se presentan como dolor óseo y/o articular, encontramos: tumores óseos primarios, neuroblastomas, linfomas no Hodgkin y leucemias.

El dolor óseo localizado de origen tumoral suele ser: persistente, asimétrico, progresivo, responde mal a los analgésicos habituales y puede despertar por la noche. En un 60-70% de los casos, se observa una masa palpable adherida a planos profundos, indurada y de crecimiento rápido y progresivo. Las neoplasias más frecuentes en estos casos son los tumores óseos primarios, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing. El dolor musculoesquelético generalizado se manifiesta como: dolor de miembros inferiores, de espalda, artralgias o artritis. Los tumores que lo producen son: leucemias, sobre todo linfoblásticas, y metástasis óseas o medulares de tumores como el sarcoma de Ewing o el neuroblastoma.

Varios autores han resaltado la importancia de incorporar las leucemias y los tumores óseos en el diagnóstico diferencial de pacientes con sospecha de osteomielitis o enfermedades reumatológicas. De hecho, en la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la artritis reactiva, la presencia de dolor muscular, sobre todo, en forma de dolor de miembros inferiores o de espalda, es poco frecuente, por lo que su presencia nos ha de alertar ante la posibilidad de cáncer. Por otra parte, las leucemias que se presentan con síntomas musculoesqueléticos y articulares (generalmente en forma de oligoartritis asimétrica) asocian con menos frecuencia la sintomatología típica de la leucemia (como síndrome constitucional, signos de sangrado...), lo que dificulta el diagnóstico⁽¹⁵⁾. Los datos del hemograma pueden ser poco significativos, describiéndose hasta un 25% de pacientes con leucemia y clínica musculoesquelética, sin alteraciones iniciales en el mismo⁽¹⁵⁾. Sin embargo, cuando sí aparecen, son una ayuda en el diagnóstico diferencial. Así, han sido descritos como factores predictivos diagnósticos de leucemia: leucopenia

(<4 x 10⁹/L), plaquetas en límite bajo de la normalidad (150 – 250 x 10⁹/L) e historia de dolor nocturno. Cuando estos 3 factores se presentan de forma simultánea, la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de leucemia son del 100% y del 85%, respectivamente⁽¹⁶⁾. Cabe destacar, la importancia de un diagnóstico preciso previo al inicio del tratamiento con corticoides, ante la posibilidad de enmascarar una neoplasia hematológica e influir en su pronóstico a largo plazo. Por ello, algunos autores sugieren la realización de un estudio de médula ósea antes de comenzar el tratamiento con corticoides en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad reumatológica y datos atípicos⁽¹⁷⁾.

En el paciente con dolor óseo y/o articular, con sospecha de cáncer, realizaremos una radiografía simple, así como un hemograma completo con frotis de sangre periférica, reactantes de fase aguda, fosfatasa alcalina y LDH en un plazo de 48 horas. Si la radiografía es patológica, se derivará al paciente a un centro especializado en las siguientes 48 horas. Ante la sospecha de leucemia (dos o más citopenias y/o blastos) la derivación será inmediata⁽⁹⁾.

Alteraciones oculares

El retinoblastoma es la neoplasia ocular más frecuente y representa un 3% de los tumores infantiles⁽¹⁾. Dos terceras partes de los casos son diagnosticados antes de los 2 años y un 95% antes de los 5 años de edad. Se manifiesta de forma bilateral/multifocal (25%) (siendo el 25% hereditarios) y el 75% resultado de una nueva mutación en la línea germinal) o unilateral/unifocal (75%) (la mayor parte de los casos no hereditarios). En más de la mitad de los casos, el signo de presentación es la leucocoria, que aparece como consecuencia de la presencia de una masa situada detrás del cristalino. En el diagnóstico diferencial de la leucocoria, además del retinoblastoma, se incluyen las cataratas congénitas (preguntar antecedentes de infección en el embarazo, como la toxoplasmosis) y la enfermedad de Coats (una telangiectasia retiniana con deposición de exudados intrarretinianos o subretinianos

que afecta a niños pequeños). Otros síntomas y signos que nos han de alertar son: estrabismo, pérdida de agudeza visual, dolor ocular o proptosis. Los tumores que pueden manifestarse en forma de proptosis son: neuroblastoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, linfoma e histiocitosis.

El manejo exitoso del retinoblastoma depende de la posibilidad de detectar la enfermedad mientras sea intraocular. Por esta razón, es muy importante explorar el reflejo rojo en todos los recién nacidos y en todas las visitas del programa de salud infantil. El resultado anormal de la exploración del reflejo rojo es indicación de derivación preferente (en menos de 2 semanas) al oftalmólogo⁽⁹⁾. Los pacientes con antecedentes familiares de retinoblastoma han de ser derivados, a su vez, para seguimiento oftalmológico especializado.

Otra manifestación ocular de cáncer es el síndrome paraneoplásico opsoclon-mioclono, que se asocia a neuroblastoma en el 50% de los casos. Se caracteriza por movimientos oculares rápidos multidireccionales, involuntarios y caóticos persistentes durante el sueño, mioclonías, ataxia y alteraciones del comportamiento.

El tiempo hasta el diagnóstico en cáncer infantil

La disminución del tiempo hasta el diagnóstico tiene implicaciones pronósticas en algunos tumores infantiles.

El tiempo hasta el diagnóstico (TD), aquel transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico del cáncer, ha sido objeto de varias revisiones en los últimos años (Algoritmo 1). Dang-Tan y cols.⁽¹⁸⁾ agruparon los factores que influyen en el TD como dependientes de los padres y/o del paciente, de la propia enfermedad y del tipo del sistema sanitario. Revisiones posteriores destacan la edad del paciente (a más edad, mayor TD), el tipo de tumor (tumores óseos, del SNC, germinales y el retinoblastoma tienen un TD más prolongado en comparación con leucemias y tumores renales)⁽¹⁹⁾, así

como la propia biología tumoral⁽²⁰⁾ como los factores más involucrados. La relación del TD con la supervivencia es variable. En algunos tumores como el retinoblastoma, un TD corto mejora la supervivencia. Sin embargo, para el meduloblastoma y el sarcoma de Ewing, un TD corto se asocia a menor supervivencia (tumores de alto grado) y un TD prolongado a mayor supervivencia a los 5 años⁽²⁰⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria comparte la responsabilidad de disminuir el TD, identificando a aquellos pacientes sospechosos de cáncer y realizando una derivación precoz desde Atención Primaria a especializada. Esta disminución del TD puede tener un papel pronóstico para algunos tumores y, además, contribuye a la disminución de la ansiedad y el estrés vividos por los pacientes y sus familias durante el difícil período previo al diagnóstico de un cáncer infantil⁽³⁾.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- Peris Bonet R, et al. Cáncer infantil de España. Estadísticas 1980-2013. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2014 (Edición preliminar, CD-Rom).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico. [sede Web] [acceso 26 de febrero de 2016.]. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico.aspx>.
- ** Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet*. 2001; 357: 670-4.
- Dommett RM, Redaniel T, Stevens MCG, et al. Risk of childhood cancer with symptoms in primary care: a population-based case-control study. *Br J Gen Pract*. 2013; 63: e22-9.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 685-95.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 87-93.
7. Ansell P, Johnston T, Simpson J, et al. Brain Tumor Signs and Symptoms: Analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics*. 2010; 125: 112-9.
- 8.*** Wilne S, Koller K, Collier J, et al. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 534-39.
- 9.** NICE. Suspected cancer: recognition and referral. Jun 2015. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng12.
- 10.*** Walker D, Wilne S, Grundy R, et al. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children "HeadSmart: Be Brain Tumour Aware". *Neuro Oncol*. 2016; 18: 445-54.
11. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 1447-52.
12. Yaris N, Cakir M, Sozen E, et al. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45: 544-9.
13. Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate? *Clin Pediatr*. 2004; 43: 25-33.
- 14.** Saraswatula A, McShane D, Tideswell D, et al. Mediastinal masses masquerading as common respiratory conditions of childhood: a case series. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1395-9.
- 15.** Brix N, Rosthøj S, Herlin T, Hasle H. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 821-5.
16. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: e840-4.
17. Sen ES, Moppett JP, Ramanan AV. Are you missing leukaemia? *Arch Dis Child*. 2015; 100: 811-2.
18. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer*. 2007; 110: 701-13.
- 19.** Lethaby CD, Picton S, Kinsey SE, et al. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 349-55.
20. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol*. 2012; 13: e445-59.

Bibliografía recomendada

- Alonso Sánchez MA, et al, ed. Cáncer Hereditario. Madrid: Dispublic S.L.; 2006.

Libro muy completo, publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica para todo el que quiera saber más sobre el cáncer hereditario.

- Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and Symptoms of childhood cancer: A guide for early recognition. *Am Fam Physician*. 2013; 88: 185-92.

Artículo enfocado al diagnóstico precoz de cáncer infantil en Atención Primaria; pone el enfoque en aquellos signos de alarma que nos han de poner en alerta ante la posibilidad de procesos neoplásicos.

- Saraswatula A, McShane D, Tideswell D, et al. Mediastinal masses masquerading as common respiratory conditions of childhood: a case series. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1395-9.

Muy recomendable. Sugiere la necesidad de revisar el diagnóstico y plantear radiografía de tórax cuando los pacientes con clínica respiratoria no evolucionen de la forma esperada. Advierte, a su vez, de los peligros potenciales de los corticoides cuando se utilizan sin un diagnóstico definitivo.

- Wilne S, Koller K, Collier J, et al. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 534-9.

Imprescindible. Guía clínica para la sospecha y diagnóstico precoz de tumores del sistema nervioso central.

- Walker D, Wilne S, Grundy R, et al. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children "HeadSmart: Be Brain Tumour Aware". *Neuro Oncol*. 2016; 18: 445-54.

Muy interesante. Estrategia lanzada en el año 2011 en el Reino Unido dirigida a profesionales sanitarios y al público en general, con el objetivo de disminuir el intervalo de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de tumor del SNC en pacientes pediátricos.

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins Health; 2011.

Tratado de Oncología Pediátrica, donde se establecen las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades hematológicas infantiles.

Caso clínico

Paciente de 7 años que presenta cefalea frontal, vespertina de 3 días de evolución, así como pérdida progresiva de visión del ojo izquierdo desde hace 2 semanas.

Antecedentes personales: embarazo de curso normal. Parto eutócico. Período neonatal normal. Desarrollo psicomotor normal. Vacunación adecuada para la edad.

Antecedentes familiares: madre: 32 años, sana. GAV: 1/0/1. Padre: 38 años, sano.

Exploración física: FC: 90 lpm, FR: 18 rpm, TA: 100/60 mmHg. Sat: 97%. Talla: 122 cm (p50). Peso: 24 kg (p50). Buen estado general. Bien hidratado y perfundido. No exantemas ni Petequias. No adenopatías significativas. ACP: normal. Abdomen: blando y depresible, no doloroso, no masas ni megalias. Neurológico. Glasgow 15, pares craneales norma-

les. Tono, fuerza y sensibilidad: normales. Reflejos osteotendinosos: normales. Marcha normal. No disimetrías ni disidiadococinesia. Exploración oftalmológica: ojo izquierdo con disminución de agudeza visual, signos de atrofia de papila, así como hemianopsia temporal izquierda.

Pruebas complementarias: hemograma, bioquímica y coagulación normales. Se realiza resonancia magnética cerebral observando: masa heterogénea en línea media, supraselar, multiquistica, de 40 x 36 x 39 mm (Fig. 6), con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste (Fig. 7). Sistema ventricular normal sin signos de hidrocefalia.

Juicio clínico: craneofaringioma (patrón adamantinomatoso).

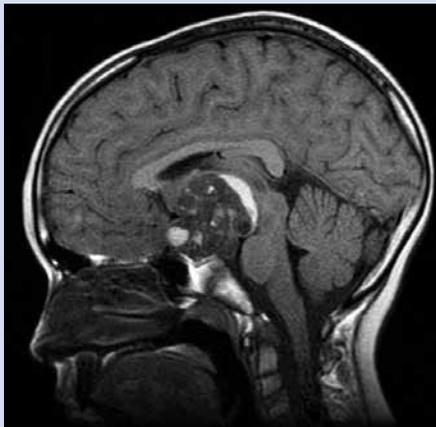


Figura 6. Masa heterogénea en línea media, supraselar, multiquistica, de 40 x 36 x 39 mm.

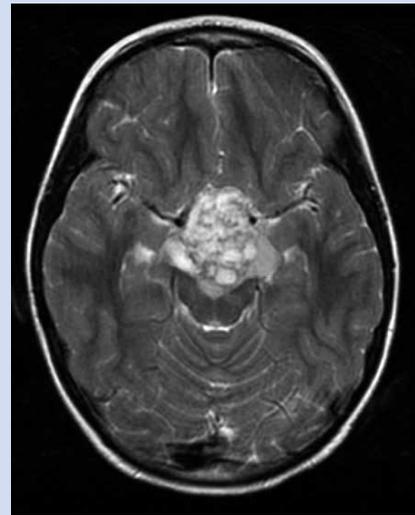
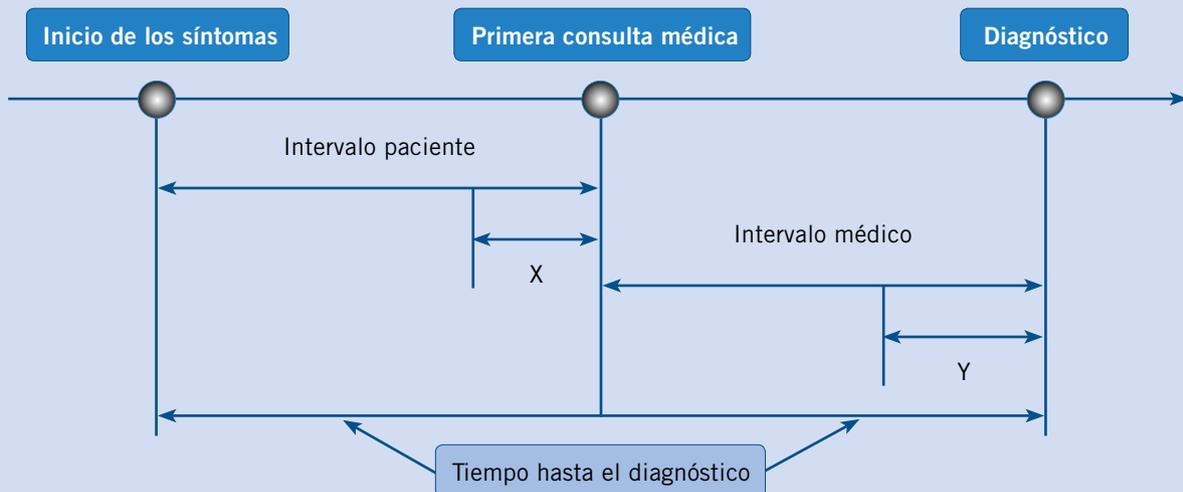


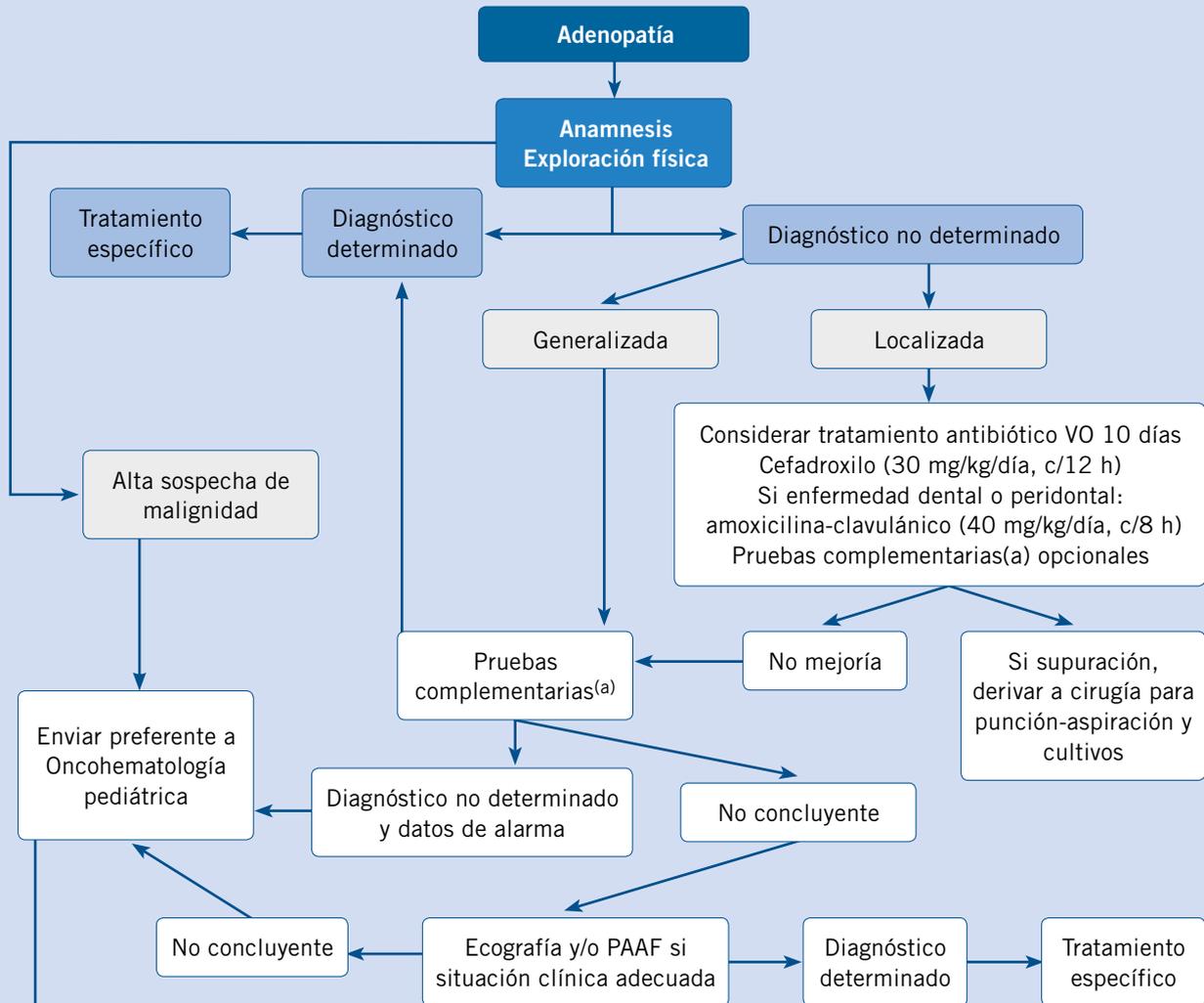
Figura 7. Masa en línea media con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste.

Algoritmo 1. El tiempo hasta el diagnóstico en el cáncer infantil



X: tiempo de retraso del paciente en realizar su primera consulta médica. Y: tiempo de retraso del profesional hasta llegar al diagnóstico. Modificado de Lethaby y cols.⁽¹⁹⁾.

Algoritmo 2. Manejo del paciente pediátrico con adenopatías en Atención Primaria



INDICACIONES DE BIOPSIA

De forma precoz:

- Tamaño mayor de 3 cm (1 cm en neonatos)
- Consistencia dura parecida a la goma
- Adhesión a piel o planos profundos
- Localización supraclavicular o cervical inferior
- Radiografía de tórax anormal (adenopatías hiliares o mediastínicas)
- Citopenias no explicadas por causas infecciosas
- Presencia de signos o síntomas sistémicos
 - Fiebre persistente más de una semana
 - Pérdida de peso > 10%
 - Sudoración nocturna
 - Artralgias
 - Hepato-esplenomegalia

De forma diferida:

- Aumento de tamaño después de 2 semanas
- No disminuye de tamaño después de 4-6 semanas
- No vuelve al tamaño basal después de 8-12 semanas
- No disminuye de tamaño a pesar de tratamiento antibiótico

(a) Pruebas complementarias orientadas según los datos de la anamnesis y la exploración física: hemograma completo con frotis de sangre periférica, VSG, PCR, LDH, transaminasas, serología (VEB, CMV, Bartonella henselae, otras según sospecha clínica), radiografía de tórax, mantoux y ecografía cervical.

Abreviaturas: VO: vía oral. VEB: virus de Epstein Barr. CMV: citomegalovirus. VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. LDH: lactato deshidrogenasa. PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

Modificado de Nield y cols.⁽¹³⁾.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Diagnóstico precoz de cáncer en Atención Primaria

9. El cáncer infantil:

- Es, por su gran incidencia, un diagnóstico común en la consulta de Atención Primaria.
- En la mayoría de los casos, se presenta con signos y síntomas de alarma específicos.
- Es una causa de muerte poco común en la población infantil.
- Algunas cromosomopatías están asociadas a mayor riesgo de padecer tumores.
- El tumor sólido más frecuente en la infancia es el neuroblastoma.

10. Respecto al DIAGNÓSTICO precoz del cáncer infantil:

- Es importante para aumentar la supervivencia, porque permite actuar con mayor rapidez y, por lo tanto, utilizar terapias más agresivas.
- A mayor edad del paciente, consultará más rápido al pediatra ante un síntoma de alarma.
- En algunos tumores, como el retinoblastoma, se ha demostrado su importancia de cara a mejorar el pronóstico, pues permite detectar la enfermedad en estadios más precoces.
- El pediatra de Atención Primaria, en ningún caso, va a estar implicado en el diagnóstico precoz de un cáncer infantil.
- Todas son correctas.

11. ¿CUÁL de los siguientes síntomas nos debe hacer pensar que un paciente presenta una masa medias-tínica?

- Estridor sin signos de infección.
- Edema facial y cervical.
- Tos persistente.
- Dolor torácico.
- Todas son correctas.

12. Niño de 12 años con dolor abdominal acompañado de pérdida de peso, astenia y fiebre mantenida en la última semana. A la exploración, se objetiva masa en flanco derecho y, en la ecografía, se confirma la presencia de invaginación intestinal. Entre las siguientes opciones, ¿CUÁL sospecharía en primer lugar?

- Tumor de Wilms.
- Neuroblastoma.
- Malformación urológica.
- Linfoma no Hodgkin.
- Todas son correctas.

13. Acude a nuestra consulta un niño de 13 años con dolor localizado en rodilla derecha de 2 meses de evolución, que cede parcialmente con analgésicos, pero no desaparece del todo. El niño juega al fútbol habitualmente, no recuerda si se dio un golpe en esa zona. Últimamente, el dolor le impide jugar, incluso tiene cierta limitación de la movilidad articular, se encuentra muy cansado y algunos días ha tenido fiebre. En la exploración, presenta limitación de la movilidad articular con leve inflamación de la zona, resto

sin alteraciones. Ante este paciente, nuestra ACTITUD será:

- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos durante 1 semana con reposo y revisión en 15 días.
- Tranquilizar, seguro que es una sobrecarga muscular por su actividad deportiva.
- Derivación al traumatólogo para valoración especializada, dado el tiempo de evolución prolongado.
- Solicitar radiografías anteroposterior y lateral de la zona, así como analítica con hemograma, frotis de sangre periférica, reactantes de fase aguda y bioquímica con LDH y fosfatasa alcalina en un plazo de 48 horas.
- Derivación a reumatología para valoración especializada de las molestias articulares.

Caso clínico

14. Ante el paciente descrito, en la exploración física NO hemos de olvidar:

- El peso y la talla.
- La exploración neurológica completa.
- La exploración oftalmológica en donde se evalúe: la respuesta pupilar, la agudeza visual, la motilidad ocular, el fondo de ojo y el campo visual.
- El desarrollo puberal.
- a, b, c y d.

15. El pediatra de Atención Primaria es el profesional que primero valora a esta paciente. Con los datos de la anamnesis y la exploración, ¿CUÁL le parece la opción más adecuada?
- Derivar al oftalmólogo.
 - Citar la próxima semana en consulta, para vigilar la evolución del cuadro clínico.
 - Solicitar analítica completa.
 - Derivar a al paciente a consulta especializada en un plazo máximo de 48 horas, ante la sospecha de tumor intracraneal.
 - Derivar al neuropediatra.
16. En un paciente con sospecha de tumor del sistema nervioso central y signos de hipertensión intracraneal, ¿qué EXPLORACIÓN estaría indicada en primer lugar?
- TAC craneal urgente.
 - Ecografía abdominal.
 - Hemograma, bioquímica y coagulación.
 - Radiografía de tórax.
 - Resonancia magnética cerebral diferida.

Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda



A. Lassaletta Atienza

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. Aunque la etiología se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales. Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la ocupación de la médula ósea por las células leucémicas (anemia, trombopenia y neutropenia). El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes. En la actualidad, la tasa de curación global de las LLA se aproxima al 90% de los pacientes en los países desarrollados.

Abstract

Acute leukemia is the most common type of cancer in children. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 80% of the total number of cases of acute leukemia among children. The etiology of acute leukemia is unknown, but many predisposing genetic, environmental, and viral factors have been implicated. The clinical manifestations of leukemia are a direct result of the marrow invasion and resultant cytopenias (anemia, thrombocytopenia, and leukopenia). The diagnosis of acute leukemia requires the presence of 25% or more blasts in the bone marrow. Treatment lasts for a minimum of two years. The outcome for children with ALL has improved dramatically with current therapy resulting in an event free survival exceeding 80-90% for most patients in high-income countries.

Palabras clave: Leucemia aguda linfoblástica; Pediatría; Tratamiento; Diagnóstico.

Key words: *Acute lymphoblastic leukemia; Children; Treatment; Diagnosis.*

Pediatr Integral 2016; XX (6): 380–389

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25% y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA⁽¹⁾. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales,

una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento⁽²⁾. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recaída. Uno de los temas que más preocupan en la actualidad es la calidad de vida de los supervivientes a largo plazo, incluyendo la toxicidad de

los tratamientos. El conocimiento cada vez más importante de la biología de la LLA y la utilización, tanto de dianas moleculares como de la inmunoterapia, hacen que nos podamos plantear un futuro muy prometedor en esta enfermedad⁽³⁾.

La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque no es tan frecuente como la LLA (tan solo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 20-30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. Esto es debido a la peor respuesta al

Tabla I. Diferencias principales entre las LLA y las LMA

	LMA	LLA
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas constitucionales más marcados (fiebre, anorexia...) - Sangrado mucosa oral, epistaxis, púrpura, petequias - Adenopatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre frecuente - Hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular - Petequias, púrpura - Dolores óseos
Morfología de los blastos en el subtipo más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes - Núcleo irregular - Cromatina irregular - Citoplasma abundante con gránulos y bastones de Auer 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeños - Núcleo grande - Cromatina homogénea - Citoplasma escaso
Histoquímica	<ul style="list-style-type: none"> - Mieloperoxidasa - Sudán negro - Esterasa inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido periódico de Schiff - Fosfatasa ácida (células T)
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"> - CD13, CD14, CD33 	<ul style="list-style-type: none"> - Cel. B: CD10, CD19, CD22, TdT - Cel. T: CD3, CD7, CD5, CD2, TdT
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia intensiva - TPH en 1ª remisión completa (si alto riesgo) - Corta duración (<9 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia menos intensa - TPH solo para recaídas y pacientes de muy alto riesgo - Larga duración (2-3 años)
Pronóstico (supervivencia libre de enfermedad)	<ul style="list-style-type: none"> - Aprox. 60-70% 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo standard: 90-95% - Alto riesgo: 75% - Lactantes aprox. 50%

TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. También, en los últimos años, se está avanzando mucho en la curación de estos pacientes. Los resultados de los últimos protocolos europeos y americanos se sitúan ya en una supervivencia a los 5 años del 60-70%. Un subtipo de LMA, caracterizada por su buen pronóstico, es la LMA promielocítica (M₃). En esta leucemia, que comprende el 5-10% de las LMA, se añade al tratamiento quimioterápico el ácido transretinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico. El ATRA disminuye notablemente el riesgo de complicaciones hemorrági-

cas (muy típicas de la leucemia promielocítica) y favorece la maduración de las células leucémicas, mejorando el pronóstico de la enfermedad⁽⁴⁾. En la tabla I, se describen las diferencias entre las LLA y las LMA.

Leucemia linfoblástica aguda

Epidemiología

La leucemia aguda linfoblástica es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil.

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto

al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad: mientras que en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales "leucemógenos" en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca⁽¹⁾.

Fisiopatología

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfóide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.

En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil.

Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas⁽⁵⁾. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas traslocaciones cromosómicas (Tabla II); 2) la frecuen-

Tabla II. Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA			
Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginas

cia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LA y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LA (síndrome de Down⁽⁶⁾, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, etc.).

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Se cree que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas realizadas durante su vida. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.)

incrementan o no el riesgo de leucemia. De momento, los estudios realizados no han encontrado una clara asociación. La exposición a diferentes productos químicos, como el benceno, se ha asociado a LMA en el adulto. También, la quimioterapia utilizada para el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno (p. ej., los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II). En el estudio de la LLA en el menor de un año con reordenamiento del gen MLL, se ha observado que esta alteración genética aparece con alta frecuencia en aquellas leucemias agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. A partir de esta observación, se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta, medicamentos o

en el ambiente que inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante, aunque este hecho aún no se ha demostrado totalmente^(7,8).

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación⁽¹⁾.

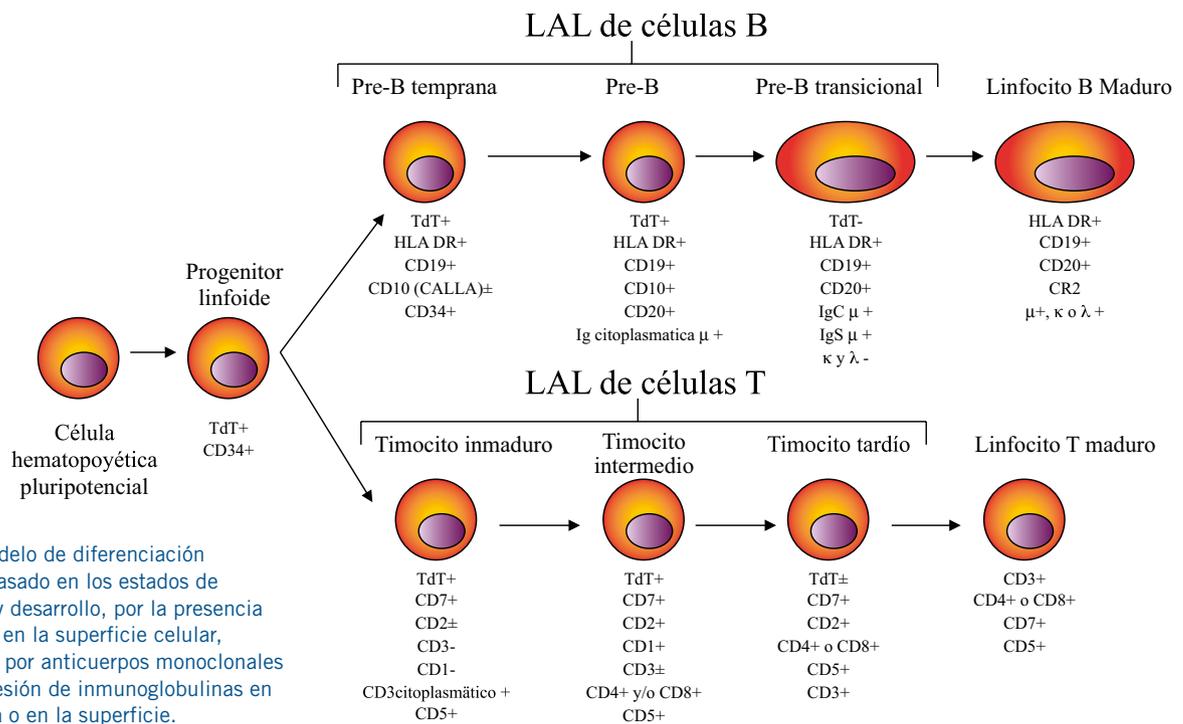


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

Clasificación

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas.

Morfológica

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que tiene una aceptación universal, pero que, en la actualidad, ya casi no se utiliza. Se clasifican en: L1, L2 y L3⁽⁹⁾.

Inmunobiológica

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos (Fig. 1). Esta clasificación es la

más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento.

Citogenética

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y, por ello, son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes (Tabla II).

Clínica

Los síntomas iniciales al diagnóstico suelen ser la consecuencia de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea: anemia, trombopenia, leucopenia, dolores óseos, etc.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). En la tabla III, se describen los síntomas y los datos analíticos más frecuentes en pacientes con LLA. Raras veces, las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea, incluyendo una biopsia de médula ósea en las pruebas a realizar. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea (MO), estos pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso artralgias, que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares)⁽⁹⁾.

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica (Fig. 2) y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico⁽¹⁰⁾. En las figuras 3 y 4, se pueden observar otras manifestaciones clínicas de las LLA.

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.

Tabla III. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico de las LLA

Características clínicas y de laboratorio	% de los pacientes
Síntomas y hallazgos en la exploración	
Fiebre	61
Sangrado (púrpura, petequias...)	48
Dolor óseo	23
Adenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
Hallazgos de laboratorio	
<i>Recuento de leucocitos (mm³)</i>	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	
<7,0	43
7,1-10,9	45
>11	12
<i>Recuento plaquetas (mm³)</i>	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
<i>Morfología linfoblastos</i>	
L1	84
L2	15
L3	1



Figura 2. Rx de tórax de una niña de 2 años con una LLA y masa mediastínica al diagnóstico.

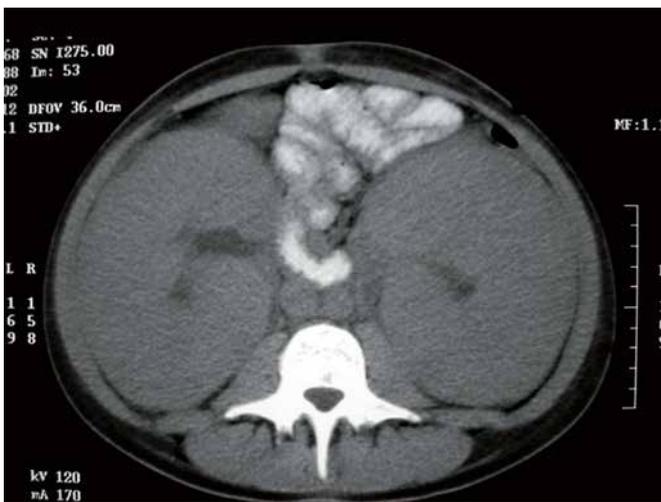


Figura 3. Niña de 14 años con LLA de estirpe T e infiltración renal masiva al diagnóstico.



Figura 4. Lactante de 2 meses con infiltración cutánea al diagnóstico de una LLA. Se aprecia tumoración de partes blandas por infiltración leucémica.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presen-

cia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc. Se debe palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos.

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero

que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él, nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. No deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO (solo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente). La presencia de, al menos, un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotoxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, leishmaniasis, síndrome hipereosinofílico, etc. También, otros

tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total es de dos años.

En 1948, el pediatra americano Sydney Farber publicó sus primeros estudios en los que demostró que la aminopterina (análogo del ácido fólico) podía inducir remisiones en pacientes con LLA^(11,12). En la actualidad, más del 85% de los niños con LLA se curan de su enfermedad en los países más desarrollados⁽¹³⁾.

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, vamos a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y vamos a tratar de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

Factores pronósticos

Actualmente, el factor pronóstico más importante de las LLA es la respuesta precoz al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR). La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. Factores pronósticos históricamente importantísimos, como la edad y el número de leucocitos al diagnóstico, con los nuevos tratamientos basados en el seguimiento por EMR, están empezando a ser cuestionados. Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas como la t(9:22) o la t(4:11) presentaban

muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín kinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t(9:22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión⁽¹⁴⁾. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida⁽¹⁵⁾.

Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- **Bajo riesgo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.
- **Riesgo estándar:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.
- **Lactantes:** la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años⁽¹⁶⁾. Los resultados del subsiguiente protocolo internacional, el INTERFANT 06 se publicaran próximamente. El tras-

plante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis $>300 \times 10^9/L$ al diagnóstico).

Tratamiento

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de los pacientes pediátricos y adolescentes con LLA se realicen en centros especializados de hemato-oncología infantil. Como hemos explicado, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.

Inducción

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%⁽⁸⁾. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparra-

ginasa se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA-T. Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín kinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción, e incluso, en protocolos más recientes, se inicia en el momento en el que se conoce que el paciente presenta una LLA Phi positiva.

Intensificación (consolidación)

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

Mantenimiento

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos enfermedad mínima residual. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen, al menos, durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal.

Tratamiento del SNC

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal. Hasta no hace muchos años, se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA. Actualmente, la mayoría de los protocolos la omiten, no solo por la toxicidad tardía que presenta (segundos tumores y desarrollo neurocognitivo), sino porque se ha demostrado que se pueden obtener los mismos resultados sin la administración de radioterapia craneoespinal en estos pacientes, incluso presentando infiltración del SNC al diagnóstico⁽¹⁷⁾.

Trasplante hematopoyético

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA en el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátrica (SEHOP-PETHEMA LLA 2013) son las siguientes:

1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. EMR >1% tras la Inducción A (día +33) y EMR >0,1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al Bloque AR-1.
3. En t(4;11) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
4. En hipodiploidía (<44 cromosomas) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
5. En LLA-T con mala respuesta a prednisona y con EMR >0,1% en el día +78 (previo al Bloque AR-1).

6. En pacientes de alto riesgo, si la EMR es persistentemente positiva >0,01% (tras tercer bloque AR-3).

A estos criterios, habría que incluir: a los pacientes menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis (>300 x 10⁹/L); y pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) y recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico.

Nuevos tratamientos: inmunoterapia basada en terapia celular

Probablemente, el mayor avance en el tratamiento de la LLA que se está produciendo en la actualidad sea los CAR *T-cells* (*chimeric antigen receptor-modified T-cells*), con especificidad para CD19. Los CAR *T-cells* son linfocitos T del paciente a los que, tras realizar una aféresis del paciente, se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T. Además, tienen un dominio co-estimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio co-estimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise. Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Philadelphia⁽¹⁸⁾ confirman unos resultados muy esperanzadores con un total de 27 remisiones completas en 30 pacientes que habían sido previamente tratados de forma intensa. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, el 68% de los pacientes continuaba en remisión. El tratamiento presenta bastante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, pero administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) se ha reducido de forma importante. Dados estos resultados, se están preparando, en la actualidad, ensayos multicéntricos con este tratamiento⁽¹⁹⁾.

LLA en países en vías de desarrollo

No hay que olvidar que la mayoría de los niños diagnosticados en el mundo de LLA, están en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. En estos países, la tasa de curación se sitúa

muy por debajo de las cifras conseguidas en los países desarrollados. Programas de cooperación y hermanamiento, tanto de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOF) como de otras instituciones, como el Hospital de Saint Jude, están facilitando la mejora de los tratamientos y el aumento de la supervivencia en estos países⁽²⁰⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria: problemas que puede presentar un paciente con leucemia aguda durante el tratamiento

- 1. Fiebre:** todo paciente con leucemia aguda que presente fiebre durante el tratamiento debe ser evaluado en un centro hospitalario. Hay que recordar que estamos tratando con pacientes inmunocomprometidos. Lo primero que haremos es evaluar el estado general del paciente por si precisara medidas urgentes. Lo segundo será comprobar si el paciente está neutropénico o si precisa hemoderivados. Siempre extraeremos hemocultivos. Hay que tener presente que estos pacientes son portadores de catéteres venosos centrales que pueden ser el foco de la fiebre. Si existe neutropenia febril, se suspenderá el tratamiento quimioterápico y se iniciará tratamiento empírico intravenoso con antibioterapia de amplio espectro.
- 2. Toxicidad del tratamiento:** la quimioterapia y la radioterapia (si esta se utiliza) presentan numerosos efectos adversos. También, podemos encontrarnos efectos secundarios producidos por: antibióticos, antieméticos, antihistamínicos, etc. Los pacientes suelen presentar mielosupresión de grado variable que puede requerir hemoderivados. La mucositis es frecuente tras el tratamiento con metotrexato. La alopecia (que presenta casi el 100% de los enfermos) es reversible. Las antraciclina pueden producir cardiomiopatía. Los corticoides (que se utilizan durante periodos prolongados) producen obesidad, disminución de la mineralización, etc.

Además, se han visto asociados a un mayor índice de necrosis óseas, sobre todo en los adolescentes.

- 3. Enfermedad:** todo paciente con leucemia aguda debe recibir un seguimiento estrecho de su enfermedad. Se deben explorar físicamente (incluyendo la palpación de los testículos en los varones) y anatómicamente con frecuencia. Siempre que se sospeche una recaída, se realizará una evaluación de la médula ósea y del líquido cefalorraquídeo (ya que existen recaídas en SNC aisladas).

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.***** Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo A, Poplack D. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Philadelphia; 6th edition. 2011; 19: 518-65.
- 2.**** Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8: 57-70.
- 3.***** Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1541-52.
- 4.*** Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, et al. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int.* 2016; 58: 71-80.
- 5.*** Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer.* 2015; 121: 3577-90.
- 6.*** Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014; 123: 70-7.
- 7.*** Jung R, Jacobs U, Krumbholz M, et al. Bimodal distribution of genomic MLL breakpoints in infant acute lymphoblastic leukemia treatment. *Leukemia.* 2010; 24: 903-7.
- 8.*** Matloub Y, Stork L, Asselin B, et al. Outcome of Children with Standard-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia-Comparison among Different Treatment Strategies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63: 255-61.
- 9.**** Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA,

Cairo MS. *Pediatric Hematology/Oncology Secrets.* Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-14.

- 10.**** Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3616-22.
- 11.***** Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013; 50: 185-96.
- 12.***** Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). *Haematologica (ed. esp.).* 1998; 83 (Supl. 1).
- 13.**** Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2014; 28: 2336-43.
- 14.*** Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia.* 2014; 28: 1467-71.
- 15.**** Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1371-81.
- 16.**** Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (INTERFANT 99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007; 370: 240-50.
- 17.*** Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 919-26.
- 18.**** Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125: 4017-23.
- 19.**** Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 12-8.
- 20.**** Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2938-48.

Bibliografía recomendada

- Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo MS. *Pediatric Hematology/Oncology*

cology Secrets. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-114.

Este libro, que pertenece a la serie "Secrets in..." hace una descripción breve y concisa sobre las preguntas más frecuentes que se hacen los estudiantes y residentes de los temas más básicos de la oncología pediátrica.

- Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo A, Poplack D. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Philadelphia; 6th edition: 2011. Capítulo 19. P. 518-65.

El Pizzo, el Harrison de la Oncología Pediá-

trica, en la última edición, realiza una revisión y actualización de todo el conocimiento sobre la leucemia aguda linfoblástica.

- Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). Haematologica (ed. esp.). 1998; 83 (Supl. 1).

El Dr. Ortega, quizá la persona con mayor experiencia en LLA en nuestro país, relata la historia de la LLA en España desde finales de los años sesenta.

- Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2014; 28: 2336-43.

Artículo donde el autor CH Pui (probablemente el mayor experto mundial en LLA) repasa todos los aspectos de la Leucemia Linfoblástica Aguda en la edad pediátrica.

- Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. Lancet. 2007; 370: 240-50.

Publicación del protocolo para lactantes menores de un año con LLA. En él, se revisan las características de la LLA en esta edad y los resultados con el protocolo Interfant-99.

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 4 años que acude a su pediatra por presentar dolores en el codo y hombro izquierdos de una semana de evolución. Al no evidenciar en la exploración física hallazgo alguno, el pediatra le receta ibuprofeno oral. La paciente continúa con los dolores y, además, añade dolor en rodilla derecha. De nuevo, acude a su pediatra, que le realiza radiografías de miembro superior izquierdo y miembro inferior derecho que son normales, por lo que continúa con ibuprofeno oral. A la semana, la paciente acude a urgencias por persistencia de los dolores articulares y fiebre de 3 días de evolución (máximo 38,3°C).

Antecedentes personales

Embarazo controlado, ecografías normales. Parto eutócico. Semana 40 + 2. Apgar: 9/9. PRN: 3.210 g. No ingresos ni cirugía previas. Vacunación según calendario. No alergias conocidas. No otros antecedentes de interés.

Antecedentes familiares

Padre: 37 años sano. Madre: 38 años sana. No antecedentes de cáncer en familiares de primer grado.

Exploración física

F.C.: 125 l.p.m. Temp.: 38,3°C. T.A.: 110/58 mmHg. SatO₂: 99% sin oxígeno suplementario. Buen estado general. Normohidratada, coloreada y bien perfundida. No petequias. Auscultación cardíaca rítmica, no soplos. Auscultación pulmonar con buena ventilación bilateral. Abdomen blando y depresible, hepatomegalia de 2 cm. No adenopatías palpables. Dolor a la movilización del codo y hombro izquierdo y rodilla derecha. No signos inflamatorios externos.

Pruebas complementarias

- Analítica: Hb 9,3 g/dl. Leucocitos: 3,4 x 10⁹/L (70% blastos). Plaquetas: 78 x 10⁹/L. Coagulación normal. Bioquímica: ácido úrico 4,3 mg/dl; LDH: 600 UI/L; resto normal.
- Aspirado de médula ósea: Médula ósea compatible con leucemia aguda linfoblástica pre-B. El estudio de biología molecular revela la existencia de la traslocación t(12;21).
- LCR: negativo para células malignas.

Juicio clínico

Leucemia aguda linfoblástica pre-B con t(12;21) positiva.

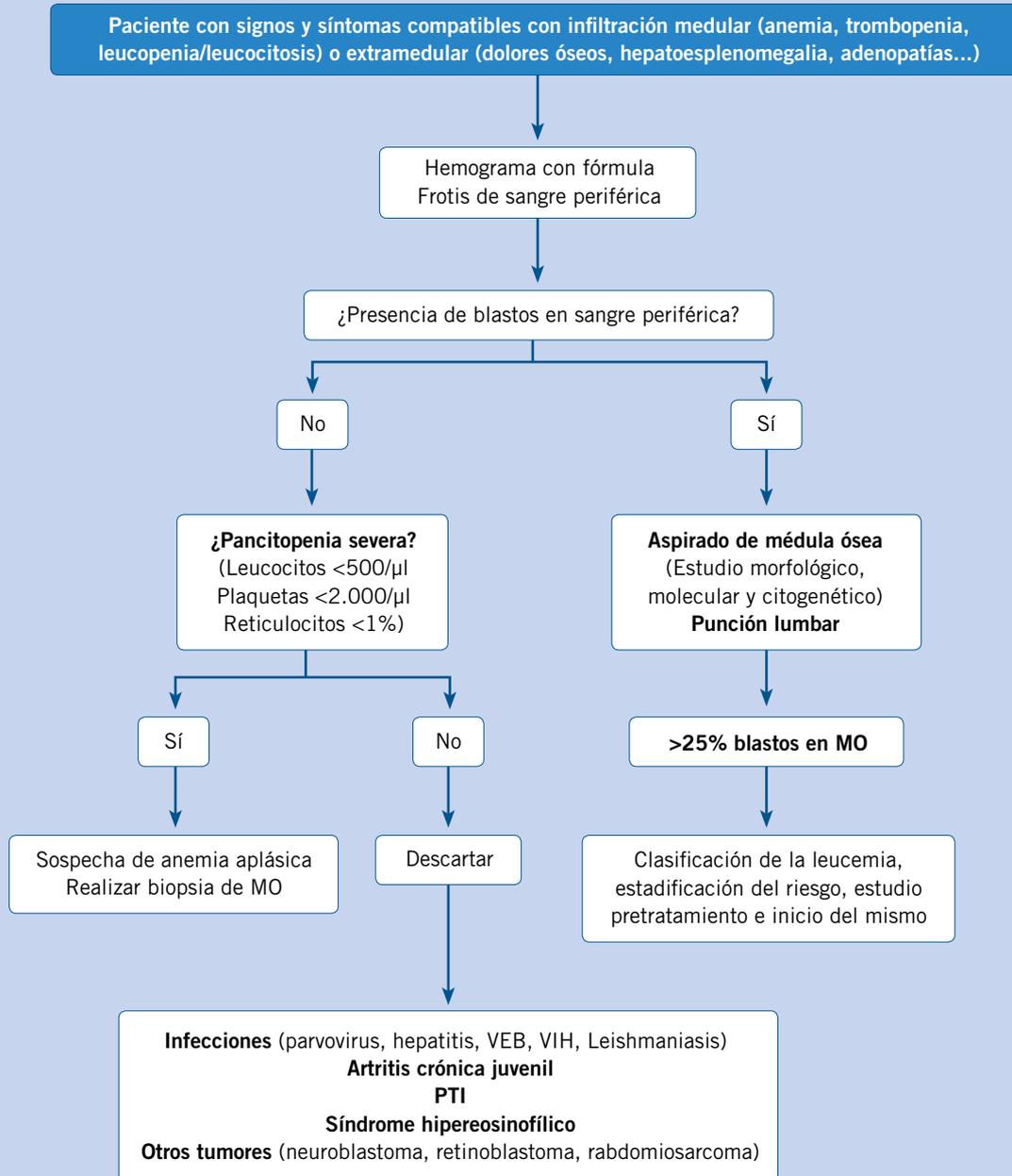


Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo



MO: médula ósea; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

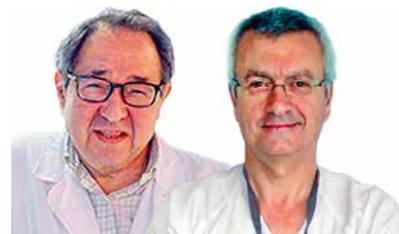
Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda

17. ¿CUÁL de las siguientes enfermedades incluiría en el diagnóstico diferencial de un paciente con sospecha de LLA?
- Artritis crónica juvenil.
 - Anemia aplásica.
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Mononucleosis infecciosa.
 - Incluiría todas las anteriores.
18. ¿CUÁL es la técnica de elección para el diagnóstico de las leucemias agudas?
- El aspirado de médula ósea.
 - El hemograma con extensión periférica.
 - La biopsia de médula ósea.
 - La radiografía de tórax.
 - La resonancia nuclear magnética del fémur.
19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones cree usted que es FALSA?
- La LLA es la enfermedad maligna más frecuente en la edad pediátrica.
 - Todavía no se conoce la causa de la mayoría de las LLA.
 - La mayor tasa de curaciones en los últimos años se debe a la utilización de tratamientos dirigidos a los distintos grupos de riesgo.
 - Todas las leucemias agudas se tratan de la misma forma.
 - Las LLA son más frecuentes que las leucemias mieloblásticas agudas.
20. ¿CUÁNTO dura como mínimo el tratamiento de una LLA?
- 2 años.
 - 2 semanas.
 - 2 meses.
 - 2 días.
 - 6 años.
21. ¿QUÉ fármaco se utiliza junto a la quimioterapia en las LLA Philadelphia positivas t(9;22)?
- Imatinib.
 - Robatumumab.
 - Ácido trans-retinoico (ATRA).
 - Bortezomib.
 - Ácido cis-retinoico.
22. ¿QUÉ diagnóstico diferencial incluiría en el hallazgo de los dolores osteoarticulares acompañados con fiebre en esta paciente?
- Leucemia linfoblástica aguda.
 - Artritis crónica juvenil.
 - Osteomielitis multifocal.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Todas las anteriores.
23. ¿QUÉ tipo de leucemia sospecharía como primera opción en esta paciente de 4 años?
- Leucemia aguda mieloblástica.
 - Leucemia mieloide crónica.
 - Leucemia aguda linfoblástica de estirpe celular B.
 - Leucemia aguda linfoblástica de estirpe celular T.
 - Leucemia linfática crónica.
24. En relación a la leucemia linfoblástica aguda de nuestra paciente, indique la respuesta FALSA:
- La t(12;21) aparece en el 25% de las LLA pre-B y confiere buen pronóstico.
 - El número de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico.
 - El tratamiento de este tipo de LLA tiene una duración mínima de 2 años.
 - La mayoría de los pacientes con este tipo de leucemias precisan de un trasplante de progenitores hematopoyéticos para su curación.
 - La tasa de curación de estos pacientes es mayor del 80%.

Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez

Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona



Resumen

Los linfomas son la tercera neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, por detrás únicamente de las leucemias y de los tumores del sistema nervioso central. En el año 2014, se comunicaron al Registro Español de Tumores Infantiles, 128 nuevos casos de linfomas. A diferencia de lo que ocurre en la edad adulta, donde la mayoría de los linfomas son de histología nodular, indolentes y de fenotipo B, los linfomas pediátricos son predominantemente difusos, de alto grado de malignidad y con una distribución casi equivalente entre los fenotipos B y T. Cabe distinguir, separadamente, el linfoma de Hodgkin (LH) del resto de linfomas no Hodgkin (LNH), la mayoría de los cuales pertenece, en la población infantil, a uno de los cuatro grupos siguientes: linfoma de Burkitt (LB), linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma linfoblástico (LL) y linfoma anaplásico de células grandes (LACG). Los avances en la clasificación de los linfomas –que pasó de ser una clasificación puramente morfológica a la utilización de la inmunohistoquímica y, actualmente, empieza a utilizarse la biología molecular– han contribuido a la gran mejoría en el pronóstico de este grupo de enfermedades, que han pasado de ser invariablemente mortales a presentar globalmente supervivencias por encima del 80%.

Abstract

Lymphomas are the third most common neoplasia in children after leukaemia and central nervous system tumours. The Registro Español de Tumores Infantiles registered 128 new cases of lymphoma during the year 2014. In contrast with what happens in the adult, where most lymphomas are of nodular histology, indolent and of B phenotype, childhood lymphomas are mainly diffuse, of high grade of malignancy and with an equal distribution between B and T phenotypes. Hodgkin's lymphoma can be separately distinguished from the rest of non-Hodgkin's lymphomas which, during childhood, can be distributed among the following four clinical entities: Burkitt's Lymphoma, Diffuse Large B-cell Lymphoma, Lymphoblastic Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma. Progress in the classification of lymphomas –that has evolved from a purely morphologic system to the use of immunohistochemical and currently molecular biology tools– has contributed to the improvement in the prognosis of lymphomas that has changed from being a group of diseases with dismal prognosis to a highly curable one with mean survivals above 80%.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin; Linfoma no Hodgkin; Cáncer pediátrico.

Key words: Hodgkin's Lymphoma; Non-Hodgkin's Lymphoma; Cancer in childhood.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 390–400

Introducción

Los linfomas son el conjunto de enfermedades neoplásicas de los linfocitos. Se diferencian de las leucemias en que el proceso oncogénico ocurre en las fases extramedulares del desarrollo linfocitario. El origen de los diferentes linfomas dependerá de la estirpe y de la etapa en la que el linfocito inicie su proceso de malignización.

Los linfocitos son unas células únicas en el organismo, porque deben alterar su estructura genética para poder formar los receptores antigénicos específicos, T o B. Los linfocitos B, en la fase del desarrollo madurativo que ocurre en el centro germinal de los ganglios linfáticos y del timo, presentan, al entrar en con-

tacto con un antígeno, un fenómeno conocido como hipermutación somática, que consiste en una exacerbada mutagénesis en la región variable del gen de las inmunoglobulinas, cuyo objetivo es lograr la especificidad antigénica. En una fase posterior de su proceso madurativo, para poder sintetizar IgM, el linfocito B necesita realizar nuevos

reordenamientos en el gen de las inmunoglobulinas, conocidos como recombinación de cambio de clase (*class-switch recombination*). Todos estos procesos, necesarios para lograr una adecuada respuesta inmune adaptativa, conllevan un riesgo mayor de mutaciones equivocadas, alguna de ellas, al fin, potencialmente oncogénica⁽¹⁾.

Linfoma de Hodgkin

Introducción

El LH presenta dos picos de incidencia, siendo la neoplasia más frecuente entre los 15 y los 19 años de edad, y volviendo a aumentar su frecuencia en el anciano.

El LH representa el 7% de las neoplasias en la edad pediátrica y el 1% de la mortalidad debida a cáncer infantil. Es excepcional en el lactante y su incidencia va aumentando durante la infancia hasta ser la neoplasia más frecuente entre los 15 y los 19 años de edad. La incidencia del LH presenta variaciones según la región geográfica, el nivel socioeconómico y el estado inmunológico del paciente⁽²⁾. En los países desarrollados, se observan dos picos de incidencia, el primero en la adolescencia o al inicio de la edad adulta, y el segundo en ancianos; sin embargo, en los países en vías de desarrollo, el primer pico de incidencia se adelanta a la edad infantil. El 80% de los casos de LH en menores de 5 años de edad, se da en varones, a los 12 años de edad la proporción niño/niña se iguala y, a partir de los 15 años de edad, la proporción se invierte, el 80% de los casos se da en niñas⁽³⁾.

Patología

La Clasificación de 2008 de los Tumores de los Tejidos Linfoides y Hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁾ reconoce dos tipos de LH clínica y biológicamente distintos⁽⁵⁾: el LH clásico y el LH nodular, de predominio linfocítico (LHnPL) (Tabla I).

El LH se caracteriza histológicamente por la escasa presencia de células malignas en el tumor (<1%) y la abundancia de células reactivas no malignas acompañantes, como: linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histio-

Tabla I. Clasificación del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin clásico

(90-95% de los casos)

- Esclerosis nodular
 - 70-80% en adolescentes
 - 40-50% en menores de 10 años
- Celularidad Mixta
 - 10-15% en adolescentes
 - 30-35% en menores
- Depleción linfocítica (poco frecuente en pediatría)
- Rico en linfocitos (poco frecuente en pediatría)

Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

(5-10% de los casos)

citos y células plasmáticas. En el caso del LH clásico, las células malignas se denominan células de Hodgkin cuando son mononucleares, células de Reed-Sternberg cuando son multinucleares o, en conjunto, células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS). En el caso del LHnPL, se denominan células histiocíticas y linfocíticas (HL) o células en palomitas de maíz. Actualmente, la evidencia señala que la célula causante del LH es un linfocito B⁽⁶⁾.

La asociación del virus de Epstein Barr (VEB) con el LH se conoce desde hace tiempo, pero el papel que juega el virus en el desarrollo del tumor sigue sin comprenderse. El genoma del virus se encuentra en un 25-50% de las células de HRS. Normalmente, todas las células de un paciente están infectadas por la misma cepa del virus y, en caso de recaída, se aísla de nuevo la misma cepa de VEB que estaba presente al principio de la enfermedad. Las células infectadas expresan los antígenos del VEB según el patrón de infección latente tipo II; es decir, expresan la proteína latente de membrana (LMP) tipo 1 y 2A y el antígeno nuclear 1, pero no el antígeno nuclear 2, ni el antígeno del cápside, ni el antígeno precoz. El porcentaje de casos que expresan la LMP tipo 1 depende del subtipo histológico, desde casi el 100% de los casos de LH clásico subtipo depleción linfocítica asociado a infección por VIH, hasta una presencia casi nula en el LHnPL⁽⁷⁾.

Clínica

El LH se presenta clínicamente como una tumoración ganglionar no dolorosa en la región cervical, supraclavicular o mediastínica; en ocasiones, acompañada de síntomas sistémicos, como son: fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.

La forma de presentación clínica típica del LH sería la de una niña de 12 años de edad que desarrolla una adenopatía grande, no dolorosa en la región cervical, supraclavicular o axilar acompañada o no de síntomas sistémicos y de masa mediastínica⁽⁸⁾ (Fig. 1). Menos del 3% de las adenopatías en el LH son infradiaphragmáticas. La masa mediastínica está presente en el 75% de los casos, y en el 30% es “bulky” (masiva); es decir, con un volumen superior a los 200 mL. En estos casos,



Figura 1. Linfoma de Hodgkin estadio IIIA. Reconstrucción coronal de una 18F Glucosa PET/CT, realizada como estudio inicial en niña de 13 años de edad. Hiperseñal indicativa de actividad metabólica patológica en las regiones cervical y supraclavicular del lado derecho, mediastino, hilios pulmonares, hepático y esplénico y del propio bazo. Captación fisiológica cerebral, miocárdica y vesical. Foco captante en cara interna del brazo derecho atribuida a adenopatía de localización atípica. La biopsia de una adenopatía cervical mostró linfoma de Hodgkin clásico variante esclerodular. Se clasificó como estadio IIIA.

puede ir acompañada de: tos, disnea, estridor, disfagia y síndrome de vena cava superior. Los síntomas sistémicos tienen valor pronóstico e implican cambios en las decisiones terapéuticas. Se denominan síntomas B y son: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. El prurito y el dolor desencadenado por la ingesta de alcohol, aunque característicos, no se consideran síntomas B. No son excepcionales los fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia.

El LHNPL supone menos del 10% de los casos de LH, se presenta clínicamente, mayoritariamente en varones y con formas localizadas de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del LH abarca todas las causas de adenopatías, sean infecciosas, autoinmunes o malignas, y la velocidad del proceso diagnóstico debe adaptarse a las características clínicas de la adenopatía y de los signos y síntomas acompañantes.

El diagnóstico diferencial del LH comprende cualquier clase de adenopatía, sea maligna o de otra etiología. Las causas más frecuentes de infiltración maligna adenopática son los LNH, las leucemias y las metástasis de tumores sólidos. Las causas no neoplásicas de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos incluyen las enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico) o infecciosas (VEB, toxoplasma, micobacterias, *Bartonella*). La presencia de signos o síntomas acompañantes puede ayudar a diferenciar algunas de estas entidades. Una adenopatía supraclavicular o látero-cervical baja siempre es sospechosa de neoplasia y el proceso diagnóstico debe acelerarse. Ante la ausencia de otras alteraciones clínicas, se puede adoptar una conducta expectante durante unos días. En el caso de persistencia de la adenopatía, el primer escalón diagnóstico consiste en la realización de un hemograma con fórmula leucocitaria y determinación de reactivos de fase aguda, serologías víricas, PPD y una radiografía de tórax. Si todo ello es normal y la adenopatía permanece estable, se puede prolongar

la observación durante 2 o 3 semanas adicionales.

El diagnóstico diferencial de la masa mediastínica dependerá de la forma y localización; por ejemplo, en el mediastino anterior, la hiperplasia tímica puede persistir hasta los 10 años de edad.

Evaluación diagnóstica

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser el primer paso en el proceso diagnóstico, pero no es suficiente para diagnosticar el LH. Ante la sospecha clínica, se precisa el examen histológico de una adenopatía completa, para poder valorar su arquitectura. El PET (tomografía por emisión de positrones) y la resonancia magnética (RM) de cuerpo entero están revolucionando el estudio de extensión del LH y, lo que es más importante, la toma de decisiones durante el tratamiento de los LH.

La anamnesis debe recoger datos sobre síntomas previos, infecciones pasadas, vacunaciones y antecedentes familiares de cáncer o inmunodeficiencias.

El examen físico debe incluir la valoración del estado general, el peso y la talla, cambios en la piel, presencia de adenopatías –anotando su localización y tamaño–, visceromegalias y signos de obstrucción vascular (síndromes de vena cava superior o inferior) o dificultad respiratoria. La exploración física metódica del aparato cardiorrespiratorio y de la región del anillo de Waldeyer es muy importante.

Los exámenes complementarios incluirán una analítica básica y una radiografía de tórax. La velocidad de sedimentación globular, la linfopenia, la cupremia, los receptores solubles de IL y otros marcadores sanguíneos se relacionan con la agresividad de la enfermedad.

Para el diagnóstico de certeza del LH, la PAAF no es suficiente, porque la escasez de células malignas aumenta las probabilidades de que el material obtenido dé un resultado falsamente negativo. La biopsia de una adenopatía completa facilitará el trabajo del patólogo, que debe diferenciar con certeza el LH clásico del LH nodular de predominio linfocítico, puesto que el tratamiento es completamente distinto y

permitirá obtener material suficiente para los cada vez más necesarios estudios moleculares.

Para la biopsia, se debe escoger la adenopatía más accesible. En caso de masa mediastínica voluminosa acompañada de síntomas de compromiso respiratorio o cardio-circulatorio, se debe posponer la biopsia e iniciar tratamiento empírico con corticoides hasta poder llevar a cabo una sedación con seguridad⁽⁹⁾.

El diagnóstico se completa con el estudio de extensión de la enfermedad, que nos permitirá clasificarla según los estadios de Ann-Arbor modificados por Cotswolds (Tabla II).

Los estudios de imagen clásicos, morfológicos, como son la radiología simple, el TAC o la RM, están siendo sustituidos por estudios funcionales, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o las técnicas especiales de RM⁽¹⁰⁾.

La afectación de la médula ósea (MO) en el LH ocurre de forma nodular o parcheada, por lo que, a menudo, la biopsia o el aspirado de MO son negativos; mientras que las modernas exploraciones de imagen, como el PET o la RM de cuerpo entero, demuestran la afectación. La tendencia moderna consiste en evitar las dolorosas punciones óseas y sustituirlas por pruebas de imagen.

Tabla II. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds

Estadio

- I. Afectación de una única región ganglionar
- II. Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
- III. Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
- IV. Afectación extranodal que no sea "E"

Anotaciones a la definición de estadio

- A. Ausencia de síntomas B
 B. Síntomas B presentes
- Pérdida de peso inexplicable > 10% en 6 meses
 - Fiebre >38°C inexplicable persistente o recurrente
 - Sudoración nocturna masiva
- C. Afectación extranodal por contigüidad

Tratamiento

Actualmente, sobreviven más del 90% de los pacientes diagnosticados de LH. El objetivo de los nuevos protocolos terapéuticos es la disminución de los efectos secundarios sin comprometer las tasas de curación.

Los excelentes resultados en cuanto a supervivencia del LH son un logro alcanzado en los años 80 del siglo pasado; sin embargo, los efectos secundarios, incluyendo la elevada incidencia de segundas neoplasias en los supervivientes del LH, han sido una amarga lección. Los protocolos modernos intentan mantener la misma tasa de curación, pero disminuyendo la intensidad del tratamiento, especialmente evitando la radioterapia (RT) en los pacientes de mejor pronóstico.

La mayoría de países europeos participa en los estudios EuroNet PHL. Actualmente, se está poniendo en marcha el estudio EuroNet PHL-C2 que consiste, a grandes rasgos, en obviar la RT en aquellos pacientes que muestran una buena respuesta tras dos ciclos de quimioterapia (QT) tipo OEPA (Oncovin [Vincristina], Etopósido [VP16], Prednisona y Adriamicina [Doxorrubicina]). La respuesta se valora según criterios morfológicos (RM o TAC) y funcionales (PET/CT). Los pacientes se estratifican en 3 niveles de riesgo. El nivel de riesgo viene determinado por el estadio según la clasificación de Ann-Arbor, la presencia de síntomas B, la presencia de enfermedad masiva (>200 mL) y, por último, una VSG superior a 30 mm la 1ª hora. Los pacientes con nivel de riesgo 1 reciben únicamente dos ciclos de QT, los de nivel 2 reciben 4 ciclos y los del nivel más alto, seis. Los dos primeros ciclos son siempre OEPA para los 3 niveles de riesgo. Los pacientes con niveles de riesgo 2 y 3 reciben, respectivamente, 2 o 4 ciclos extras de QT. El ensayo pretende demostrar que se pueden mantener los excelentes resultados de supervivencia de los estudios previos reduciendo todavía más el número de pacientes que reciba RT. Para ello, se randomizará a los pacientes de más alto riesgo entre una QT más intensificada, ciclos llamados DECOPDAC-21, y los ciclos ya uti-

lizados en el estudio anterior, COPDAC-28. Los pacientes que sean randomizados al brazo nuevo del estudio recibirán los ciclos DECOPDAC, que contienen los mismos fármacos (Ciclofosfamida [pero una dosis mayor], Oncovin [Vincristina], Prednisona y Dacarbazina) que los ciclos COPDAC clásicos, y, además, se añade Doxorrubicina (Adriamicina) y Etopósido (VP16). Además, estos ciclos experimentales se administrarán cada 21 días (intensificados), mientras que el brazo clásico seguirá recibiendo los ciclos de QT cada 28 días.

El protocolo EuroNet-PHL-LP se basa en la observación de que los pacientes con LHNPL tienen mejor pronóstico que los pacientes afectos de la forma clásica de la enfermedad. Los pacientes con estadios IA completamente resecaos pueden curarse sin precisar más tratamiento. Los pacientes con estadios IA no completamente resecaos o IIA reciben tres ciclos de QT sin RT y los pacientes con estadios más avanzados se tratan con el mismo protocolo que el LH clásico.

La recaída del LH puede ser rescatada en muchos casos. El factor más importante que marca el pronóstico del paciente en recaída es el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento. Dependiendo de este factor de riesgo y del tratamiento previo recibido, se puede intentar un rescate con posibilidades razonables de éxito con QT de segunda línea más RT o con trasplante de médula ósea (TMO) autólogo⁽¹¹⁾ con acondicionamientos con intensidad reducida o estándar⁽¹²⁾ o con inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti CD30.

Efectos tardíos

Las segundas neoplasias, especialmente el cáncer de mama, son la mayor causa de morbi-mortalidad entre los supervivientes de LH pediátrico.

Los supervivientes de LH infantil presentan una morbi-mortalidad superior a la población general. Este aumento en la frecuencia de problemas de salud persiste durante décadas, probablemente durante el resto de sus vidas⁽¹³⁾. La incidencia acumulada a los 30 años de desarrollar una

segunda neoplasia invasiva es del 26% en las mujeres, principalmente a costa del carcinoma de mama, seguido de la neoplasia de tiroides, ambos relacionados con la RT. Estudios recientes de asociación en el genoma completo han identificado genes que aumentan la susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama después de haber recibido tratamiento por LH⁽¹⁴⁾.

Ante una enfermedad con un índice de curación tan alto y que se presenta en individuos tan jóvenes, los efectos secundarios tardíos y su repercusión en la calidad de vida de los supervivientes son motivo de gran preocupación. El síndrome de fatiga crónica, de etiología difícil de discernir, junto con alteraciones endocrinológicas, inmunológicas y cardiopulmonares, son los responsables principales de la pérdida de calidad de vida de estos pacientes.

Linfomas no Hodgkin

La clasificación de los LNH ha ido cambiando a lo largo del tiempo, a medida en que se disponía de mejores herramientas: citomorfología en un principio, inmunohistoquímica y citogenética a continuación y, actualmente, biología molecular. Actualmente, la Clasificación de 2008 de la OMS (Tabla III) es ampliamente utilizada y permite alcanzar un amplio consenso entre los expertos de todas las nacionalidades.

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye a todos los linfomas excepto el LH. La clasificación de los LNH ha cambiado a lo largo del tiempo, debido a los avances en la histopatología, inmunología, citogenética y biología molecular. A su vez, el estudio y clasificación de los LNH ha permitido avanzar en el conocimiento del desarrollo normal del linfocito. Históricamente, la clasificación de los LNH se basaba en el aspecto cito-morfológico de las células malignas y existía solapamiento clínico entre las distintas entidades y la terminología utilizada por patólogos y clínicos era, en ocasiones, distinta, dificultando el entendimiento entre clínicos y patólogos o entre especialistas de ambos lados del Atlántico. Las clasificaciones posteriores, incluyendo criterios inmuno-histoquímicos, permitieron

Tabla III. Clasificación de la OMS de los LNH (2008)

Subtipo de linfoma	Frecuencia
Neoplasias de precursores linfoides	
Linfoma linfoblástico T	15-20%
Linfoma linfoblástico B	3%
Neoplasias de células B maduras	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma difuso de células grandes B	15-20%
Linfoma de células B mediastínico primario	1-2%
Neoplasias de células T maduras	
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	15-20%

mejorar la correspondencia entre las entidades definidas por los patólogos, los estadios de desarrollo de los linfocitos normales y las enfermedades que presentan los pacientes; uniformaron la terminología y facilitaron el desarrollo de protocolos terapéuticos colaborativos cada vez más eficaces. Los avances de la biología molecular, ocurridos en los últimos años, están empezando a permitir subclasificar en grupos de riesgo a los pacientes pediátricos afectados de LNH, pero, a diferencia de lo que ocurre con las leucemias, todavía no han sido capaces de caracterizar molecularmente a los distintos tipos de LNH.

Los resultados del tratamiento de los LNH pediátricos son uno de los éxitos más importantes de la Medicina, y son un fruto de la colaboración de grupos internacionales de especialistas desde la segunda mitad del siglo XX. La comparación de resultados obtenidos en aquellos primeros ensayos clínicos, permitió observar que los linfomas torácicos respondían a tratamientos que combinaban hasta 10 fármacos distintos administrados en bloques, seguidos de tratamientos de baja intensidad por vía oral llamados de mantenimiento, que se debían mantener durante años, mientras que los LNH abdominales respondían mejor a tratamientos simples, tipo CHOP (Ciclofosfamida, Hidroxidaunorrubicina [Doxorrubicina o Adriamicina], Oncovin (Vincristina) y Prednisona), pero administrados intensivamente, en breves periodos de tiempo. Esos hallazgos fueron confirmados poste-

riormente, cuando se pudo diferenciar ambos tipos de linfoma, los LL, de localización torácica y casi siempre originados en precursores de linfocitos T por una parte, frente a los LB, abdominales y cuyo origen es un linfocito B más maduro, en la etapa de centro germinal. Las curvas de supervivencia mejoraban estudio tras estudio, hasta que en los años 90 se alcanzó el *plateau*. A partir de entonces, las mejoras de los resultados han sido más dependientes de hallazgos concretos como, por ejemplo, el descubrimiento del imatinib en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Actualmente, se está viviendo una nueva revolución debida a las herramientas de la biología molecular, la secuenciación del genoma de las células neoplásicas y la avalancha de nuevas dianas terapéuticas; de tal forma que, en ocasiones, existen más nuevas dianas que pacientes, obligando a un gran esfuerzo en el cambio del diseño de los ensayos clínicos para poder probar más fármacos con menos pacientes. Existe una gran preocupación en la comunidad hematooncológica pediátrica, porque el tiempo que transcurre desde que se descubre un nuevo fármaco hasta que se ensaya en niños es demasiado largo. Por eso, en el seno de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), se han creado distintos organismos, como son: la *Innovative Therapies for Children with Cancer* (ITCC) o el *Cancer Drug Development Forum* (CDDF), para acelerar el proceso y ejercer presiones sobre las autoridades sanitarias europeas, para que adapten la legisla-

ción y disminuyan las trabas burocráticas que dificultan que los laboratorios farmacéuticos ensayen los nuevos tratamientos también en los niños.

Biología molecular

Las alteraciones genéticas moleculares de los LNH pediátricos son ubicuas, pero, a diferencia de lo que ocurre en el caso de los LNH en el adulto o en el de las leucemias infantiles, actualmente, todavía no se pueden utilizar para definir los distintos subtipos de linfomas.

Las alteraciones genéticas moleculares de los LNH pediátricos nos permiten entrever los mecanismos patogénicos, hacer un pronóstico evolutivo y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

La mayoría de los LNH pediátricos presentan translocaciones cromosómicas que producen proteínas de fusión que alteran los mecanismos de control del crecimiento y la maduración celulares, favoreciendo la oncogénesis.

El 50-70% de los LL presentan un cariotipo anormal que afecta al gen de los receptores de células T. No se ha demostrado que dichas alteraciones sirvan para diferenciar subgrupos con distintas características clínicas.

Virtualmente, todos los casos de LB presentan sobreexpresión del oncogen *MYC*, casi siempre debida a translocaciones del oncogen con un gen de inmunoglobulinas, en el 80% de los casos, el gen de las cadenas pesadas, la característica translocación t(8;14).

Los LDCGB presentan de forma recurrente translocaciones que afectan a alguno de los genes *BCL6*, *BCL2* y/o *MYC*. Los estudios de perfiles de expresión genética (*gene expression profiling*) han permitido distinguir dos tipos de LDCGB que coinciden con distintos estados madurativos del linfocito B, el subtipo de célula B activada (ABC) y el de centro germinal (GCB), el primero con peor pronóstico en la población adulta. Sin embargo, en niños, el valor pronóstico se pierde, probablemente por la rareza del subtipo ABC.

La OMS distingue dos tipos de LACG, ALK+ y ALK-. El 95% de los LACG pediátricos son ALK positivos y presentan mejor pronóstico que en la población adulta.

Incidencia y epidemiología

La incidencia de LNH aumenta constantemente a lo largo de toda la vida del individuo. El único factor etiológico favorecedor del desarrollo de un LNH conocido, actualmente, es la inmunodeficiencia, primaria o adquirida.

Los LNH son más frecuentes que los LH por debajo de los 10 años y ambos tipos de linfoma son muy poco frecuentes en menores de 4 años de edad. Entre los 15 y los 19 años de edad, la incidencia de LH aumenta hasta doblar la de LNH. La distribución entre los dos sexos muestra un predominio en los varones, sobre todo en edades inferiores a los 10 años de edad, cuando la incidencia en niños triplica a la de las niñas. Durante la infancia, la incidencia de los distintos tipos de LNH varía. El LB es más frecuente entre los 5 y los 15 años de edad; la incidencia de LL es constante a lo largo de toda la infancia, y la incidencia de los linfomas de células grandes, LDCGB y LACG, aumenta constantemente con la edad.

La frecuencia de los LNH también varía con la localización geográfica. Existe en África, en la región de las grandes lluvias, donde la malaria es endémica, una elevada incidencia de un subtipo de LB llamado endémico, con características clínicas y biológicas específicas y distintas del LB esporádico que se da en el resto del mundo.

La etiología de los LNH es prácticamente desconocida. Se ha asociado una mayor incidencia de LNH con el uso de pesticidas en el hogar, aunque sin poder especificarse ningún producto concreto. Los estudios epidemiológicos desarrollados hasta el momento actual, no han conseguido demostrar una asociación consistente entre el desarrollo de LNH y ningún factor medioambiental. La fenitoína puede causar un pseudolinfoma que desaparece al suspender el uso del fármaco. La inmunodeficiencia, primaria o adquirida, es claramente un factor de riesgo para el desarrollo de LNH. La asociación entre el VEB y los LNH fue observada por Denis-Burkitt cuando describió el linfoma que lleva su nombre mientras estudiaba la malaria en África. Se ha demostrado que el VEB

es capaz de transformar *in vitro* a los linfocitos B en líneas celulares inmortales. El papel del VEB es incluso más claro y definitivo en el desarrollo de los síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia, por ejemplo, tras trasplante de órganos. El papel que juega el VEB en los LNH de los individuos inmunocompetentes es más difícil de entender. Se encuentra el genoma del virus en el 10-20% de los casos de LB norteamericanos o europeos.

Clínica

Los LNH en la infancia pueden debutar clínicamente en forma de emergencia médica, como son: síndrome de la vena cava superior, compresión de la vía aérea, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria o cardíaca por derrames masivos, insuficiencia renal por afectación renal directa o de la vía urinaria, síndromes de compresión medular, etc.

Los LNH en niños son enfermedades muy agresivas. Pueden debutar con cuadros clínicos extremadamente graves, como son: síndrome de la vena cava superior, compresión de la vía aérea, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia respiratoria o cardíaca por derrames masivos, insuficiencia

renal por afectación renal directa o de la vía urinaria, síndromes de compresión medular, etc. En los casos menos graves, la forma de presentación clínica dependerá de la localización (Tabla IV).

Linfoma linfoblástico

La mayoría de los LL son causados por células de estirpe T y se presentan como masa mediastínica acompañada de derrame pleural o pericárdico.

La mayoría de los niños afectos de LL de precursores T se presentan con una masa adenopática de crecimiento rápido en la región cervical o mediastínica. No es extraño que se acompañe de síntomas de compresión de la vía respiratoria o de la vena cava. Los derrames, pleurales o pericárdicos, son frecuentes y pueden contribuir a la clínica de descompensación respiratoria o cardiovascular. En contraste, los pacientes con LL de precursores B desarrollan formas localizadas de la enfermedad, con afectación de los ganglios periféricos, de los huesos y de la piel. La forma de afectación cutánea suele ser en forma de placas poco pigmentadas en la región del cuero cabelludo, en contraste con los linfomas de células grandes en los cuales

Tabla IV. Clínica de los LNH pediátricos

Histología	Inmunología	Clínica
Linfoma de Burkitt	Linfocito B maduro	Masas abdominales, invaginación intestinal, masas en el anillo de Waldeyer (amígdalas)
Linfoma difuso de células grandes B	Linfocito B del centro germinal (CG) o post-CG	Adenopatías periféricas, masas abdominales, afectación ósea "metastásica", múltiple
Linfoma de células grandes mediastínico	Linfocito B de la médula del timo	Mediastino (predominio en mujeres jóvenes)
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T, menos frecuentemente célula NK o <i>null</i> (nunca linfocitos B)	Piel, ganglios periféricos (puede simular celulitis o adenitis infecciosa) y huesos
Linfoma linfoblástico preT	Linfocitos T precursores	Masa mediastínica
Linfoma linfoblástico preB	Linfocitos B precursores	Piel, hueso, ganglios

la afectación cutánea va acompañada con mayor frecuencia de signos inflamatorios locales y tiende a aparecer en la región torácica y axilar.

Linfoma de Burkitt

El LB esporádico se presenta como una masa abdominal, causante de un cuadro de abdomen agudo, invaginación intestinal u ocupación abdominal masiva, o bien en forma de masa adenopática en la región parafaríngea.

El LB esporádico se presenta, en la mayoría de los casos, como una masa abdominal en un niño de entre 5 y 10 años de edad, localizada en la pared del intestino en la región ileocecal, simulando la forma de presentación de la apendicitis aguda o la invaginación intestinal. En estos casos, si la resección quirúrgica puede ser completa, supone la curación de la práctica totalidad de estos pacientes con muy poca QT adyuvante. En ocasiones, la afectación abdominal es difusa y masiva, afectando al mesenterio, el peritoneo, los riñones y ovarios y, a menudo, acompañada de ascitis. Es poco frecuente la afectación testicular. Una quinta parte de los pacientes debutan con pancitopenia debida a infiltración medular masiva. Por convenio, cuando la infiltración blástica de la MO supera el 25%, el paciente pasa a ser diagnosticado de LAL.

El LB también afecta con frecuencia la región parafaríngea y paranasal. A diferencia con la forma endémica, la afectación mandibular no es frecuente. Otros lugares menos habituales de presentación del LB son: la piel, el SNC y el hueso. Las masas mediastínicas son muy poco frecuentes en el LB.

Linfoma difuso de células grandes B

El LDCGB tiene tendencia a afectar la piel y el hueso. La variante mediastínica primaria es característica de mujeres jóvenes.

La forma de presentación clínica del LDCGB es más heterogénea, comparada con el LB. Predominan los pacientes con afectación extranodal, cutánea y ósea. La afectación del SNC y de la MO es menos frecuente. El linfoma de células grandes mediastínico

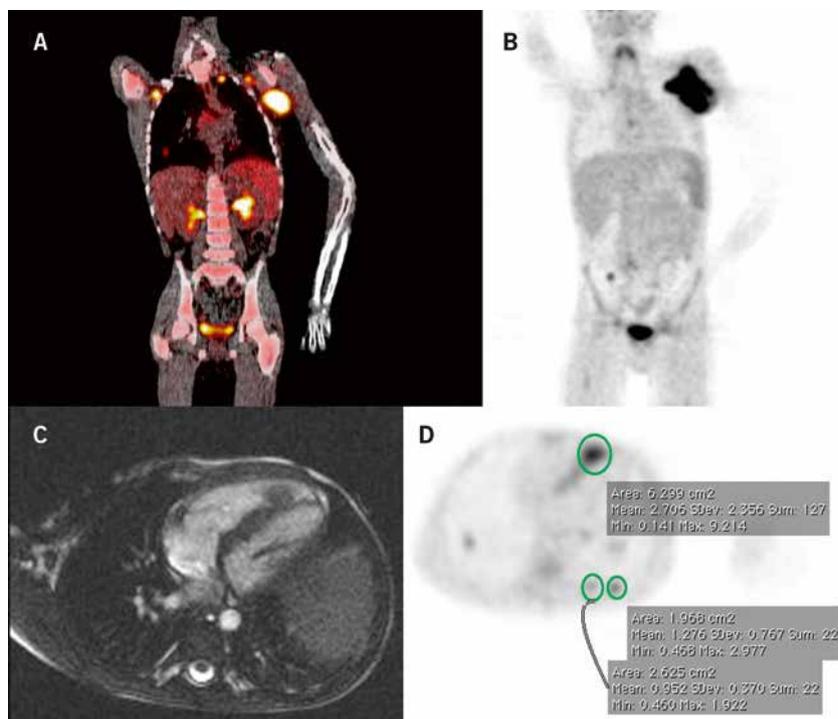


Figura 2. Linfoma anaplásico de células grandes. **A y B.** PET/CT inicial. Varón, 8 años de edad. Gran masa ganglionar y cutánea en axila izquierda. Pequeñas captaciones patológicas en axila derecha, lóbulo inferior de pulmón derecho, región apical pulmonar y subclavicular izquierdas. Captación fisiológica en laringe, pelvis renales, uréter derecho, médula ósea en múltiples huesos y vejiga. **C y D.** RNM y PET, recaída 1 mes después de finalizado el tratamiento: nódulo linfomatoso en tabique interventricular cardíaco y múltiples nódulos en ambos pulmones.

primario se presenta como una masa mediastínica con tendencia a invadir localmente las estructuras vecinas, como pulmón y pericardio. Es frecuente la afectación renal.

Linfoma anaplásico de células grandes

El LACG se presenta en dos formas clínicas, una cutánea exclusiva, ALK negativa y de evolución benigna; y otra forma invasiva o sistémica, ALK positiva, que requiere tratamiento QT agresivo.

El LACG suele afectar a la piel con mayor frecuencia que cualquier otro linfoma de la infancia; también, puede extenderse al hueso, partes blandas y ganglios periféricos (Fig. 2). A menudo, se acompaña de síntomas y signos sistémicos, como: fiebre, cansancio y anorexia. El 70% de los pacientes debutan con enfermedad diseminada. No es excepcional la afectación del SNC y de la MO.

La forma cutánea exclusiva del LACG es prácticamente una entidad

distinta, sus células son ALK negativas y la enfermedad tiene tendencia a la curación espontánea. Si no se demuestra afectación extracutánea, una actitud conservadora es aconsejable. La papulomatosis linfomatoide (PL) es una entidad benigna, autoinvolutiva, que a menudo es difícil de distinguir de la forma cutánea exclusiva del LACG. No requiere tratamiento y las lesiones papulares características, rojizo-marroñas y de menos de 2 cm de diámetro, aparecen y desaparecen en el plazo de entre 3 y 8 semanas (Fig. 3).

Estadio y valoración de la respuesta al tratamiento

Tras treinta años de vigencia, la clasificación de Saint Jude o de Murphy ha sido substituida por una nueva clasificación consensuada por un panel de expertos internacional.

A diferencia de lo que ocurre con los linfomas del adulto, donde se utiliza la clasificación de Ann Arbor, en los linfomas pediátricos se ha usado



Figura 3. Papulomatosis linfomatoide: paciente de 13 años de edad. Quinto año de seguimiento. Las lesiones aparecen y desaparecen espontáneamente sin dejar cicatriz. Únicamente las lesiones iniciales, grandes y úlceras necróticas, dejaron secuelas cicatriciales en las piernas. La papulomatosis linfomatoide, entidad exclusivamente cutánea y de curso clínico benigno, no debe confundirse con el LACG ALK negativo que es histológicamente muy parecido.

desde los años 80 la clasificación de St. Jude o de Murphy (Tabla V), para clasificar los LNH según la extensión de la enfermedad (Tabla V). En junio de 2015, se ha publicado el nuevo *International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System* (IPNHLSS), bajo la dirección del Dr. Rosolen⁽¹⁵⁾, y los *International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria*⁽¹⁶⁾ (IPNHLRC). La nueva clasificación incluye la afectación extranodal, por ejemplo: piel, hueso y tejidos blandos, que los LNH

Tabla V. Clasificación de Murphy o de Saint Jude

Estadio I

- Único tumor ganglionar o extraganglionar. Excepto masas torácicas o abdominales

Estadio II

- Múltiples tumores ganglionares o extraganglionares en un mismo lado del diafragma
- Tumor abdominal completamente resecaado (incluso con ganglios afectos)

Estadio III

- Tumores a ambos lados del diafragma
- Tumor torácico (mediastínico, pleural o tímico)
- Tumor abdominal masivo
- Tumor paraespinal o paramenínico

Estadio IV

- Afectación del SNC o de la MO (5-25% blastos)

Tabla VI. Supervivencia de los LNH pediátricos

<i>Linfomas localizados</i>	<i>SLE</i>	
	<i>Localizados</i>	<i>Diseminados</i>
L. de Burkitt	90-95%	70-90%
L. linfoblástico	85-90%	80-90%
L. difuso de células grandes B	90-95%	85-90%
L. anaplásico de células grandes	90%	70-75%

SLE: Supervivencia libre de evento.

pediátricos presentan con mayor frecuencia que sus equivalentes en el adulto. La nueva IPNHLSS también recoge información sobre el método empleado para detectar la presencia de enfermedad en LCR y MO: sea morfológico (clásico anatomopatológico), inmunofenotípico (citometría de flujo), citogenético (FISH o similares) o molecular (PCR) y las nuevas técnicas de imagen, morfológicas (RM con protocolos de adquisición de imagen que permiten el análisis funcional de los tejidos) y metabólicas (PET).

El tratamiento actual de los linfomas pediátricos se basa en combinaciones de quimioterapia que se han ido definiendo a lo largo de décadas, mediante protocolos colaborativos internacionales, liderados en Estados Unidos por el *Children Oncology Group* (COG) y, en Europa, por el grupo alemán BFM y el francés, principalmente en el seno de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

Tratamiento

El tratamiento de los LNH pediátricos se basa en la poliquimioterapia administrada en un centro de oncología pediátrica multidisciplinar y con experiencia, y en el contexto de un protocolo internacional.

A principios de los años 70, los LNH eran prácticamente incurables y se empezó a tratarlos con QT similar a la utilizada en las leucemias. Desde entonces hasta la actualidad, los resultados han ido mejorando hasta conseguirse supervivencias libres de eventos del 80-95% en los casos localizados y del 70-85% en los casos más avanzados o diseminados⁽¹⁷⁾ (Tabla VI).

- *Linfoma de Burkitt:* el tratamiento del LB muestra uno de los aumentos más notables de super-

vivencia, superior al 90%, basándose en regímenes relativamente sencillos y baratos, consistentes en bloques de quimioterapia tipo COMP (Ciclofosfamida, Oncovin [Vincristina], Metotrexate y Prednisona), administrados lo más rápidamente para conseguir una alta relación entre la dosis administrada y el tiempo transcurrido (dosis intensidad). Recientemente, un ensayo clínico internacional ha demostrado que la adición de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, en los pacientes de alto riesgo (definidos como estadios avanzados o presencia de niveles de LDH elevados en el momento del diagnóstico), mejora su pronóstico. Como consecuencia, se ha cerrado la rama sin rituximab y, actualmente, es práctica habitual utilizar el anticuerpo en este subgrupo de pacientes.

- *Linfoma difuso de células grandes B:* los LDCGB pediátricos se tratan con los mismos protocolos que los LB con resultados similares.
- *Linfoma linfoblástico:* los LL, preT, en la mayoría de los casos, se han venido tratando históricamente con protocolos derivados de las leucemias y los resultados son excelentes. La RT, como profilaxis de la recaída en el SNC, ha sido eliminada de la mayoría de los protocolos y existe evidencia de que también las dosis altas de metotrexate podrían evitarse en algunos pacientes. La tendencia actual es conseguir marcadores biológicos que permitan distinguir el pequeño subgrupo de pacientes con alto riesgo de fracaso. En el LL, ningún dato clínico ni analítico, ni siquiera el estadio de extensión, repercute en los resultados del tratamiento.

- *Linfoma anaplásico de células grandes*: el tratamiento del LACG deriva de los protocolos alemanes BFM y se consiguen buenos resultados, con supervivencias globales alrededor del 90% y supervivencias libres de evento del 74%. Los pacientes que recaen pueden ser rescatados con estrategias muy distintas. Dosis semanales de monoterapia con Vinblastina han demostrado eficacia en los pacientes con menos factores de riesgo. En los casos refractarios o de muy alto riesgo, Brentuximab-vendotin, un anticuerpo anti-CD30 combinado con un quimioterápico antimicrotúbulo ha conseguido tasas de respuesta del 86% y parece que la consolidación con TMO alogénico es efectiva en estos pacientes. Los inhibidores de ALK como el crizotinib o ceritinib también son efectivos en los casos refractarios.

Función del pediatra de Atención Primaria

La función del pediatra de Atención Primaria es muy importante, porque es el primer y el último eslabón en la cadena de cuidados del niño con linfoma. Será quién detecte el primer síntoma de la enfermedad y será quien acompañe al niño desde el día que acabe la quimioterapia hasta la edad adulta, afrontando los efectos secundarios del tratamiento recibido.

La presencia de una adenopatía aumentada de tamaño en un niño previamente sano es un acontecimiento frecuente que, normalmente, no indica la presencia de una enfermedad maligna. Será el pediatra de Atención Primaria quien deberá valorar, mediante la anamnesis, la exploración física y un primer escalón de exámenes complementarios, si la actitud más adecuada es la observación o es necesario iniciar el proceso diagnóstico para descartar enfermedades de mayor gravedad.

Así mismo, el pediatra de Atención Primaria será quien dará soporte a la familia y al paciente durante los periodos de alta hospitalaria, principalmente en el caso de pacientes que habitan lejos del Hospital. Debemos mejorar

la comunicación entre el oncólogo y el pediatra de Atención Primaria.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. *Pediatric Lymphomas*. Berlin Heidelberg New York. Springer-Verlag; 2007.

Excelente libro que recoge de forma amena todas las particularidades de los linfomas. Viaje a través de la epidemiología, etiología, clínica, tratamiento y efectos secundarios.

- 2.** Kaatsch P. *Epidemiology of childhood cancer*. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36: 277-85.

Buena revisión de la epidemiología del cáncer infantil.

- 3.*** Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2015.

Libro de referencia mundial en Oncología Pediátrica. Realizado por autores prestigiosos.

- 4.*** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Geneva. 2008.

La clasificación por excelencia de los linfomas. Abundante información sobre biología molecular. Es la referencia.

- 5.** Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117: 5019-32.

Revisión e interpretación de la clasificación de los linfomas, Hodgkin y no Hodgkin.

- 6.** Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. *Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment*. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1812-26.

Interesante hipótesis, el microambiente puede tener un papel más importante del que se pensaba.

- 7.*** Cader FZ, Kearns P, Young L, et al. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cader FZ, Kearns P, Young L, Murray P, Vockerodt M. Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36: 348-53.

El virus de Epstein Barr sigue siendo un misterio. Revisión actualizada del papel que juega en los linfomas.

- 8.** Sánchez de Toledo J. *Linfomas. Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin*. *Pediatr Integral*. 2012; XVI: 463-74.

Revisión sintetizada de los linfomas en la infancia.

- 9.** Garey CL, Laituri CA, Valusek PA, et al. *Management of Anterior Mediasti-*

nal Masses in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2011; 21: 310-13.

- 10.** Abramson SJ, Price AP. *Imaging of Pediatric Lymphomas*. *Radiol Clin N Am*. 2008; 46: 313-38.

Excelente artículo sobre las técnicas de imagen en los linfomas. Las imágenes son de gran calidad y muy didácticas.

- 11.** Colpo A, Hochberg E, Chen YB. *Current Status of Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma*. *The Oncologist*. 2012; 17: 80-90.

Revisión muy actualizada sobre el TMO en el linfoma de Hodgkin.

- 12.** Greaves PJ, Gribben JG. *Demonstration of Durable Graft Versus Lymphoma Effects in Hodgkin's Lymphoma*. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 952-3.

Este trabajo demuestra que el efecto injerto contra linfoma es algo más que una hipótesis atractiva.

- 13.*** Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. *Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Blood*. 2011; 117: 1806-16.

La importancia de este trabajo radica en el elevado número de individuos y el prolongado periodo de tiempo en que se ha hecho el seguimiento.

- 14.** Ma YP, van Leeuwen FE, Cooke R, et al. *FGFR2 genotype and risk of radiation-associated breast cancer in Hodgkin lymphoma*. *Blood*. 2012; 119: 1029-31.

Interesante trabajo que señala que no todas las pacientes presentan el mismo riesgo de desarrollar cáncer de mama después de recibir radioterapia.

- 15.*** Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al. *Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System*. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2112-18.

Artículo de referencia obligada. Consenso internacional sobre la nueva clasificación de los LNH pediátricos.

- 16.*** Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al. *International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria*. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2106-11.

Artículo de referencia obligada. Nuevos criterios para valorar la respuesta al tratamiento de los LNH pediátricos.

- 17.*** Cairo MS, Pinkerton R. *Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: state of the science*. *Br J Haematol*. 2016; 173, 507-30.

Resumen del 5º Simposio Internacional sobre Linfomas no Hodgkin del Niño, Adolescente y Adulto Joven que tuvo lugar en Varese, Italia en octubre de 2015. Novedades sobre linfomas.

Caso clínico

Niña de 13 años de edad que consultó tres semanas antes a su pediatra, por la aparición de una tumoración en la fosa supraesternal. En aquel momento, la niña explicaba astenia y una pérdida de peso de 4 kg, aunque coincidiendo con una dieta de adelgazamiento en los últimos dos meses. También, relataba sudoración nocturna en las últimas semanas. No había presentado fiebre ni otra sintomatología acompañante. En la exploración física, destacaba únicamente una obesidad moderada que hacía difícil la palpación de la región cervical. Se solicitó una analítica general, una ecografía cervical y una radiografía de tórax.

Los resultados de estas pruebas se obtuvieron unos días más tarde. Mientras tanto, la tumoración supraesternal había dejado de ser palpable.

En la analítica, destacaba una hemoglobina de 8,4 g/L (VN: 12-16 g/L), fórmula leucocitaria y plaquetas normales, PCR: 12,3 mg/dL (VN: 0,03-0,5 mg/dL) y VSG 91 mm 1ª hora (VN < 15 mm 1ª hora).

La ecografía no mostró ningún hallazgo destacable y la radiografía de tórax es la que aparece en la figura 4.

La exploración física en el momento del ingreso mostraba un buen estado general, obesidad moderada con piel

clara y translúcida con abundante circulación venosa visible, especialmente en el tronco superior. *Acantosis nigricans* en el cuello. Edema en el tercio superior del tronco. No se palpaban masas ni adenomegalias. ACR normal sin signos de dificultad respiratoria ni ruidos añadidos. Abdomen globuloso, normal. La analítica de urgencias no mostraba cambios respecto a la anterior. En el inicio del estudio de la paciente, se realizó una RNM (Fig. 5).

La RM mostró una voluminosa masa en la unión cervicotorácica, que se extendía desde la región supraesternal hasta el mediastino anterior con un diámetro craneocaudal máximo de 8,8 cm y que condicionaba una ligera compresión de vena cava superior y una obliteración del tronco venoso innominado izquierdo.

La biopsia, realizada una semana más tarde, confirmó que se trataba de un linfoma, pero no un LH, sino una variante poco frecuente de linfomas B llamado linfoma de la zona gris, con características comunes a los linfomas difusos de células grandes B y los LH clásicos. Se inició tratamiento específico.

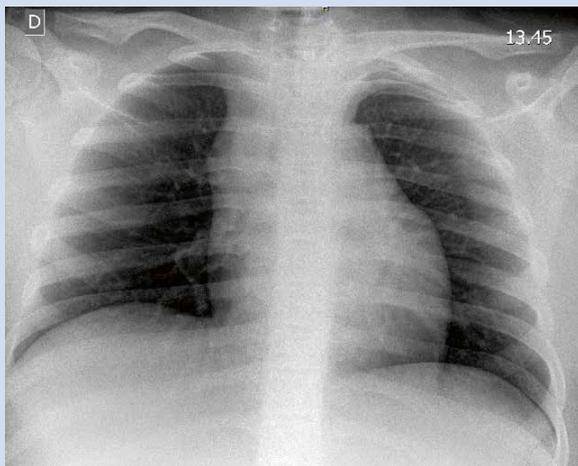
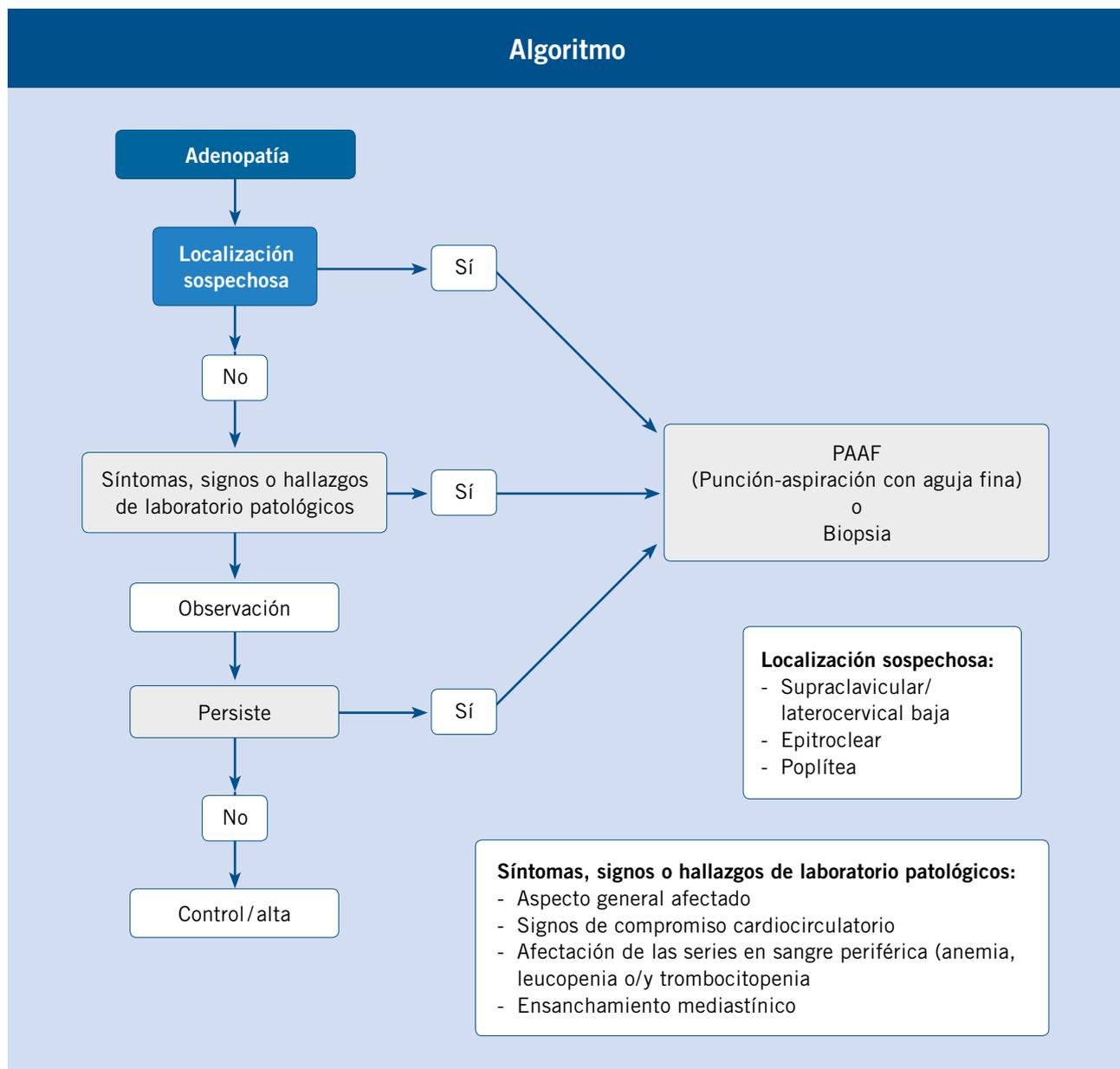


Figura 4.



Figura 5.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

25. ¿Cuál de los siguientes linfomas NO es habitual en la edad pediátrica?
- Linfoma de Burkitt.
 - Linfoma folicular.
 - Linfoma linfoblástico.
 - Linfoma anaplásico de células grandes.
 - Linfoma de Hodgkin.
26. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?
- En los pacientes con linfoma de Hodgkin, el PET substituye al aspirado de médula ósea.
 - Los linfomas linfoblásticos en los niños se tratan con protocolos similares a los empleados en las leucemias.
 - En los países desarrollados, el primer pico de incidencia del linfoma de Hodgkin se presenta más tarde que en los países menos desarrollados.
 - Los linfomas suponen un pronóstico ominoso en la población infantil.
 - Ya no se utiliza la radioterapia para la profilaxis de la recidiva de los linfomas en el SNC.
27. Respecto a los linfomas en la infancia, solamente una de las siguientes afirmaciones es CIERTA:
- La incidencia de LNH es independiente de la localización geográfica.
 - El genoma del VEB se encuentra más frecuentemente en las células linfomatosas del linfoma de Burkitt esporádico que del endémico.
 - Los linfomas linfoblásticos suelen ser de estirpe B.
 - Los linfomas son las neoplasias más frecuentes en la infancia.
 - Los LH son más frecuentes en los niños que en las niñas por debajo de los 4 años de edad, mientras que a partir de la adolescencia ocurre lo contrario.
28. Respecto al tratamiento del LH en los protocolos europeos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA?
- La radioterapia se administra a todos los pacientes.
 - Todos los pacientes reciben dos ciclos de quimioterapia tipo OEPA, seguido de dos ciclos de un esquema que se decide mediante randomización.
 - Los resultados del PET determinan qué pacientes recibirán radioterapia.
 - La profilaxis de la recidiva sobre el SNC se efectúa con terapia intratecal.
 - La intensidad y duración del tratamiento depende exclusivamente de la extensión de la enfermedad.
29. Ante el diagnóstico de una masa mediastínica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA?
- Ante el diagnóstico de una masa mediastínica, nunca debe de retrasarse la biopsia.
 - La punción con aspiración de aguja fina (PAAF) es suficiente para el diagnóstico de LH.
 - Las segundas neoplasias son un grave problema en los supervivientes del LH.
 - La mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes pediátricos son ALK.
 - Las alteraciones genéticas más frecuentes y características de los linfomas pediátricos son las translocaciones.

Caso clínico

30. ¿CUÁL es su interpretación de la radiografía que aparece en el caso clínico?
- Radiografía normal.
 - Neumonía LSD.
 - Situs inversus*.
 - Ensanchamiento mediastínico.
 - Atelectasia LSD.
31. Después de obtener la radiografía, ¿CUÁL es su orientación diagnóstica y CUÁL es la siguiente decisión a tomar?
- Ingreso y tratamiento antibiótico ante la sospecha de infección.
 - Obtención de cultivos y realización de PPD y esperar a los resultados para tomar una decisión terapéutica.

- c. Masa mediastínica, programar una biopsia.
 - d. Masa mediastínica, completar el estudio con un TAC o una RNM.
 - e. Masa mediastínica, completar el estudio con un PET y un aspirado de MO.
- 32. Ante los hallazgos de la RM, ¿cuál es en su opinión, la actitud CORRECTA a tomar?**
- a. Biopsia dirigida por eco con aguja fina.
 - b. Biopsia con *tru-cut* dirigida por eco.
- c. Toracotomía y biopsia a cielo abierto.
 - d. Toracoscopía y biopsia.
 - e. Iniciar tratamiento con corticoides empíricamente y retrasar la biopsia hasta que no exista compromiso vascular.

Tumores cerebrales en niños

F. Villarejo Ortega, A. Aransay
García, T. Márquez Pérez

Servicio de Neurocirugía del Hospital Infantil Universitario
Niño Jesús, Madrid



Resumen

Los tumores del sistema nervioso central en los niños representan la segunda causa más frecuente de tumores malignos. Actualmente, suponen una importante causa de morbi-mortalidad a pesar de los avances tecnológicos en: neuroimagen, neurocirugía, radioterapia y quimioterapia. La anamnesis y exploración clínica en Atención Primaria es fundamental para detectar precozmente los síntomas y signos de un tumor cerebral, muchas veces inespecíficos en esta edad, aunque la confirmación diagnóstica requiere la realización de un TC y/o una RM craneal. La cirugía es la base del tratamiento de los tumores cerebrales infantiles, puesto que permite establecer un diagnóstico anatomopatológico, en algunos casos, lograr una resección completa y, en otros casos, irsecables, reducir el volumen tumoral para aumentar la eficacia posterior de la quimioterapia y radioterapia. Frecuentemente, en el tratamiento de estos tumores, se requiere un abordaje multidisciplinar interviniendo: neurocirujanos, oncólogos, radioterapeutas, médicos rehabilitadores, neuropsicólogos y fisioterapeutas. En este artículo, se resumen algunos de los protocolos internacionales más recientes que han supuesto un avance en el tratamiento de los tumores cerebrales pediátricos y una mejoría de la supervivencia. Las investigaciones se están centrando en identificar marcadores genéticos que pueden condicionar el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

Abstract

Tumors of the central nervous system in children are the second most common cause of malignant tumors. Nowadays they represent a major cause of morbidity and mortality despite technological advances in neuroimaging, neurosurgery, radiotherapy and chemotherapy. The history and clinical examination in primary care are essential to detect early signs and symptoms of a brain tumor, which are often nonspecific in this age, though, to make a certain diagnosis performing acranial CT and/or MRI is required. Surgery is the mainstay of treatment of childhood brain tumors, since it allows to establish a pathological diagnosis, to achieve a gross-total resection in some cases and in other unresectable cases, the surgery allows to reduce the tumor volume to increase the effectiveness of subsequent chemotherapy and radiotherapy. In the treatment of these tumors a multidisciplinary approach is often required, participating neurosurgeons, oncologists, radiation therapists, rehabilitation physicians, neuropsychologists and physiotherapists. This article summarizes some of the latest key international protocols that have made a breakthrough in the treatment of pediatric brain tumors and improved survival. At present the investigations are focusing on identifying genetic markers which may determine the prognosis and treatment of the disease.

Palabras clave: Tumores cerebrales pediátricos; Clasificación; Diagnóstico; Tratamiento.

Key words: Pediatric brain tumors; Classification; Diagnosis; Treatment.

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) en los niños representan la segunda causa más frecuente de tumores malignos, por detrás de la leucemia, y se consideran los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica, suponiendo un 40-50% de todos los tumores.

En España, según el Registro Nacional de Tumores, cada año se registran 1.500 casos nuevos de cáncer infantil, de los cuales, un 20% corresponden a tumores del SNC.

A pesar de la mejora significativa en la tasa de curación de los tumores cerebrales pediátricos, durante las dos últimas décadas del siglo XX, como resultado de los avances tecnológicos en: neuroimagen, neurocirugía, radioterapia y quimioterapia, todavía suponen una importante causa de morbimortalidad. La falta de avances en el tratamiento de los tumores cerebrales pediátricos se debe fundamentalmente a la carencia de conocimientos sobre su patogénesis molecular de los tumores. Este déficit se está comenzando a superar gracias a las nuevas tecnologías que facilitan el entendimiento del paisaje genómico de los tumores cerebrales pediátricos, así como a la cooperación internacional entre laboratorios e investigadores clínicos⁽¹⁾.

Epidemiología

La incidencia anual de tumores del SNC en niños es de 2-5 casos por cada 100.000. Son ligeramente más frecuentes en varones⁽²⁾, con una ratio varón/mujer de 1,5⁽³⁾.

También, se han registrado pequeñas variaciones en la incidencia según la edad, siendo la incidencia mayor en los niños menores de 1 año⁽⁴⁾. Se ha registrado una mayor incidencia en la raza blanca^(3,4).

En los niños, predominan los tumores infratentoriales (55%), sobre los supratentoriales (45%), excepto en los 6 primeros meses de vida, que son más frecuentes los supratentoriales. Dentro de los tumores infratentoriales, los más frecuentes son: astrocitomas cerebelosos, gliomas troncoencefáli-

cos y meduloblastomas, seguidos de los ependimomas. A nivel supratentorial, predominan los astrocitomas⁽⁵⁾.

Los grupos histológicos más favorables son más frecuentes en adolescentes, registrándose una mayor supervivencia en los pacientes de entre 10 y 15 años, mientras que en los menores de 2 años, predominan los tumores de alto grado, con una localización más desfavorable, por lo que presentan un peor pronóstico y una menor supervivencia⁽³⁾.

La supervivencia global a 5 años ha mejorado considerablemente en los últimos años, gracias al diagnóstico más precoz y a los avances en los tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Actualmente, la tasa de supervivencia varía entre el 35% y el 65% en función de diferentes factores, como son, fundamentalmente: la histología del tumor y su localización⁽³⁾.

Etiología

Aunque la etiología de la mayoría de los tumores del SNC es desconocida, se han identificado diferentes factores de riesgo que a continuación detallamos, considerándose los más importantes los factores genéticos y la exposición a radiaciones ionizantes.

Factores genéticos

Síndromes de cáncer familiar

Existen diversos síndromes de cáncer familiar que aumentan la susceptibilidad a padecer tumores cerebrales. Menos del 10% de los niños con un tumor cerebral tienen un síndrome hereditario que les coloca en una situación de riesgo aumentado para el desarrollo de este tipo de tumores. Estos síndromes se caracterizan por la alteración en oncogenes y genes supresores de tumores, que desencadenan la aparición de tumores. Algunos de estos síndromes son⁽⁶⁾: neurofibromatosis tipo 1, neurofibromatosis tipo 2, esclerosis tuberosa, síndrome de Von Hippel-Lindau, síndrome de Cowden, síndrome de Gorlin o del nevus basocelular, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni y retinoblastoma hereditario. La mayoría de estos síndromes tienen un patrón de herencia autosómica dominante y se han demostrado

mutaciones genéticas específicas para cada una de ellas (Tabla I). Los niños afectados por estas enfermedades hereditarias deben someterse a seguimientos periódicos para detectar precozmente el desarrollo de una neoplasia.

Historia familiar

Los hallazgos sobre el riesgo de tumores cerebrales en la infancia entre miembros de una familia varía sustancialmente entre los diferentes estudios⁽⁶⁾. La presentación familiar de tumores del SNC es infrecuente, aparte de las neoplasias relacionadas con los síndromes neurocutáneos, pero se han descrito casos familiares de meningiomas y gliomas.

Radiaciones ionizantes

La exposición a radiaciones ionizantes intraútero, o directamente al utilizar la radioterapia craneal, es una causa bien documentada de tumores cerebrales en niños⁽⁶⁾. En los niños con *tinea capitis* que fueron tratados con radioterapia durante los años 40 y 50, se ha visto un incremento de riesgo de desarrollo de gliomas y meningiomas 22 a 34 años después. Se han publicado diversos estudios que describen casos de tumores cerebrales en niños con leucemias linfoblásticas que, durante el tratamiento, recibieron radioterapia craneal, mostrando un claro aumento del riesgo de tumores cerebrales (gliomas y tumores neuroectodérmicos primitivos) en niños que recibieron irradiación profiláctica del SNC (25 Gy)⁽⁶⁾. En estos casos, la latencia entre la radioterapia y el desarrollo del tumor cerebral se estima que fue de entre 7-9 años, con un mayor riesgo en niños de menor edad.

Inmunosupresión

En algunos síndromes de inmunodeficiencia, como el Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia y la inmunodeficiencia adquirida, tras el trasplante de órganos sólidos pueden desarrollarse linfomas cerebrales con mayor frecuencia que en la población general⁽⁶⁾.

Exposiciones ambientales

La influencia de diversas exposiciones ambientales en el desarrollo de los tumores cerebrales infantiles, ha sido

Tabla I. Síndromes hereditarios asociados a tumores del sistema nervioso central

Síndrome	Mutación genética	Aumento del riesgo de desarrollo
Neurofibromatosis tipo 1	Gen NF-1 (CR 17)	<ul style="list-style-type: none"> - Neurofibromas - Astrocitomas de vías ópticas - Gliomas de bajo grado en hemisferios cerebrales, tronco y cerebelo (Todos estos tumores pueden sufrir transformación maligna) - Leucemia mieloblástica - Rbdomiosarcoma - Feocromocitoma
Neurofibromatosis tipo 2	Gen NF-2 (CR 22)	<ul style="list-style-type: none"> - Meningiomas - Schwannoma vestibular - Otros pares craneales - Ependimomas en canal espinal - Gliomas
Esclerosis tuberosa	Gen TSC-1 (CR 9) Gen TSC-2 (CR 16)	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitomas subependimarios de células gigantes
Von Hippel-Lindau	Gen VHL-1 (CR 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Hemangioblastomas de cerebelo - Otras localizaciones posibles son el tronco del encéfalo, médula espinal y retina - Feocromocitoma - Carcinoma de células renales - Tumores pancreáticos (neuroendocrinos o cistoadenomas)
Cowden	Gen PTEN (CR 10)	<ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma - Gangliocitoma displásico cerebeloso o síndrome de Lhermitte-Duclos (patognomónico) - Cáncer de mama - Cáncer de tiroides - Cáncer de endometrio
Gorlin o nevus basocelular	Gen PTCH-1 (CR 9) Gen PTCH-2 (CR 1) Gen SUFU (CR 10)	<ul style="list-style-type: none"> - Meduloblastoma - <i>Carcinoma de células basales</i>
Turcot tipo 1 o de tumor cerebral y poliposis o de glioma y poliposis	Gen MSH-2 (CR 2) Gen MSH-6 (CR 2) Gen MLH-1 (CR 3) Gen PMS-2 (CR 7)	<ul style="list-style-type: none"> - Gliomas (principal característica): glioblastoma, astrocitoma anaplásico - Poliposis: glioblastoma, astrocitoma anaplásico
Turcot tipo 2 o de tumor cerebral y poliposis o de glioma y poliposis	Gen APC (CR 5)	<ul style="list-style-type: none"> - Poliposis intestinal de tipo adenomatoso con gran potencial de malignización (principal característica) - Gliomas
Li-Fraumeni	Gen TP-53 (CR 17)	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocitomas - PNETs - Osteosarcomas y otros sarcomas - Cáncer de mama - Leucemias - Linfomas

CR: cromosoma; PNETs: tumores neuroectodérmicos primitivos.

estudiada por diversos investigadores. Los resultados de todos estos estudios no han sido concluyentes. Actualmente, no existe evidencia de aumento de riesgo de padecer tumores del SNC para ninguno de los factores ambien-

tales estudiados, incluyendo: el uso de teléfonos móviles, la exposición a líneas de alta tensión, los traumatismos craneales, las nitrosaminas o nitrosoureas en tetinas de chupetes o biberones y otros factores de la dieta.

Clasificación

La clasificación de los tumores cerebrales se realiza en función de la estirpe celular a partir de la cual se origina el tejido anormal (Tabla II).

Tabla II. Clasificación de los tumores del sistema nervioso según la OMS publicada en 2007

Tumores del tejido neuroepitelial		- Tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo	9509/1	• Papilar	9538/3
1. Tumores astrocíticos		- Paraganglioma	8680/1	• Rabdoido	9538/3
- Astrocitoma pilocítico	9421/1	8. Tumores del parénquima pineal		• Meningioma anaplásico	9530/3
• Astrocitoma pilomixoido	9425/3	- Pineocitoma	9361/1	2. Tumores mesenquimales no meningoteliales	
- Astrocitoma subependimario de células gigantes	9384/1	- Pineoblastoma	9362/3	- Lipoma	8850/0
- Xantoastrocitoma pleomórfico	9424/3	- Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia	9362/3	- Angiolipoma	8861/0
- Astrocitoma difuso	9400/3	- Tumor papilar de la región pineal	9395/3	- Hibernoma	8880/0
• Astrocitoma fibrilar	9420/3	9. Tumores embrionarios		- Tumor fibroso solitario	8815/0
• Astrocitoma gemistocítico	9411/3	- Meduloblastoma	9470/3	- Fibrosarcoma	8810/3
• Astrocitoma protoplasmático	9410/3	• Meduloblastoma desmoplásico	9471/3	- Histiocitoma fibroso maligno	8830/3
- Astrocitoma anaplásico	9401/3	• Meduloblastoma con modularidad extensa	9471/3	- Leiomioma	8890/0
- Glioblastoma	9440/3	• Meduloblastoma anaplásico	9474/3	- Leiomiosarcoma	8890/3
• Glioblastoma a células gigantes	9441/3	• Meduloblastoma de células grandes	9474/3	- Rabdomioma	8900/0
• Gliosarcoma	9442/3	- Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET)	9473/3	- Rabdomiosarcoma	8900/3
- Gliomatosis cerebro	9381/3	• Neuroblastoma	9500/3	- Condroma	9220/0
2. Tumores oligodendrogliales		• Ganglioneuroblastoma	9490/3	- Condrosarcoma	9220/3
- Oligodendroglioma	9450/3	• Meduloepitelioma	9501/3	- Osteoma	9180/0
- Oligodendroglioma anaplásico	9451/3	• Ependimoblastoma	9392/3	- Osteosarcoma	9180/3
3. Gliomas mixtos		- Tumor atípico teratoide/rabdoido	9508/3	- Osteocondroma	9210/0
- Oligoastrocitoma	9382/3	Tumores de nervios periféricos		- Hemangioma	9120/0
- Oligoastrocitoma anaplásico	9491/3	1. Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	- Hemangiendoteloma epiteliode	9133/1
4. Tumores ependimarios		- Celular	9560/0	- Hemangiopericitoma	9150/1
- Subependimoma	9383/1	- Plexiforme	9560/0	- Hemangiopericitoma anaplásico	9150/3
- Ependimoma mixopapilar	9394/1	- Melanótico	9560/0	- Angiosarcoma	9120/3
- Ependimoma	9391/3	2. Neurofibroma	9540/0	- Sarcoma de Kaposi	9140/3
• Celular	9391/3	- Plexiforme	9550/0	- Sarcoma Ewing-PNET	9364/3
• Papilar	9393/3	3. Perineurioma	9571/0	3. Lesiones primarias melanocíticas	
• Células claras	9391/3	- Perineurioma intraneural	9571/0	- Melanocitosis difusa	8728/0
• Tánicítico	9391/3	- Perineurioma maligno	9571/3	- Melanocitoma	8728/1
- Ependimoma anaplásico	9392/3	4. Tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (TMVNP)		- Melanoma maligno	8720/3
5. Tumores de plexos coroideos		- Epiteliode	9540/3	- Melanomatosis meníngea	8728/3
- Papiloma de plexo coroideo	9390/0	- TMVNP con divergencia mesenquimática y/o diferenciación epitelial	9540/3	4. Tumores de histogénesis incierta	
- Papiloma de plexo coroideo atípico	9390/1	- Melanótico	9540/3	- Hemangioblastoma	9161/1
- Carcinoma de plexo coroideo	9390/3	- Con diferenciación glandular	9540/3	- Liposarcoma (intracraneal)	8850/3
6. Tumores gliales de origen incierto		Tumores de las meninges		Linfomas y neoplasias hematopoyéticas	
- Astroblastoma	9430/3	1. Tumores de las células meningoteliales		- Linfomas malignos	9590/3
- Glioma cordoide del 3 ^{er} ventrículo	9444/1	- Meningioma	9530/0	- Plasmocitoma	9731/3
- Glioma angiocéntrico	9431/1	• Meningoendotelial	9531/0	- Sarcoma granulocítico	9930/3
7. Tumores neuronales y neuro-gliales mixtos		• Fibroso (fibroblástico)	9532/0	Tumores de células germinales	
- Gangliocitoma displásico de cerebelo (Lhermitte-Duclos)	9493/0	• Transicional (mixto)	9537/0	- Germinoma	9064/3
- Desmoplásico infantil astrocitoma/ganglioglioma	9412/1	• Psamomatoso	9533/0	- Carcinoma embrionario	9070/3
- Tumor disembríoplasico neuroepitelial	9413/0	• Angiomatoso	9534/0	- Tumor del Seno endodérmico	9071/3
- Gangliocitoma	9492/0	• Microquístico	9530/0	- Coriocarcinoma	9100/3
- Ganglioglioma	9505/1	• Secretante	9530/0	- Teratoma	9080/1
- Ganglioglioma anaplásico	9505/3	• Linfoplasmodioma	9530/0	• Maduro	9080/0
- Neurocitoma central	9506/1	• Metaplásico	9530/0	• Inmaduro	9080/3
- Neurocitoma	9506/1	• A células claras	9538/1	• Teratoma con transformación maligna	9084/3
- Liponeurocitoma cerebeloso	9506/1	• Cordoide	9538/1	- Tumores mixtos de células germinales	9085/3
- Tumor papilar glioneuronal	9509/1	• Atípico	9539/1	Tumores de la región selar	

Tabla III. Grados de malignidad de los tumores del sistema nervioso según la OMS

Grados	Características
I	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo, posibilidad de cura si resección quirúrgica completa
II	Lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrativo y tendencia a la recurrencia. Algunas de estas lesiones tienden a progresar a grados mayores
III	Lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa
IV	Lesiones malignas, mitóticamente activas, tendencia a la necrosis y evolución rápida tanto pre como postoperatoria

Además, cada tipo tumoral se subclasifica en diferentes grados (Tabla III) según las características histológicas (necrosis, neovascularización) y citológicas (mitosis, diferenciación celular). Se prevé que la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluya marcadores genéticos, dada la importancia que se ha visto que tienen en el pronóstico de la enfermedad (Fig. 1)⁽⁷⁾. Conocer el tipo de tumor es fundamental, porque permite no solo predecir la historia natural de la enfermedad, sino también, la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

Los astrocitomas, tumores derivados de las células gliales tipo astrocito, representan los tumores del SNC más frecuentes en la edad pediátrica, suponiendo hasta el 50% de los casos. Existen distintos tipos de astrocitomas según sus características histológicas, citológicas y agresividad. Los astrocitomas pilocíticos (Grado I de la OMS) son los más frecuentes y representan hasta el 25% de los tumores del SNC pediátricos⁽⁸⁾. Estos tumores se consi-

deran benignos y son más frecuentes en la fosa posterior, aunque pueden aparecer en cualquier localización (Fig. 2). Otras localizaciones frecuentes de los gliomas en niños son: el hipotálamo, las vías ópticas y el tronco del encéfalo. Típicamente, estas lesiones suelen ser de bajo grado (Grado I y II de la OMS), pero su localización hace que sea difícil realizar una extirpación quirúrgica completa y, por lo tanto, la morbilidad es alta y el pronóstico malo, aunque se trate de neoplasias de bajo grado.

El segundo tumor del SNC, más frecuente en niños es el meduloblastoma (Fig. 3). Este tumor se origina en el IV ventrículo, a partir de precursores de células madre neurales, y suponen entre el 15-20% de los tumores cerebrales pediátricos⁽³⁾.

Otros tumores frecuentes en edad pediátrica, derivados de células neuroepiteliales, son: ependimomas (10% de los tumores pediátricos del SNC), gangliogliomas (2,5%) y tumores neuroectodérmicos primitivos (1,9%).

En cuanto a las neoplasias pediátricas no neuroepiteliales, las más frecuentes son: los craneofaringiomas (5,6%), los tumores de células germinales (2,5%), localizados en la región pineal o en otras localizaciones y pueden ser: germinomas, teratomas, coriocarcinomas y tumores del seno endodérmico, tumores teratoides/rabdoides atípicos (1,3%) y tumores de plexos coroideos (0,9%).

La incidencia de los distintos tipos de tumores del SNC en niños, varía según el grupo de edad⁽³⁾. Así, entre los

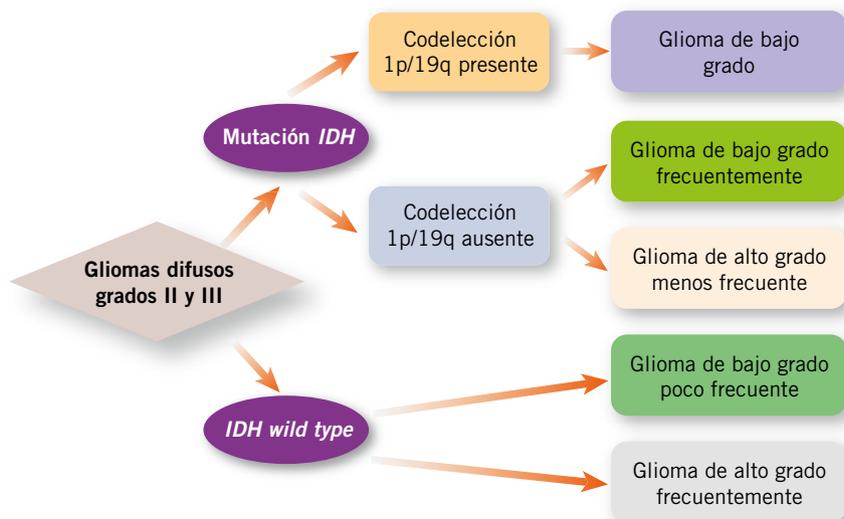


Figura 1. Clasificación de los gliomas infiltrantes según las alteraciones moleculares IDH: gen que codifica la isocitrato deshidrogenasa.

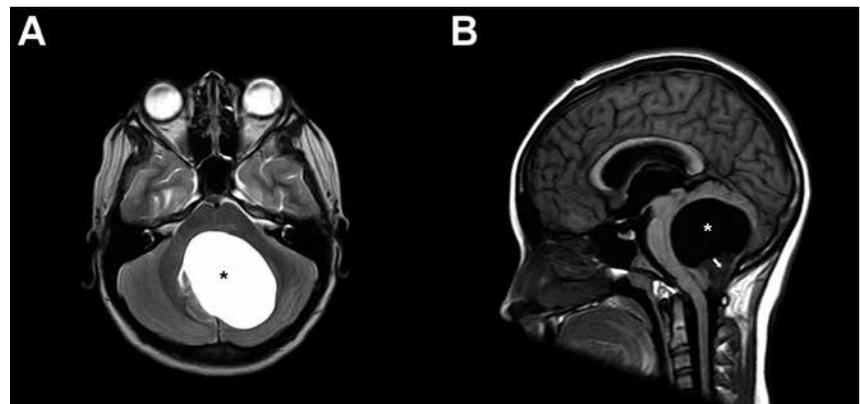


Figura 2. Astrocitoma pilocítico en RM craneal. Tumoración en hemisferio cerebeloso izquierdo con un componente quístico (*) y un componente sólido en su porción más caudal (→), que colapsa el acueducto de Silvio y el IV ventrículo. **A.** Corte axial en T2. **B.** Corte sagital en T1.

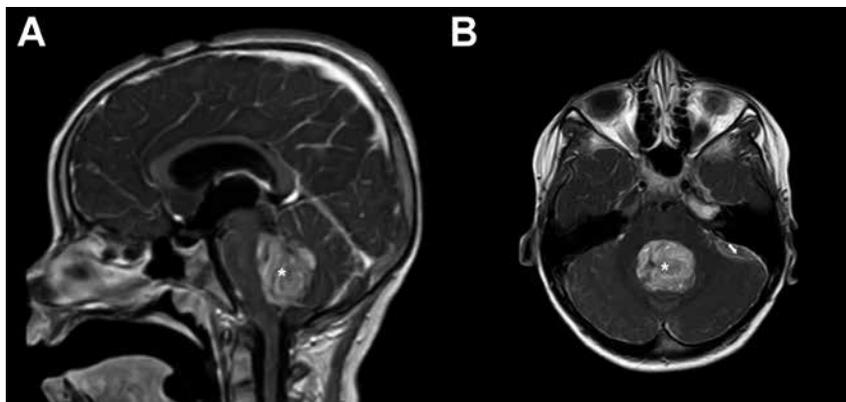


Figura 3. Medulloblastoma en RM craneal con contraste. Tumoración en IV ventrículo (*) con realce intenso y heterogéneo y una captación leptomenígea difusa de predominio en fosa posterior izquierda compatible con diseminación leptomenígea (→). **A.** Corte sagital en T1. **B.** Corte axial en T1.

0 y los 2 años, predominan: papilomas de plexos coroideos, astrocitomas desmoplásicos, teratomas, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) y tumores teratoides/rabdoides atípicos. Entre los 3 y los 11 años, los astrocitomas y craneofaringiomas son los más frecuentes. A partir de los 12 años, son frecuentes los tumores de células germinales, mientras que los craneofaringiomas son raros⁽³⁾.

La distribución de los distintos tipos de astrocitomas también varía con la edad. Los astrocitomas pilocíticos predominan, sobre todo, en el grupo de 3 a 11 años y en la adolescencia temprana, pero, a partir de los 15 años, la incidencia de los astrocitomas pilocíticos cae y son más frecuentes los astrocitomas grado III y IV de la OMS.

Clínica

El diagnóstico de tumor cerebral puede ser muy difícil en los niños. Frecuentemente, los niños, sobre todo los más pequeños, son incapaces de referir sus síntomas. Por otra parte, el curso puede ser insidioso y con manifestaciones poco específicas, tales como: cambios de carácter, irritabilidad o vómitos.

Incluso para los padres, ciertos cambios pueden pasar desapercibidos. Los síntomas y signos de los tumores intracraniales en el niño dependen de la edad, de la localización del tumor y de la presencia o ausencia de hipertensión intracranial.

Hipertensión intracranial

La cefalea es un síntoma prácticamente constante en los tumores cerebrales infantiles. Puede ir acompañada de vómitos, que suelen ser matutinos o nocturnos, e ir o no precedidos de náuseas.

En el lactante, puede manifestarse como irritabilidad o llanto inconsolable. En pacientes pediátricos con cefalea, los siguientes datos tienen valor predictivo como indicadores de proceso expansivo intracranial: cefalea durante el sueño, historia corta (<6 meses) de dolor de cabeza, asociación con confusión o vómitos, síntomas visuales y presencia de signos neurológicos anormales. Gran parte de los niños con hipertensión intracranial presentan papiledema, pero su ausencia no excluye la presencia de hipertensión intracranial. En recién nacidos y lactantes, hay dos datos muy fiables de hipertensión intracranial: la macrocefalia y la tensión de la fontanela. En estas edades, la parálisis del VI par craneal aislada, es un síntoma de hipertensión intracranial y no de focalidad.

En un alto porcentaje de tumores cerebrales infantiles, la hipertensión intracranial se debe a hidrocefalia, siendo más frecuente en los tumores de la región pineal-lámina cuadrigémina, seguidos de los infratentoriales, los de la región hipotalámica y, finalmente, de los hemisféricos.

Síntomas focales

Los síntomas y signos de focalidad son más evidentes cuanto mayor es la

edad del niño. Este hecho se debe a la inmadurez del cerebro de los niños muy pequeños, que se refleja en una falta de expresividad clínica. Estos síntomas dependen de la localización del tumor. A veces, en lactantes, una pérdida de visión importante puede pasar totalmente desapercibida hasta que la lesión está muy avanzada.

La hemiparesia, hipertonía e hiperreflexia son las manifestaciones más frecuentes en los tumores supratentoriales y, en menor proporción, los trastornos de la sensibilidad. En los infratentoriales, los síntomas y signos más habituales son: diplopía, ataxia y nistagmus.

La primera manifestación de un tumor de fosa posterior puede ser una tortícolis. En los tumores de tronco, puede haber parálisis de pares craneales y afectación de vías largas.

Epilepsia

Las crisis epilépticas pueden constituir la primera, o única, manifestación de un tumor cerebral.

Las crisis pueden ser generalizadas, focales o psicomotoras, y pueden ir seguidas de una parálisis residual postcrítica. Un trazado electroencefalográfico de afectación focal debe sugerir la realización de otros estudios complementarios para descartar un origen orgánico de las crisis, aunque hay tumores cerebrales que no producen alteraciones. Los tumores infratentoriales pueden producir enlentecimiento bilateral de la actividad cerebral.

Síntomas inespecíficos

Los cambios de personalidad, las alteraciones emocionales y la disminución del rendimiento escolar pueden ser manifestaciones de un tumor cerebral. En niños muy pequeños, la detención o el retroceso del desarrollo psicomotor sugieren una lesión orgánica y requieren un estudio más amplio.

Diagnóstico

La anamnesis y exploración clínica son fundamentales para detectar síntomas y signos de alarma que nos hagan sospechar la posible presencia de un tumor cerebral y, por lo tanto, solicitar las pruebas necesarias.

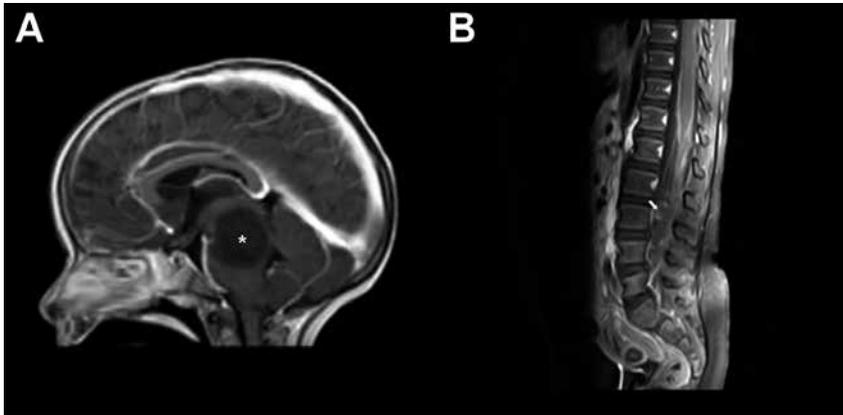


Figura 4. PNET en RM craneal (A) con metástasis espinales en RM de columna (B). Tumoración centrada en protuberancia y mesencéfalo (*). No presenta realce significativo tras la administración de contraste. Nódulo espinal con captación de contraste (→) a nivel L1-L2 compatible con metástasis. A. Corte sagital en T1 con contraste (craneal). B. Corte sagital en T1 con contraste (columna).

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son la base del diagnóstico, tratamiento, planificación quirúrgica y seguimiento. La adición de contraste intravenoso a estos estudios permite detectar la alteración en la barrera hematoencefálica, que es típico en los tumores malignos del sistema nervioso central, así como también identificar lesiones sutiles y delimitar los bordes de la lesión. Hay que tener en cuenta que en los gliomas pediátricos, lesiones de bajo grado, como los astrocitomas pilocíticos, a menudo, captan contraste a pesar de ser lesiones benignas⁽³⁾.

Tomografía computarizada (TC)

La TAC se puede obtener en el servicio de urgencias y proporciona, de forma rápida, datos sobre: la presencia o ausencia de tumor, el tamaño del mismo, la forma y densidad tumoral, la localización, el comportamiento tras la administración de contraste, presencia de calcificaciones, zonas de necrosis y quistes, edema peritumoral, desplazamientos y herniaciones cerebrales, afectación de estructuras óseas, presencia de hidrocefalia y hemorragia tumoral, etc.

Resonancia magnética (RM)

Las principales ventajas de la RM en el estudio de las neoplasias cerebrales son su capacidad multiplanar y la alta resolución de la imagen. El

manejo de diferentes parámetros y secuencias nos permite un mejor estudio de las características de la lesión, así como diferenciar los distintos tejidos del SNC. Las posibles desventajas de la RM son el largo tiempo de exploración y la degradación de la imagen si existe movimiento. Por lo tanto, se exige una gran colaboración por parte del paciente, obligando frecuentemente a la sedación o anestesia, para garantizar la calidad del estudio sin artefactos por movimiento. Otra desventaja de la RM es que, al someterse el paciente a un campo magnético intenso, puede estar contraindicada en algunos pacientes que porten componentes ferromagnéticos o cuerpos extraños metálicos.

En los últimos años, diferentes avances tecnológicos (tanto mejoras en la configuración de *hardware*, como en el desarrollo de nuevas secuencias del pulso) permiten nuevas técnicas que mejoran la detección y caracterización de los tumores. Entre estos nuevos avances, destacamos las técnicas de RM que aportan información metabólica (RM difusión-perfusión y espectroscopia por RM) y funcional (RM funcional para valorar áreas de activación del córtex cerebral en zonas elocuentes).

Algunos tumores cerebrales, como los meduloblastomas, los tumores de células germinales, los ependimomas y los PNETs, son propensos a diseminarse dentro del SNC. Por lo

tanto, si se sospecha algunos de estos tumores, se debe ampliar el estudio de neuroimagen al resto del neuroeje, para detectar precozmente metástasis (Figs. 3 y 4). Se recomienda que la RM de columna se realice antes de la intervención quirúrgica, para disminuir el número de falsos positivos secundarios a restos de sangre. Si la RM de columna se realiza después de la cirugía, es recomendable esperar, al menos, dos semanas⁽³⁾.

Angiografía cerebral

La realización de una angiografía cerebral está indicada en tumores con gran vascularización para conocer los vasos afluentes a la neoplasia, sobre todo, si se contempla la posibilidad de embolización preoperatoria como parte del tratamiento.

Punción lumbar

La punción lumbar se realiza después de las pruebas de imagen, en los tumores con tendencia a diseminarse. El objetivo es realizar un examen citológico y detectar células tumorales en líquido cefalorraquídeo (LCR), imposibles de identificar en ninguna prueba de imagen. La presencia o ausencia de células tumorales en LCR, condiciona la asignación a una determinada categoría de tratamiento.

Marcadores tumorales

En determinados tumores de la región pineal y en algunos tumores de estirpe embrionaria, la determinación de marcadores tumorales en sangre y/o LCR es importante para la orientación sobre el tipo tumoral, valorar el grado de resección, la respuesta al tratamiento y la presencia de recidiva tumoral. Los marcadores que se determinan más frecuentemente son: alfa-fetoproteína, subunidad β de la gonadotropina coriónica y el antígeno cáncero-embrionario.

Valoración neuropsicológica

La valoración neuropsicológica es cada día más importante en la planificación de la cirugía tumoral, sobre todo en tumores de bajo grado que asientan sobre áreas cerebrales funcionalmente importantes, ya que pueden proporcionar información sobre los efectos

Tabla IV. Protocolos de tratamiento de distintos tipos de tumores cerebrales pediátricos

Protocolo según tipo de tumor cerebral pediátrico	Hipótesis de estudio	Radioterapia	Quimioterapia	Duración planificada de la terapia	Nº de pacientes	Edad	Supervivencia libre de enfermedad (SLE)
Meduloblastoma de riesgo estándar							
A 9961 ⁽⁹⁾	Para determinar el riesgo del régimen basado en ciclofosfamida frente al régimen estándar	23,4 Gy RCE 55,8 Gy FP	VCR semanal durante RT. Asignación aleatoria de quimioterapia: CDDP/CCNU/ VCR vs CDDP/ ciclofosfamida/ VCR	56 semanas	379	3-18 años	81% ± 2,1% (año 5) Sin diferencia entre grupos de QT
SIOP III ⁽¹⁰⁾	Estudio aleatorio para determinar la eficacia de RT vs QT + RT	35 Gy RCE 55 Gy FP	VCR semanal durante RT carboplatino y VP16 alternando con ciclofosfamida y VP16	6 semanas para RT 20 semanas para QT + RT	179	3-16 años	67% (año 5) 59,8% RT 74,2% QT + RT
Meduloblastoma de alto riesgo							
POG 9031 ⁽¹¹⁾	Eficacia de QT pre RT en el SLE en meduloblastoma de alto riesgo	35,2-44 Gy RCE 53,2-54,4 Gy FP	Tres ciclos de QT pre RT con CDDP/VP16/ seguidos de siete ciclos de ciclofosfamida/ VCR vs misma QT dada post RT	47 semanas	224	3-18 años	68,1% ± 3% (año 5) Sin diferencia entre los dos grupos
Glioma de alto grado							
ACNS 0126 ⁽¹²⁾	Temozolamida administrada durante y después de RT, mejorará la SLE comparado con los controles históricos	54 Gy	Temozolamida durante RT seguida por RT durante 10 ciclos	50 semanas	107	3 a 22 años	11% ± 3% (año 3) Sin mejora
HIT-GBM-C ⁽¹³⁾	QT intensiva durante y después de RT, seguida de terapia de mantenimiento de valproato, mejorará SG comparada con controles históricos	54 Gy	Dos ciclos de PEV y PEI, respectivamente, durante RT seguidos de seis ciclos de PEI alternando con VCR mensual seguido de terapia continua de mantenimiento de valproato	30 semanas seguidas de terapia continua de mantenimiento de valproato	60	3-17 años	SG: 67% ± 10% (año 1) y 63% ± 12% (año 5) para pacientes con resección completa solamente. Mejora comparada con controles históricos. Sin mejora para resección incompleta
Glioma difuso de protuberancia							
ACNS 0126 ⁽¹⁴⁾	Temozolamida administrada durante RT y post RT mejorará SLE comparada con controles históricos	59,4 Gy	Temozolamida durante RT seguida de RT durante 10 ciclos	46 semanas	63	3-21 años	14% ± 5,5% (año 1) Sin mejora
ACNS 0222 ⁽¹⁵⁾	Motexafin-gadolino administrado durante RT mejorará SLE	54 Gy	Motexafin-gadolino administrado diariamente con RT	6 semanas	60	<22 años	18% ± 5% (año 1) Sin mejora

Continúa

Tabla IV. Protocolos de tratamiento de distintos tipos de tumores cerebrales pediátricos (Continuación)

HIT-GBM-C ⁽¹³⁾	QT intensiva durante y post RT seguida de terapia de mantenimiento de valproato, mejorará SG comparada con controles históricos	59,4 Gy	Dos ciclos de PEV y PEI, respectivamente, durante RT seguidos de seis ciclos de PEI alternando con VCR mensual seguido de terapia continua de mantenimiento de valproato	30 semanas seguidas de terapia continua de mantenimiento de valproato	37	3-17 años	0,4 ± 0,07 años (media ± desviación estándar de SLE) Sin mejora comparada con control (0,55 ± 0,098 media ± desviación estándar de SLE)
Glioma de bajo grado							
A 9952 ⁽¹⁶⁾	Compara la eficacia de dos regímenes activos de QT para glioma de bajo grado		Carboplatino/VCR vs CCNU/procarbina/TG/VCR	52 semanas	274	<10 años	45% ± 3,2% (año 5) Sin diferencia entre los dos regímenes
Ependinoma							
ACNS 0121*	Eficacia de RT conformada en ependinoma	59,4 Gy (>18 meses)	Solo para pacientes con resección subtotal	6 semanas	355	12 meses a 21 años	62,6% ± 2,7% (año 5) Similar a series de instituciones únicas altamente seleccionadas

Abreviaturas: CCNU: lomustina; CDDP: cisplatino; FP: fosa posterior; GBM: glioblastoma multiforme; PEI: cisplatino, etopóxido e ifosfamida; PEV: cisplatino, etopóxido y vincristina; POG: grupo de oncología pediátrica; QT: quimioterapia; RCE: radiación craneoespinal; RT: radioterapia; SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TG: tioguanina; vs: versus; VCR: vincristina; VP16: etopóxido.

*T. Merchant, comunicación personal, Julio 2015.

adversos neuropsicológicos que está produciendo el tumor y la posibilidad de secuelas neuropsicológicas. Permiten también valorar el daño causado por la resección tumoral y los efectos adversos de los tratamientos coadyuvantes, fundamentalmente de la radioterapia y quimioterapia.

Tratamiento

Existen diversas opciones de tratamiento que, fundamentalmente, son: cirugía, quimioterapia y radioterapia, en sus diversas formas.

Hay que destacar que el tratamiento de los tumores del SNC en los niños requiere un abordaje en equipo, coordinando las diversas especialidades que colaboran en el tratamiento mediante comités de neuro-oncología pediátrica. En la tabla IV⁽⁹⁻¹⁶⁾, se resumen los protocolos y estudios institucionales más recientes que han supuesto un avance en el tratamiento

de los tumores cerebrales pediátricos y una mejoría de la supervivencia.

Cirugía

La cirugía cumple dos objetivos principales: 1) establecer un diagnóstico de certeza; y 2) reducir el volumen tumoral. La citorreducción parece esencial para la ulterior eficacia de la radioterapia y quimioterapia.

Abordaje directo del tumor

Para la mayoría de los tumores, la opción preferida es el abordaje directo, con intención de exéresis total (Fig. 5), o lo más amplia posible, dependiendo de la naturaleza del tumor y de su localización. Para conseguir estos fines, disponemos de una serie de técnicas coadyuvantes, como son: la microcirugía, técnicas de cirugía mínimamente invasiva, localización intraoperatoria tumoral mediante ultrasonidos, registros neurofisiológicos intraoperatorios, neuronavegación, láser, aspirador ultrasónico, TC o RM intraoperatorias, etc.

Biopsia estereotáxica o guiada por neuronavegación

En ciertos tumores de localización profunda (tronco del encéfalo, ganglios basales o tálamo), puede estar indicada la biopsia estereotáxica o guiada por neuronavegador, que puede ir o no seguida de cirugía más amplia.

Tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia

Existen distintas opciones de tratamiento: a) colocación de drenaje ventricular externo temporalmente hasta que se extirpe la lesión tumoral que obstruye la circulación de LCR; b) inserción preoperatoria o postoperatoria de una derivación permanente de LCR (válvula ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial); y c) ventrículo cisternostomía del suelo del III ventrículo mediante neuroendoscopia. El empleo de la derivación permanente de LCR es objeto de debate, puesto que pueden presentar complicaciones como la diseminación tumoral por la derivación y

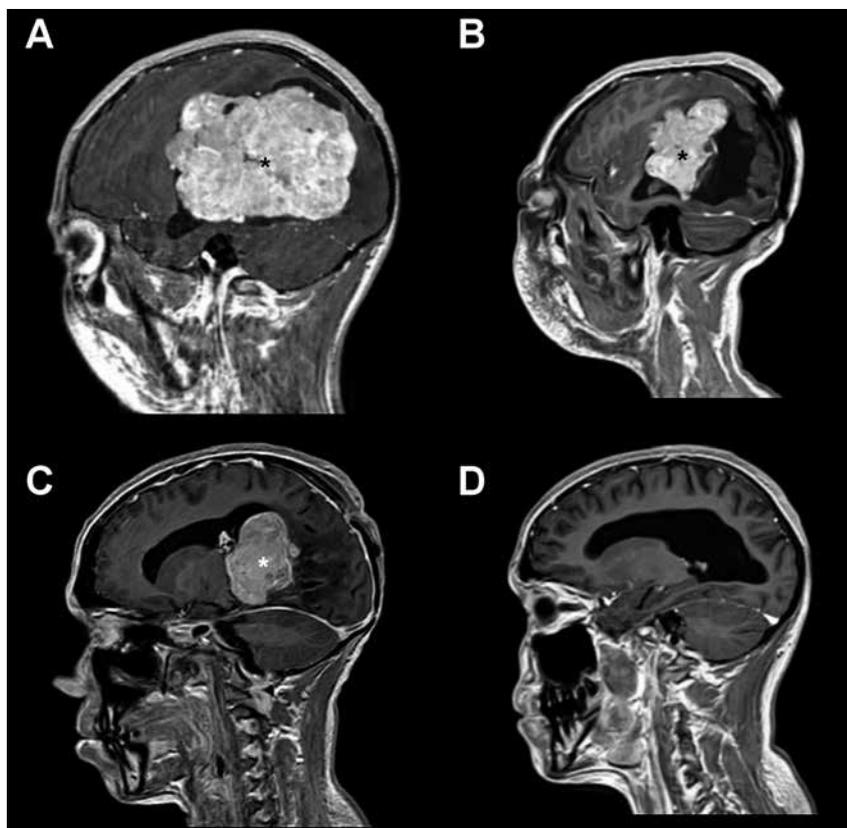


Figura 5. Papiloma de plexo coroideo en RM craneal. Masa en ventrículo lateral izquierdo (*) con intensa captación de contraste extirpada completamente en tres tiempos. **A.** Corte sagital en T1 con contraste pre operatorio. **B.** Corte sagital en T1 con contraste tras primera intervención. **C.** Corte sagital en T1 con contraste tras segunda intervención. **D.** Corte sagital en T1 con contraste tras tercera y última intervención.

la herniación transtentorial ascendente, en casos de tumores de fosa posterior.

Radioterapia

La radioterapia local está indicada en tumores malignos, en propensos a recaer, en exéresis incompletas, e incluso en tumores de bajo grado irsecables.

La tendencia es radiar el lecho tumoral y el borde adyacente. Algunos autores discuten la conveniencia de administrar radioterapia al eje craneoespinal cuando no hay evidencia de diseminación por los riesgos que comporta, especialmente teniendo en cuenta la posibilidad de diagnosticar la diseminación mediante técnicas poco invasivas, como la citología del LCR y la RM con contraste. Van apareciendo diversas modalidades de radioterapia, como son la radioterapia hiperfraccionada o la radiocirugía estereotáxica, cada vez más precisas, que permiten proporcionar altas dosis de radia-

ción, pero solo en el tejido tumoral, para disminuir los efectos secundarios derivados de la irradiación de zonas sanas. Debido a los daños irreparables que la radioterapia puede ocasionar en el SNC en desarrollo de los niños, la tendencia es a diferir, siempre que sea posible, su utilización hasta después de los 3 años de edad.

Quimioterapia

Tradicionalmente, la quimioterapia se empleaba solo en tumores malignos con alto riesgo, como el meduloblastoma y los astrocitomas de alto grado. En los últimos años, se está utilizando quimioterapia en gliomas de bajo grado incompletamente extirpados, o tras la progresión tumoral, con resultados prometedores en ciertos casos.

La quimioterapia puede seguir a la radioterapia o puede precederla. La ventaja de la quimioterapia postoperatoria es que se aprovecha la ruptura de la barrera hematoencefálica, producida

por la cirugía. La quimioterapia es más eficaz antes de que la radioterapia produzca cambios vasculares que impidan el paso de estas drogas. Sin embargo, la toxicidad de los citostáticos es menor si se administra después de la radioterapia; por lo que, se toleran dosis más altas y repetidas.

Se utilizan estimulantes hemotopoyéticos para disminuir la mielotoxicidad de ciertos agentes. En niños menores de 3 años, la tendencia actual es diferir la radioterapia, administrando mientras tanto, medicamentos citostáticos. Un nuevo abordaje es el autotrasplante de médula ósea en combinación con diversos tratamientos quimioterápicos.

Otras técnicas, aún en estudio, son: la inmunoterapia y la terapia génica.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, et al. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2986-98.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer.* 2008; 112: 416-32.
- 3.*** Reynolds R and Grant G. General approaches and considerations for pediatric brain tumor. En: Winn HR, ed. *Youmans neurologic surgery.* Elsevier; 2011. p 2040-46.
4. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2015; 16: x1-36.
5. Greenberg MS. Tumor. En: Greenberg MS, ed. *Handbook of neurosurgery.* New York. Thieme; 2010. p 582-768.
- 6.** Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 2716-36.
7. Brat DJ, Verhaak RG, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2481-98.
8. Villarejo F, Belinchon JM, Gomez de la Riva A. Prognosis of cerebellar astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24: 203-10.

9. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al: Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4202-08.
10. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1581-91.
11. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al: High-risk medulloblastoma: A Pediatric Oncology Group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2936-41.
12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-96.
13. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al: Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: A report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011; 13: 317-23.
14. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the Children's Oncology Group. *NeuroOncol.* 2011; 13: 410-16.
15. Bradley KA, Zhou T, McNall-Knapp RY, et al. Motexafin-gadolinium and involved field radiation therapy for intrinsic pontine glioma of childhood: A children's oncology group phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: e55-60.
16. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al: Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2641-47.

Caso clínico

Varón de 4 años que fue llevado al servicio de urgencias por presentar un cuadro de 8 meses de evolución de temblor en ambas manos al realizar movimientos finos, caídas frecuentes y dificultad para mover la pierna y el brazo derecho en el último mes. No había referido cefalea, ni náuseas o vómitos ni alteraciones del comportamiento.

Antecedentes personales

Embarazo controlado normal. Parto vaginal instrumentado (ventosa) a la 40+1 semanas, inducido por oligoamnios. Apgar: 9/10. No RAMc. Calendario vacunal correcto, incluido vacuna contra Neumococo y Rotavirus.

Antecedentes familiares

Sin interés para el proceso actual.

Exploración neurológica

GCS (Glasgow Coma Scale): 15. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Pares craneales normales. Movimientos oculares extrínsecos conservados, sin nistagmus. Hemiparesia derecha (4/5), puede caminar sin ayuda. Dismetría en maniobra dedo-nariz. Romberg negativo. Fondo de ojo normal, sin papiledema ni otros hallazgos patológicos.

Se le realizó un TC craneal urgente que evidenció un ensanchamiento difuso del tronco del encéfalo sospechoso de tumor, sin signos de hidrocefalia. Ingresó para iniciar tratamiento y completar estudio.

Exploraciones complementarias

- *RM craneal con contraste intravenoso, angioRM y espectroscopía* (Fig. 6). Tumoración sólido-quística bien definida, localizada en la vertiente izquierda del mesencéfalo y se extiende caudalmente hasta protuberancia superior izquierda. El polo sólido en el margen posterolateral de la tumoración presenta un realce heterogéneo tras la administración de contraste. No se observa restricción de la difusión. La lesión ejerce ligero efecto de masa con impronta y desplazamiento del III ventrículo. Discreto edema vasogénico perilesional. El estudio de espectroscopía RM del componente sólido de la lesión se observa un descenso del pico N-acetil-aspartato y discreta elevación de colina sin pico reseñable de lípidos o lactato. No se visualizan alteraciones en angio-RM de polígono de Willis. Sistema ventricular de tamaño normal y morfología conservada.

- *Potenciales evocados somatosensoriales*: alteración de la conducción medular de los cordones posteriores tras estímulo del nervio tibial posterior derecho.

Tratamiento

Fue intervenido quirúrgicamente, realizándole craneotomía temporal izquierda, evacuación del quiste y biopsia de la porción sólida del tumor. Presentó buena evolución postquirúrgica, clínica y radiológica. Un mes y medio después de la cirugía sufrió empeoramiento de la paresia de pierna derecha, por lo que se realizó nueva RM craneal que objetivó un aumento de tamaño de la porción quística de la lesión mesencefálica. Se decidió reintervenir al paciente para evacuar el quiste e implantar un reservorio Ommaya para evitar nuevas reintervenciones. Se completó tratamiento con quimioterapia.

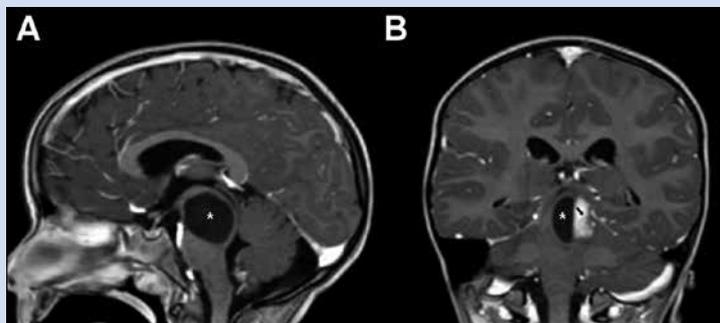


Figura 6. RM craneal en T1 con contraste. Tumoración con un componente quístico (*) y otro sólido (→) en su margen posterolateral con realce heterogéneo tras la administración de contraste. **A.** Corte sagital en T1. **B.** Corte coronal en T1.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Tumores cerebrales en niños

33. Ante una posible focalidad neurológica brusca o progresiva en un niño, ¿cuál sería la respuesta CORRECTA?
- Ingresaría al paciente y le realizaría una punción lumbar urgente.
 - Solicitaría al paciente una RM craneal preferente desde consulta.
 - Solicitaría al paciente un TC craneal urgente.
 - Derivaría al paciente a consultas externas de neurología o neurocirugía.
 - Derivaría al paciente a consulta de psiquiatría, para descartar un trastorno somatomorfo.
34. El edema de papila (señale la VERDADERA):
- Está presente en todos los casos de hipertensión intracraneal.
 - Los tumores cerebrales nunca producen hipertensión intracraneal ni edema de papila.
 - La ausencia de edema de papila no descarta la presencia de hipertensión intracraneal.
 - No es un signo de hipertensión intracraneal.
 - Es un signo de hipertensión intracraneal en adultos, pero no en niños.
35. Señale cuál de las siguientes es FALSA:
- Los astrocitomas representan los tumores del SNC más frecuentes en la edad pediátrica, suponiendo hasta un 50% del total.
 - El meduloblastoma es el segundo tumor más frecuente del SNC en niños y se origina a partir de precursores de células madre neurales en el IV ventrículo.
 - La incidencia de los distintos tipos de tumores en niños varía según el grupo de edad, predominando entre los 0-2 años los astrocitomas de bajo grado, entre los 3-11 años los meduloblastomas y en los mayores de 12 años, los tumores craneofaringiomas.
 - La distribución de los distintos tipos de astrocitomas también varía con la edad. Los astrocitomas pilocíticos predominan en el grupo de 3 a 11 años y en la adolescencia temprana, pero a partir de los 15 años son más frecuentes los astrocitomas grado III y IV de la OMS.
 - Los gliomas difusos con mutación *IDH* y sin codelección 1p/19q son frecuentemente de bajo grado.
36. Señale la respuesta CORRECTA sobre los tumores cerebrales en edad pediátrica:
- En los menores de 2 años, predominan los tumores de alto grado y con localización más desfavorable, por lo que presentan un peor pronóstico y una supervivencia menor.
 - Son más frecuentes los tumores supratentoriales que los infratentoriales.
 - En la neurofibromatosis tipo 1, producida por la mutación del gen *NF1*, localizado en el cromosoma 17, existe una predisposición al desarrollo de meduloblastomas.
 - La exposición intrauterina a radiaciones ionizantes supone un aumento de riesgo de desarrollar tumores cerebrales, sin embargo, los niños con leucemia linfoblástica que recibieron radioterapia craneal, no presentaron una mayor incidencia de tumores cerebrales.
 - El tiempo de latencia entre la radioterapia y el desarrollo de un tumor cerebral es de 2 años, después de este tiempo, los pacientes que han recibido radioterapia craneal no tienen más riesgo de desarrollar un tumor cerebral.
37. Señale la respuesta FALSA:
- La anamnesis y la exploración clínica son fundamentales para detectar síntomas y signos de alarma en los niños, que hagan sospechar la presencia de un tumor cerebral.
 - En niños, es frecuente que el diagnóstico de un tumor cerebral se retrase varios meses, debido a que los niños no suelen ser capaces de referir los síntomas y pueden presentar signos poco específicos, como: cambios de carácter, irritabilidad o vómitos.
 - La tortícolis puede ser la primera manifestación de un tumor de fosa posterior en niños.

- d. En recién nacidos y lactantes, la parálisis aislada del VI par craneal no es signo de hipertensión intracraneal sino de focalidad neurológica.
- e. En niños pequeños, la detención o el retroceso del desarrollo psicomotor obligan a descartar la presencia de una lesión orgánica mediante una prueba de imagen.

Caso clínico

38. **Dados los hallazgos en la RM craneal (Fig. 6) y la edad del paciente, lo MÁS PROBABLE es que se trate de:**

- a. Glioma de alto grado.
- b. Glioma de bajo grado.
- c. Meduloblastoma.

- d. PNET.
- e. Papiloma de plexo coroideo.

39. **Para completar el estudio de extensión, se DEBE realizar:**

- a. Punción lumbar para localizar células tumorales en el LCR.
- b. Rx serie ósea.
- c. RM de columna completa con contraste.
- d. TC de cuerpo entero.
- e. Biopsia de la tumoración directamente, ya que no es necesario realizar estudio de extensión debido a las características del tumor.

40. **La MEJOR opción de tratamiento para este paciente es:**

- a. Quimioterapia y radioterapia, puesto que el tumor es inoperable por su localización.
- b. Biopsia cerebral para llegar al diagnóstico y tratamiento adecuado.
- c. Extirpación quirúrgica completa para evitar tratamientos con quimioterapia y radioterapia por sus secuelas a esta edad.
- d. Radioterapia, ya que es lo más eficaz en este tipo de tumores y el paciente tiene más de tres años.
- e. Quimioterapia, puesto que el tumor es inoperable y el niño menor de cinco años, y a esta edad no es posible irradiar a los pacientes por las graves secuelas.

Histiocitosis o enfermedades histiocitarias

L. Madero López*, E. Soques Vallejo**

*Jefe de Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Niño Jesús (Madrid). Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. **Médico Adjunto del Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Niño Jesús (Madrid)



Resumen

Las histiocitosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico. Dentro de este grupo, se encuentra la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la linfocitosis hemofagocítica (HLH). La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas, que puede afectar a distintos órganos y sistemas, más frecuentemente a hueso y piel. Presentan una incidencia desconocida, siendo más frecuente en la infancia, especialmente entre el primer y cuarto año de vida. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia de la lesión más accesible, en la que se observan células de Langerhans patológicas (CD1 y CD207 positivo). Existen distintas pautas de tratamiento, basadas fundamentalmente en la combinación de prednisona y vinblastina.

La HLH se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, con una proliferación incontrolada de linfocitos T y macrófagos. Es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoces, con el objetivo de suprimir la inflamación responsable del fallo multiorgánico.

Abstract

Histiocytosis is a group of diseases characterized by cell proliferation of the mononuclear phagocyte system. The Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) and the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) belong to this group. LCH is characterized by clonal proliferation of dendritic cells, which can affect various organs and systems, most often the bones and skin. The incidence of this disease is unknown, being more frequent in infancy, especially between the first and fourth year of life. The definitive diagnosis is done by biopsy of the most accessible lesion, in which pathological Langerhans cells (CD1 and CD207 positive) are observed. There are different treatment regimens, primarily based on the combination of prednisone and vinblastine. HLH is characterized by an exaggerated inflammatory response, with an uncontrolled proliferation of T lymphocytes and macrophages. Early diagnosis and treatment are essential, in order to suppress inflammation responsible for multiple organ failure.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans; Linfocitosis hemofagocítica.

Key words: Langerhans Cell Histiocytosis; Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 412–417

Introducción

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades, de causa desconocida, caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (macrófagos y células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas. Su presentación clínica es variable.

Estas células derivan de los progenitores CD34+ de la médula ósea (MO) y comparten características similares en lo que se refiere a su origen, presencia de antígenos de membrana y síntesis de citocinas.

Clasificación según la Sociedad Internacional del Histiocito (*Histiocyte Society*, HS):

- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL).
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas mieloides CD1a+/CD207+ (langerina), que se presentan a cualquier edad y pueden afectar a distintos órganos y sistemas.

Es sinónimo del término, antes utilizado de Histiocitosis X y ha recibido diversos nombres, que reflejan la variabilidad de su presentación.

Epidemiología

Incidencia desconocida, con afectación más frecuente en la infancia, especialmente entre el primer y cuarto año de vida.

Es una enfermedad esporádica que ocurre más frecuentemente, aunque no de forma exclusiva, en niños. Se ha descrito una alta concordancia entre gemelos monocigotos⁽¹⁾.

Su incidencia real es desconocida, ya que se trata de una entidad infra-diagnosticada. Se estima una incidencia anual entre 2 y 10 casos por millón de niños menores de 14 años, con un pico de edad entre 1 y 4 años⁽²⁾.

Etiología y patogenia

Se han analizado distintos factores etiopatogénicos, sin resultados concluyentes. El único factor predisponente

encontrado es el tabaco, en las formas pulmonares aisladas en adultos⁽²⁾.

La patogenia exacta es desconocida, aunque se sabe que juegan un papel importante: las citocinas proinflamatorias, la proliferación clonal y las mutaciones oncogénicas.

Un estudio publicado en el año 2010, comprobó la presencia de mutaciones somáticas BRAF-V600E en lesiones de HCL mediante el estudio molecular de células dendríticas CD1a+. Existen otros tipos de mutaciones: *MAP2K1* y *ARAF*⁽²⁻⁴⁾. BRAF es una quinasa intermedia de la vía RAS-RAF-MEK-ERK. Su activa-

ción afecta a diversas funciones celulares como la proliferación y migración, pero no es suficiente para transformar completamente las células. Tampoco explica todos los casos ni es exclusiva de la HCL, ya que se detecta en:

- Otras neoplasias (melanoma, cáncer de tiroides, gliomas).
- Procesos benignos (nevus cutáneo, pólipos de colon).

Anatomía patológica

En la histología, se observan células de Langerhans patológicas (CD1a o CD207 positivo).

Tabla 1. Características clínicas

Órgano	Características
Ósea	<ul style="list-style-type: none"> - Presente en el 80-100% de los pacientes con HCL - Síntoma más frecuente: dolor, también masa de partes blandas - Acuñaamiento vertebral, dando alteraciones escolióticas, que originan fracturas patológicas - Rx: lesiones osteolíticas, únicas (31%) o múltiples, sin reacción perióstica - Localización más frecuente: calota craneal, fémur, pelvis, tibia, escápula, húmero, vértebras y costillas.
Cutánea	<ul style="list-style-type: none"> - >40% - Manifestaciones más comunes: pápula purpúrica de marrón a violácea o eccema seborreico - Más frecuentes en: cabeza, cuello, tronco, ingles y extremidades
Ganglios linfáticos y bazo	<ul style="list-style-type: none"> - <10% - Esplenomegalia al diagnóstico (5%) - Predominio en región cervical, inguinal, axilar, mediastínica y retroperitoneal
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> - 10% - Predominio en adultos - Síntomas: tos no productiva, disnea, dolor torácico - Neumotórax espontáneo (recurrencia 15-25%) - Diagnóstico: biopsia pulmonar. Biopsia transbronquial diagnóstica < 40% de los casos
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatomegalia - Elevación de enzimas hepáticas, disfunción hepática, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia...
Médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> - 6% - Diabetes insípida - Localización más frecuente: eje hipotálamo-hipofisario y cerebelo
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2% - Malabsorción y diarrea sanguinolenta - Diagnóstico: biopsia gastrointestinal

Tabla II. Presentación clínica y pruebas complementarias diagnósticas⁽¹⁰⁾

Órgano	Clínica	Pruebas
Hueso	Dolor Tumefacción Proptosis Fractura	Biopsia Serie ósea, TC o RM (considerar PET si lesiones múltiples dudosas)
Piel	Rash persistente Otitis crónica externa Úlceras	Biopsia
Ganglios linfáticos	Adenopatías	Biopsia, ecografía, TC
Pulmón	Taquipnea Tos Dificultad respiratoria Neumotórax	Rx de tórax TC de alta resolución Lavado broncoalveolar
Hígado	Hepatomegalia Ictericia Edemas	Bioquímica hepática Estudio de coagulación Ecografía, TC
Bazo	Esplenomegalia	Ecografía
Médula ósea (MO)	Palidez Sangrado	Hematimetría Aspirado/biopsia de MO
Tubo digestivo	Pérdida de peso Diarrea	Endoscopia Biopsia
Eje hipofisario	Poliuria, polidipsia Alteraciones de crecimiento	RM cerebral Prueba de sed Hormonas
Sistema nervioso central	Problemas neurológicos	RM cerebral

El diagnóstico definitivo es histológico, obtenido mediante biopsia de aquellas lesiones más accesibles, generalmente piel y hueso⁽²⁾. Es necesario demostrar la presencia de células de Langerhans patológicas, que se definen por la expresión de CD1a en su membrana citoplasmática o positividad para Langerina (CD207). Además, se observa un infiltrado inflamatorio granulomatoso que contiene macrófagos, linfocitos y eosinófilos^(5,6).

Las células de Langerhans en la HCL son precursores mieloides inmaduros, por ello, la HCL se clasifica dentro de las neoplasias mieloides.

Positividad para:

- S100
- CD1a
- CD207
- Gránulos de Birbeck

Manifestaciones clínicas

Presentación clínica variable, con afectación más frecuente a nivel óseo y cutáneo.

La presentación clínica de estos pacientes va a depender de la localización de las lesiones y de la extensión (Tabla I). La enfermedad está limitada a un órgano en el 55% de los pacientes (p. ej., hueso), el resto presenta afectación multisistémica.

Clasificación según la extensión⁽⁶⁾:

- Afectación de un solo órgano o sistema (unifocal o multifocal): afectando a hueso, piel, ganglios linfáticos, pulmón, sistema nervioso central u otros.
- Afectación multisistémica: afectación de 2 o más órganos o sistemas.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo es histológico, mediante biopsia.

Se debe realizar (Tabla II):

- Historia clínica, anamnesis y exploración física: especial atención a la presencia de: fiebre, dolor, rash cutáneo, pérdida de apetito o de peso, diarrea, poliuria...
- En la exploración física, incluir temperatura, peso y talla, así como el estadio de Tanner.
- Pruebas complementarias: hematimetría, coagulación, bioquímica (función renal, enzimas hepáticas, iones, ferritina, albúmina), orina, ecografía abdominal y radiografía de tórax.
- Biopsia: examen histológico, inmunohistoquímica e inmunofenotípico de la lesión, junto con infiltrado inflamatorio característico y células de Langerhans patológicas (positividad con las tinciones con anti CD1a y/o anti CD207)^(7,8).
- Valoración de la extensión (órganos afectados).

Si existen lesiones múltiples, debe realizarse biopsia del órgano más accesible, generalmente, piel o hueso. No es necesario realizar biopsia de todos los órganos si se ha confirmado HCL en un órgano afecto⁽⁹⁾ (Tabla III).

Tabla III. Órganos de riesgo. LCH IV Study Protocol⁽⁹⁾

Hematopoyético	Al menos, 2 de los siguientes: - Anemia < 10 g/dl - Leucopenia < 4.000/mcl - Trombocitopenia < 100.000/mcl
Hígado	Aumento de > 3 cm bajo borde costal en línea medioclavicular Disfunción (hipoproteinemia <5,5 g/dl, hipoalbuminemia <2,5 g/dl) Hallazgos histológicos de enfermedad activa
Bazo	Aumento >2 cm bajo borde costal en línea medioclavicular

Tabla IV. Criterios diagnósticos propuestos en HLH-2004⁽¹³⁾

1. Diagnóstico molecular compatible con HLH: mutaciones en *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP2*, *Ra-b27A*, *STX11*, *SH2D1A* o *BIRC4*
2. En ausencia de diagnóstico molecular, diagnóstico clínico: hallazgo de 5 de los siguientes 8 criterios:
 - Criterios diagnósticos iniciales:
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Bi-pancitopenia:
 - Hb \leq 9 g/dl, plaquetas \leq 100.000/mcl, neutrófilos \leq 1.000/mcl
 - Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
 - Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios
 - Nuevos criterios diagnósticos:
 - Ferritina elevada (\geq 500 mcg/L)
 - Actividad de células NK baja o nula
 - CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2) elevado para la edad

Tratamiento

Manejo terapéutico variable, basado fundamentalmente en la combinación de prednisona y vinblastina.

El manejo terapéutico de los pacientes con HCL es muy variable y depende del tipo de afectación: algunas lesiones regresan espontáneamente, otras lesiones no precisan de ningún tratamiento y la evolución es excelente, mientras que otras formas tienen un curso grave con afectación multiorgánica que puede evolucionar de forma fatal^(6,9,10).

- Los pacientes que presentan afectación en un solo órgano o sistema, sin afectación sistémica (afectación exclusiva de piel, lesión única en hueso, afectación de un solo ganglio linfático), no reciben quimioterapia.
- Los pacientes que presentan una afectación más extensa precisan de tratamiento con quimioterapia. La pauta de tratamiento depende de la clasificación según el grupo de riesgo, pero se basa fundamentalmente en la combinación de 2 fármacos, prednisona y vinblastina, en ciclos de inducción, seguidos de diferentes pautas de mantenimiento según respuesta inicial.

Un problema importante son las reactivaciones en las formas multisistémicas, que oscilan entre 25-55%.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)⁽¹²⁾

Síndrome de activación inmune patológica, caracterizado por una respuesta inflamatoria exagerada, con una proliferación incontrolada de linfocitos T citotóxicos y macrófagos activados, que liberan gran cantidad de citocinas frente a diferentes desencadenantes.

Se distinguen 3 formas^(10,11):

- Primarias, genéticas o familiares:
 - Herencia autosómica recesiva.
 - Alteración de la citotoxicidad y apoptosis, debido a una disminución o ausencia de la actividad de las células NK.
- Secundarias a:
 - Infecciones (especialmente víricas, como: VEB, CMV...).
 - Neoplasias malignas.
 - Enfermedades autoinmunes.
 - Enfermedades metabólicas.
- Síndrome de activación macrofágica (MAS): es una complicación grave de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, que puede considerarse como una variante de HLH secundaria.

Se estima que la frecuencia de las formas secundarias es mayor que la de las primarias. Sin embargo, hay que tener un elevado grado de sospecha, ya que puede pasar inadvertido y solaparse con otras entidades clínicas.

Etiopatogenia

Caracterizada por una activación inmune exagerada.

Muchas de estas formas primarias están causadas por defecto en la destrucción de las células diana por los linfocitos T citotóxicos (LTC). Esta incapacidad de eliminar patógenos y controlar la respuesta inmune provoca una activación inmune exagerada, con producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Los LTC, junto con los macrófagos activados, producen una inflamación sistémica que da lugar a la infiltración de los tejidos y a la disfunción orgánica⁽⁷⁾.

En un 40-50% de los pacientes, se ha demostrado mutación en los genes de la perforina (*PRF-1*). La perforina es una proteína, presente en linfocitos y macrófagos, que favorece la lisis osmótica mediante la formación de poros en la membrana de la célula diana. Además, el defecto en su función impide la finalización de la actividad de las células presentadoras de antígeno, persistiendo la estimulación de los LT⁽¹⁴⁾.

Anatomía patológica

Es característica, la acumulación de histiocitos y linfocitos T citotóxicos en los tejidos (linfohistiocitosis).

También, pueden observarse macrófagos activados que fagocitan células sanguíneas (hemofagocitosis), así como infiltrado inflamatorio que puede afectar a cualquier órgano, aunque los más frecuentemente implicados son: médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y sistema nervioso central⁽¹⁴⁾.

Clínica y diagnóstico

El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos propuestos en el protocolo de HLH (2004) (Tabla IV).

La presentación clínica es muy variable. La progresión de los síntomas y signos clínicos es el dato más característico de HLH y debe alertarnos sobre una respuesta inmune anormal.

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz para indicar el tratamiento adecuado.

Tabla V. HLH primaria y HLH secundaria

<i>HLH primaria</i>	<i>HLH secundaria</i>
- Quimioterapia (etopósido + PDN + MTX IT)	- Tratamiento de la causa desencadenante
- +/- Ciclosporina	- Corticoides
- + TPH alogénico	- Ig IV (si etiología vírica)

Comentarios:

- Otros síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio que nos sugieren que estamos ante una HLH: síntomas neurológicos, adenopatías, ictericia, *rash* cutáneo, hepatopatía, hipoproteinemia, hiponatremia, aumento de VLDL, disminución de HDL y, en el LCR, pleiocitosis y/o hiperproteinorraquia.
- La ausencia de hemofagocitosis en médula ósea (MO) no excluye el diagnóstico. Valorar realizar aspirados de MO seriados o buscarla en otras localizaciones (adenopatías, bazo, hígado).
- Hiperferritinemias > 1.000 ng/ml son muy indicativas de HLH.

El cuadro clínico-histológico puede ser indistinguible entre las formas primarias y secundarias. La presencia de un desencadenante vírico, por ejemplo, no excluye las formas primarias, ya que puede estar implicado en ambas formas.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir la hiperinflamación responsable del fallo multiorgánico.

Dado que se trata de una situación de urgencia de riesgo vital, el tratamiento debe instaurarse precozmente si existe alta sospecha diagnóstica, incluso en ausencia de pruebas confirmatorias^(14,15).

El esquema terapéutico se recoge en el protocolo HLH-2004, que consta de una fase de inducción (8 semanas), que incluye: etopósido, dexametasona, con/sin hidrocortisona/metotrexato intratecal semanal, seguido de una fase de mantenimiento (9-40 semanas) con pulsos de dexametasona, VP16 y ciclosporina. El tratamiento de mantenimiento puede prolongarse el tiempo

necesario hasta que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) esté dispuesto.

Con este esquema, alrededor del 50-75% de los pacientes entran en remisión.

Indicaciones del TPH⁽¹³⁾ (Tabla V):

- Formas primarias.
- Formas secundarias recurrentes en ausencia de diagnóstico genético o que progresan pese al tratamiento adecuado.
- Pacientes con persistencia de disfunción citotóxica de las células NK.

Otros tipos de histiocitosis

Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de histiocitos diferentes a las denominadas células de Langerhans.

Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas

Afección benigna caracterizada por afectación ganglionar generalizada, con ganglios de gran tamaño.

Se trata de un trastorno no clonal, poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de grandes adenopatías no dolorosas, a nivel cervical, axilar e inguinal, de consistencia dura y generalmente múltiples^(10,16). Aproximadamente, en un 40% de los casos, puede existir afectación extranodal.

Se caracteriza por su curso larvado y benigno, cuya única manifestación clínica puede ser la febrícula o pérdida de peso.

El diagnóstico se basa en la biopsia ganglionar. Son muy característicos, aunque no exclusivos de esta enfermedad, los fenómenos de emperipolesis (presencia de linfocitos dentro del citoplasma de los histiocitos S100+)⁽¹⁶⁾.

La evolución es variable, desde regresión espontánea a progresión. La respuesta a esteroides y quimioterapia es pobre, por lo que se recomienda en pacientes con situaciones amenazantes para la vida o con recaídas múltiples.

Xantogranuloma juvenil

Se trata de una enfermedad rara, generalmente benigna y autolimitada, de comienzo típico en la infancia. Generalmente, se presenta como lesiones cutáneas, de tamaño variable, únicas o múltiples, nodulares o papulares, del mismo color que la piel o amarillento, rojizo o violáceo, que suelen afectar al cuero cabelludo, extremidades o tronco. Además de las formas cutáneas, puede llegar a ser sistémica (<5%), con afectación de múltiples órganos.

En la biopsia, se observa un infiltrado mixto de macrófagos espumosos, linfocitos y células gigantes de Touton, caracterizadas por presentar núcleos dispuestos en círculos formando una corona rodeada de citoplasma con abundantes depósitos de lípidos.

Se diferencian de la HCL por la negatividad de S100 y CD1a.

No suelen requerir tratamiento y el pronóstico es excelente, salvo en las formas sistémicas más graves, en las que suele usarse quimioterapia con pautas similares a la HCL (prednisona y vinblastina).

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2012; 156: 163-72.
2. Kenneth L McClain. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. En *UpToDate*. 2015.
- 3.** Monsereenusorn C, Rodríguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015; 29: 853-73.
4. Kenneth L McClain. Clinical manifestations, pathologic, features and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. En *UpToDate*. 2015.
5. Jordany MB y Filipovich AH. Histiocytosis Disorders. En: Hoffman R,

- Benz E. eds. Hematology: Basic principles and Practice, Philadelphia: 6ª edición; 2013. p 686-700.
6. Demellawy DE, Young LJ, De Nanassy J, et al. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Royal Collage of Pthologist of Australasia*. 2015; 47: 294-301.
 7. Mellor-Heineke S, Villanueva J, Jordan MB, al. Elevated granzyme B in cytotoxic lymphocytes is a signature of immune activation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*; 2013, 4-72.
 8. Gomis F, Gómez-Seguí I, Carreras E. Histiocitosis. En: Sanz MA y Carreras E, eds. Manual práctico de Hematología Clínica. Barcelona: editorial Antares; 2015. p531-40.
 9. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans cell histiocytosis. EudraCT Nr.: 2011.
 - 10.*** Astigarraga I. Histiocitosis. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, ed. Hematología y Oncología Pediátrica. Madrid: Ergon S.A. 2015. P 543-50.
 11. McClain KL. Clinical fetures and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. En: Uptodate. 2015.
 12. Pérez-Martínez A. Síndromes hemofagocíticos (II): diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin*. 2013; 11: 245-53.
 13. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004.
 - 14.** Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 82-9.
 15. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Clin Immunol*. 2010; 6(1), 137-54.
 16. Permatin B, Gómez-Chacón J, Llavador M, et al. Benign massive lymphadenopathy: Rosai-Dorfman disease. *Anal de Pediatría*. 2014; 81: 6.

Bibliografía recomendada

- Arceci RJ. *When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes*. *Hematol*. 2008; 15: 359-67.

Interesante artículo que destaca la importancia de más estudios sobre criterios diagnósticos y enfoques terapéuticos más efectivos.

- Thomas C, Emile F, Donadieu J. *Histiocitosis de Langerhans*. *Pediatría*, 2007, 42: 1-8.

Artículo en el que se hace una amplia revisión sobre la histiocitosis.

Caso clínico

Niña de 4 meses de edad que presenta *rash* papuloso en tronco y cuero cabelludo de un mes de evolución, al que asocia anorexia, estancamiento póndero-estatural (p3) y hematoquecia.

Antecedentes personales

- Vacunación correcta.
- No alergias conocidas.

Antecedentes familiares

- Sin interés para el proceso actual.

Pruebas complementarias

Se realiza biopsia cutánea, compatible con HCL, con inmunorreactividad intensa para CD1A y S100. Tras descartar alergia a proteínas de leche de vaca, se realiza

endoscopia digestiva, observándose signos de duodenitis y colitis inespecíficas. El estudio histológico muestra infiltrado histiocitario acompañado de eosinófilos en mucosa colorrectal, con inmunohistoquímica compatible con HCL. El resto del estudio de extensión descarta enfermedad en otras localizaciones.

Evolución y tratamiento

Como HCL multisistémica sin afectación de órganos de riesgo, recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LCH III grupo B, consistente en inducción con esteroides y vinblastina durante 6 semanas, con buena respuesta de las lesiones cutáneas y desaparición de la infiltración colónica.

Posteriormente, completa un año de tratamiento de mantenimiento con esteroides y vinblastina, manteniéndose en remisión 10 meses tras la finalización del tratamiento.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Histiocitosis o enfermedades histiocitarias

41. En cuanto a la histiocitosis de las células de Langerhans (HCL), señale la respuesta FALSA:
- La HCL se caracteriza por una proliferación clonal de células dendríticas mieloides.
 - Se definen por la positividad a CD1a y CD207.
 - Su incidencia es elevada, afectando más frecuentemente a la edad adulta.
 - La presentación clínica de esta entidad es variable, afectando más frecuentemente a nivel óseo y cutáneo.
 - De los pacientes que precisan tratamiento, la pauta terapéutica más usada es la combinación de prednisona y vinblastina.
42. En relación a la presentación clínica de la HCL, señale la respuesta CORRECTA:
- La afectación ósea es frecuente (80-100% de los pacientes) y se manifiesta con dolor, a veces, también asociado a masa de partes blandas.
 - Es característica la reacción perióstica de las lesiones osteolíticas observadas en la radiografía.
 - La HCL puede estar limitada a un solo órgano (55% de los pacientes), o bien, presentar afectación multisistémica.
 - Las respuestas a y b son correctas.
 - Las respuestas a y c son correctas.
43. Ante un paciente con sospecha de HCL, ¿QUÉ pruebas realizarías para el diagnóstico?
- Biopsia de la lesión más accesible.
 - Si existen lesiones múltiples, es necesario biopsia de todas ellas, aunque se haya confirmado HCL en un órgano afecto.
 - Pruebas de laboratorio y de imagen para valorar la extensión.
 - La a y c.
 - La a, b y c.
44. Respecto a la linfocitosis hemofagocítica (HLH), señale la respuesta CORRECTA:
- El objetivo del tratamiento es suprimir la hiperinflamación responsable del fallo multiorgánico.
 - Ante la sospecha diagnóstica, debemos confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento.
 - El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) solamente está indicado en las formas primarias.
 - La hiperferritinemia >100 ng/ml es muy indicativa de HLH.
 - La incidencia de formas primarias de HLH es mucho mayor que la de formas secundarias.
45. ¿Cuál de los siguientes puntos NO forma parte de los criterios diagnósticos de la HLH?
- Hipofibrinogenemia.
 - Fiebre.
 - Esplenomegalia.
 - Rash cutáneo.
 - CD25 elevado para su edad.

Caso clínico:

46. El diagnóstico de HCL en el paciente presentado se realiza MEDIANTE:

- La clínica de rash cutáneo es sugestiva de HCL, ya que sabemos que, junto con la afectación ósea, la cutánea es la manifestación más frecuente.
- Es necesario el estudio histológico mediante biopsia, lo que confirmará el diagnóstico de HCL.
- La afectación gastrointestinal constituye una manifestación poco frecuente de la HCL.
- Todas son falsas.
- a, b y c son correctas.

47. ¿En QUÉ entidades deberíamos pensar en una niña con esta sintomatología?

- Alergia a proteínas de leche de vaca.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

- d. Inmunodeficiencias.
- e. Todas son correctas.

48. Respecto al caso clínico, ¿cuál es la afirmación FALSA?

- a. El tratamiento de elección es la combinación de corticoides y vinblastina.
- b. La forma habitual de presentación de la enfermedad gastrointestinal en la HCL es el antecedente de estancamiento ponderal en un lactante que asocia lesiones cutáneas y síntomas digestivos.
- c. La perforación intestinal es una forma de presentación gastrointestinal frecuente.
- d. Es más frecuente en menores de 2 años.
- e. La presencia de enteropatía pierde proteínas se asocia con una evolución desfavorable.



Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (1ª parte)

G. Albi Rodríguez

Profesor asociado del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
Facultativo especialista en Radiodiagnóstico del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid



Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen son un pilar clave en el diagnóstico y evaluación de los niños con patología maligna. Las más utilizadas son: la radiología convencional, la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), que son las que se van a exponer en el presente artículo. Otras serían la radiología intervencionista (toma de biopsias, inserción de vías centrales con control de imagen, etc.), así como la medicina nuclear.

En la edad pediátrica se debe disminuir, en lo posible, el número de exploraciones con radiaciones ionizantes, por el potencial riesgo de cáncer secundario. Deben adaptarse, por tanto, los protocolos clínicos, de manera que se priorice la realización de ecografía y/o RM.

Radiología convencional⁽¹⁾

A menudo, es la técnica de imagen inicial para el diagnóstico del cáncer en Pediatría. Es fundamental, en muchos casos, tanto para el diagnóstico como para la valoración de la respuesta al tratamiento y la detección de una posible recurrencia tumoral. Es rápida, barata y ampliamente disponible. Es útil para determinar la agresividad de los tumo-

res óseos y para valorar la patología torácica.

Es menos sensible que otras técnicas de imagen seccionales como la TC o la RM.

Radiografía de tórax⁽²⁾

Es primordial para el diagnóstico de masas mediastínicas en algunos procesos linfoproliferativos, como: la

leucemia, la enfermedad de Hodgkin o el linfoma no Hodgkin; que se pueden manifestar como un ensanchamiento mediastínico (Fig. 1). En muchos casos se puede encontrar como un hallazgo casual en pacientes estudiados por síntomas respiratorios y fiebre.

Aunque la TC es más sensible, la radiografía se encuentra en algunos

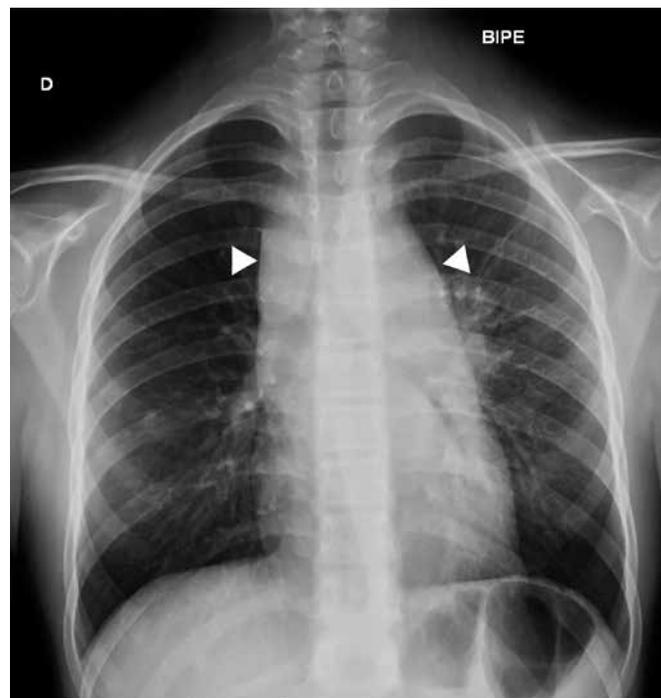


Figura 1. Radiografía de tórax de un niño con adenopatías cervicales y axilares, en la que se observa un ensanchamiento mediastínico en relación con un linfoma.

protocolos como técnica de control para detectar metástasis pulmonares; apreciándose como múltiples lesiones nodulares de densidad agua.

Adquiere un papel muy importante en el seguimiento del paciente oncológico con síntomas respiratorios, esencialmente para descartar patología infecciosa pulmonar.

Radiología ósea

Es una técnica imprescindible en la valoración del dolor óseo persistente, forma de presentación de algunos tumores, como: el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y la leucemia aguda, más aún, si este dolor se presenta con edema, masa palpable o limitación a la movilidad⁽³⁾.

La radiología convencional ósea permite detectar signos de agresividad (patrón permeativo, reacción perióstica discontinua o en sol naciente) que obliga a realizar más estudios. Por el contrario, puede demostrar lesiones benignas, como el fibroma no osificante o el defecto fibroso cortical, en los que no habrá que hacer nada⁽⁴⁾.

Radiografía de abdomen

No se suele utilizar para la valoración de la patología tumoral en el niño con una masa abdominal palpable, ya que ha sido desplazada por la ecografía.

No es útil para el seguimiento del tratamiento ni para la detección de recurrencias. Puede demostrar calcificaciones en el neuroblastoma, el hepatoblastoma o en el tumor de Wilms, aunque es más sensible la TC, que es una de las técnicas de elección, junto con la RM para el estudio de extensión de las masas abdominales⁽¹⁾.

Permite diagnosticar una obstrucción intestinal secundaria a una masa abdominal⁽³⁾.

Ecografía^(1,5)

No emplea radiaciones ionizantes, es muy disponible y rápida. El inconveniente que tiene es que es operador dependiente, por lo que debe ser realizada por un experto en ecografía con experiencia en este tipo de patología en Pediatría, para evitar infradiagnosticar o sobreestimar, lo que puede llevar a hacer pruebas innecesarias.

Método de imagen de elección en el estudio de la patología tumoral abdominopélvica en la edad pediátrica.

Puede detectar lesiones en vísceras sólidas abdominales, retroperitoneales o pélvicas. Si se logra determinar la organodependencia de una masa visualizada con este método de imagen, se puede acotar las posibilidades diagnósticas, como ocurre con los tumores renales o el neuroblastoma.

Es fundamental para el estudio de la patología cervical y de masas de partes blandas. También, se pueden explorar las estructuras intracraneales, cuando las fontanelas todavía están abiertas.

Se utiliza, al no radiar, en el seguimiento a corto plazo de síndromes con riesgo aumentado de procesos tumorales, como por ejemplo: desarrollar un tumor de Wilms en la aniridia, en la hemihipertrofia, o en el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Tomografía computarizada⁽¹⁾

Aunque es un método de imagen que utiliza radiaciones ionizantes, presenta una muy buena resolución espacial y de contraste, mucho mejor que la radiología convencional.

Se deben optimizar los parámetros técnicos para minimizar la dosis de radiación y disminuir así la probabilidad de desarrollar cánceres radioinducidos.

Con los equipos helicoidales multicorte se logra hacer exploraciones más rápidas, por lo tanto reduce la necesidad de sedación y permiten hacer reconstrucciones volumétricas y en diferentes planos del espacio.

Es la técnica de elección para la detección de las metástasis pulmonares en: el tumor de Wilms, el neuroblastoma, el hepatoblastoma, el sarcoma de Ewing y el osteosarcoma. Estudios que se hacen sin contraste iodado intravenoso.

En las exploraciones de abdomen y pelvis se utiliza tanto el contraste iodado intravenoso como el oral.

Resonancia magnética⁽¹⁾

Es una técnica que presenta una alta resolución espacial y de contraste, no utiliza radiaciones ionizantes, tiene

capacidad multiplanar y es excelente para la caracterización de los tejidos.

Por estos motivos, es de elección para el estudio de tumores osteomusculares, como: el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y los sarcomas de partes blandas. También para valorar su extensión, la respuesta al tratamiento y la existencia de recurrencias. Es fundamental para descartar la invasión del conducto raquídeo en los neuroblastomas, para caracterizar tumores ováricos, o para diagnosticar metástasis hepáticas o implantes peritoneales. Es la prueba de neuroimagen principal.

Como inconvenientes tiene: una baja disponibilidad, un alto coste, unos tiempos de exploración largos (más artefactos por movimientos y mayor necesidad de sedación que con otras técnicas de imagen) y una mala valoración del parénquima pulmonar.

Leucemia^(6,7)

En la leucemia linfocítica aguda de células T puede encontrarse una masa mediastínica en la radiografía de tórax, habitualmente lobulada y de gran tamaño. En estos estudios también se puede observar: cardiomegalia, secundaria a la anemia; infiltrados pulmonares por procesos infecciosos, hemorragia o leucoestasis; engrosamiento pleural (en la leucemia mielomonocítica juvenil); esplenomegalia o alteraciones esqueléticas.

El número de huesos afectados radiológicamente se correlaciona con la severidad del dolor óseo, pero los síntomas, a veces, no tienen relación con las lesiones esqueléticas visibles en las radiografías, incluso algunas pueden ser asintomáticas, sobre todo en aquellas zonas que no soportan carga. Las alteraciones de la leucemia en la radiología ósea incluyen (Fig. 2):

- Bandas metafisarias radiolucentes, conocidas como “líneas leucémicas”, líneas transversales que aparecen fundamentalmente en los huesos de rápido crecimiento, como los de las rodillas y las muñecas.
- Osteopenia difusa, sobre todo, durante el tratamiento.
- Fracturas patológicas, frecuentemente en las vértebras, como colapso de los cuerpos vertebrales.



Figura 2. Afectación ósea por leucemia. En un mismo paciente, se pueden identificar las bandas radiolucientes en las metafisis del fémur y de la tibia (A) y una lesión lítica permeativa con reacción perióstica en la diáfisis del peroné (B).

- Lesiones óseas líticas, normalmente metafisodialisarias, con un patrón geográfico o permeativo.
- Erosión cortical subperióstica, osteosclerosis y reacción perióstica.

La ecografía es la técnica de elección para descartar la afectación leucémica de los órganos sólidos abdominales, ya sea como aumento de tamaño difuso del hígado, el bazo o los riñones; o como lesiones focales múltiples (hipoecogénicas). La infiltración renal raramente se manifiesta como insuficiencia renal aguda. La afectación pancreática no es frecuente. También, se pueden detectar adenopatías abdominales.

La TC abdominal no se utiliza habitualmente para la valoración de la leucemia, aunque cuando se realiza por otros motivos, puede detectar las alteraciones abdominales anteriormente expuestas. Así, en el riñón se describen varios patrones, como: infiltración difusa, masas hipodensas múltiples y bilaterales, masas únicas o áreas bien definidas hipocaptantes.

La RM puede revelar la infiltración difusa de la médula ósea. Hallazgo no específico que puede aparecer en otros procesos hematológicos, infla-

matorios o neoplásicos (metástasis de neuroblastoma, rhabdomyosarcoma o sarcoma de Ewing). Se muestra como un aumento de señal en las secuencias T2 con saturación grasa e hiposeñal en T1, de forma difusa. Es más difícil de determinar en pacientes jóvenes, antes de la conversión fisiológica de la médula ósea roja en médula ósea grasa.

El sarcoma granulocítico o cloroma, una forma de leucemia extramedular comúnmente asociado a la leucemia mieloide aguda, es más frecuente en niños que en adultos. Puede afectar tanto al hueso como a las partes blandas de las órbitas, al sistema nervioso central y a las vértebras, y producir síntomas por compresión. En estos casos, está indicado realizar una TC y/o una RM.

La afectación extramedular es más frecuente en la recaída y los órganos más involucrados son: el sistema nervioso central, los testículos y los riñones.

Linfoma^(6,7)

La forma de presentación puede ser muy variada y, por tanto, la técnica de imagen inicial también. En hasta dos tercios de los casos de enfermedad de

Hodgkin, presentan una masa mediastínica diagnosticada en una radiografía de tórax, habitualmente realizada por clínica respiratoria, fiebre u otros síntomas constitucionales. También, es frecuente en el linfoma no Hodgkin linfoblástico. En otras ocasiones debuta como adenopatías cervicales palpables, o dolor o masa abdominal, por lo que se diagnostica con la ecografía.

En los casos de adenopatías cervicales, los ultrasonidos demuestran múltiples ganglios linfáticos redondeados, aumentados de tamaño, con un ratio entre el eje largo y el corto de 1,5, con pérdida de la ecoestructura ganglionar normal e incremento de la vascularización del hilio en el estudio doppler.

La modalidad de imagen de elección para el estudio de extensión es la TC con contraste intravenoso que, en la mayoría de casos, va a incluir: el cuello, el tórax y el abdomen. Se aprecia habitualmente crecimiento ganglionar que, en el tórax, suele formar una gran masa en el mediastino anterior, con o sin afectación de los hilios pulmonares, que puede llegar a comprimir el árbol traqueobronquial o las estructuras vasculares, como la vena cava superior. Esto último, es más frecuente en algunos subtipos de linfoma no Hodgkin, con crecimiento rápido de la masa y deterioro clínico brusco. Los derrames pleural y pericárdico son más típicos en los linfomas no Hodgkin, más agresivos en general que la enfermedad de Hodgkin.

El pulmón se afecta entre un 5 y un 15% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin. En la TC se pueden identificar nódulos pulmonares, generalmente mayores de 1 cm, un patrón intersticial difuso o consolidaciones pulmonares. Estos hallazgos suelen asociar adenopatías hiliares o mediastínicas.

Tanto en la enfermedad de Hodgkin como en el linfoma no Hodgkin, en ecografía y TC, se puede visualizar invasión del hígado y del bazo. El linfoma de Burkitt abdominal (subtipo de linfoma no Hodgkin) se puede presentar como grandes masas retroperitoneales o mesentéricas, esplenomegalia, nefromegalia, engrosamiento focal de la pared de un asa de intestino delgado

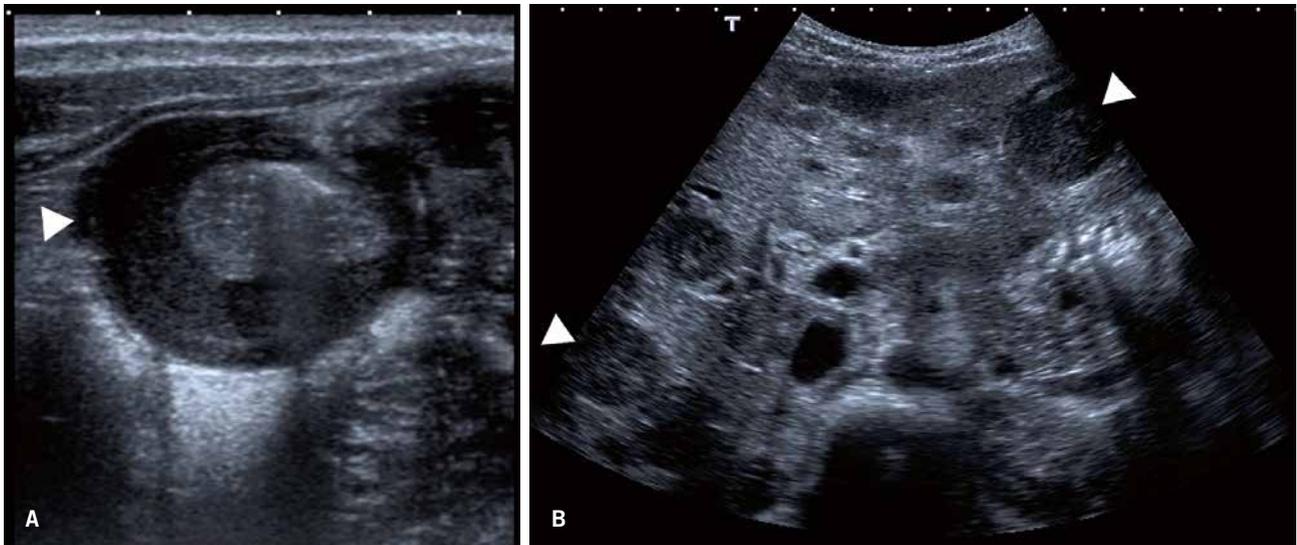


Figura 3. Niño con un linfoma abdominal con afectación del íleon terminal, que se visualiza con paredes engrosadas en la ecografía (A), y con múltiples lesiones focales hepáticas, hipocogénicas (B).

(generalmente el íleon) e, incluso, en algunas ocasiones, como una invaginación intestinal; o con lesiones focales en diferentes órganos sólidos (Fig. 3).

Los estudios de neuroimagen se realizan según la clínica del paciente, ya que la afectación del sistema nervioso central no suele ser frecuente. Se considera un “santuario”, junto con los testículos y los riñones, donde la quimioterapia penetra con dificultad. Pueden invadir las leptomeninges, la dura o el cráneo.

El linfoma primario óseo es raro en niños. Es más frecuente la invasión secundaria de la médula ósea en un linfoma no Hodgkin diseminado.

Tumores cerebrales primarios⁽⁸⁻¹⁰⁾

Son los segundos tumores más frecuentes en Pediatría, después de los procesos linfoproliferativos. Y son la principal causa de muerte por patología oncológica en niños.

La técnica de imagen de elección para su estudio es la RM, aunque muchos de ellos se diagnostican mediante TC, ya que suele ser, por su accesibilidad y rapidez, la primera prueba que se realiza, y permite descartar signos de herniación o sangrado. En las últimas décadas, ha habido un gran avance en el estudio del sistema nervioso central con la RM, gracias a técnicas como la espectrocopia, la

difusión o la perfusión. Este artículo pretende dar una visión general de esta patología.

Infratentoriales

Más frecuentes de los 4 a los 10 años.

Astrocitoma pilocítico

Es el tumor más frecuente en la fosa posterior, habitualmente en el cerebelo. Suelen ser lesiones quísticas de gran

tamaño (mayores de 3 cm), de densidad o señal similar al líquido, con un polo sólido en la pared que realza con contraste intravenoso (Fig. 4). El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con: el meduloblastoma, el ependimoma y el papiloma de plexos coroides.

Meduloblastoma

El pico de edad es entre los 6 y los 11 años. Típicamente es una masa sólida que asienta en el techo del IV

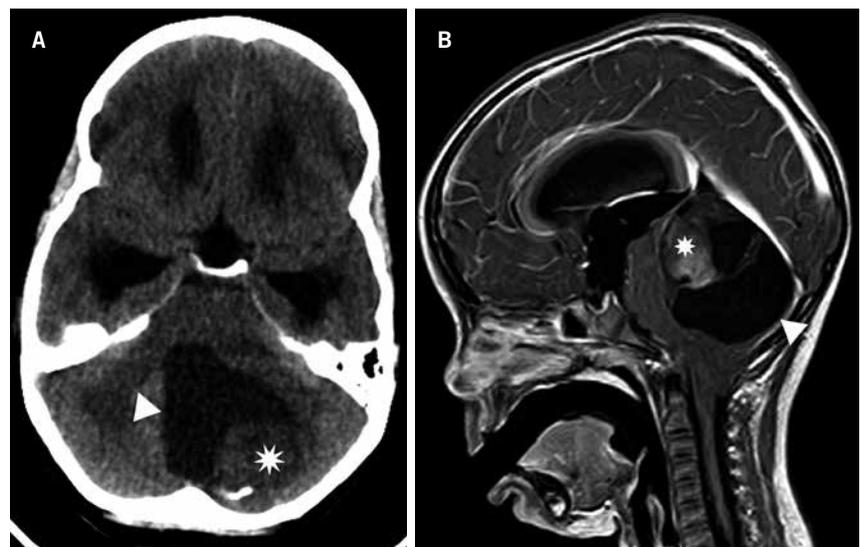


Figura 4. Astrocitomas pilocíticos en dos pacientes diferentes. En (A), se muestra una TC sin contraste intravenoso, en la que se identifica una masa en la fosa posterior de características quísticas con un nódulo sólido con calcificaciones puntiformes y que produce una hidrocefalia obstructiva. En (B), se identifica, en una secuencia sagital T1 postcontraste de RM, una masa quística con un polo sólido con captación heterogénea. Asteriscos: polos sólidos. Puntas de flechas: componente quístico.

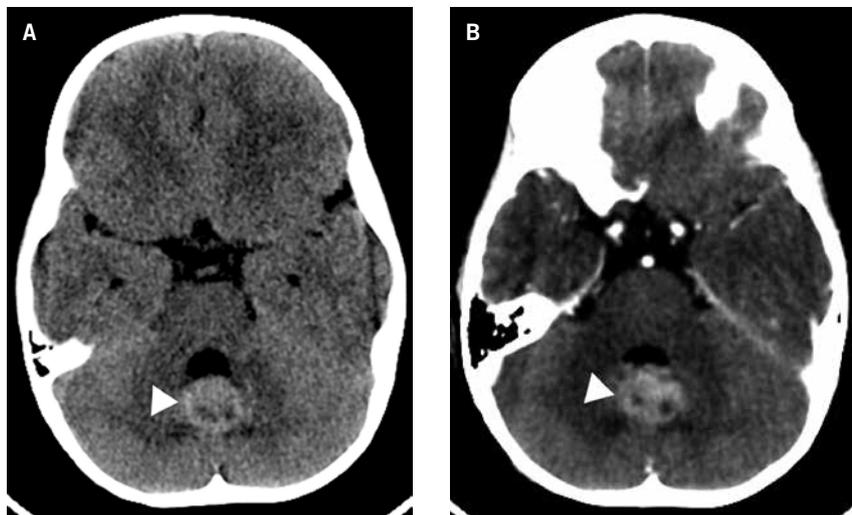


Figura 5. Se muestra la TC realizada a un niño de 3 años con vómitos matinales de 2 meses de evolución. Sin contraste (A), se identifica una lesión hiperdensa discretamente heterogénea por detrás del IV ventrículo, que tras la administración de contraste yodado (B) realza heterogéneamente.

ventrículo, vermis; en niños mayores y adultos pueden ser hemisféricos; de tamaño variable entre 1 y 3 cm; hiperdensos en la TC, con realce intenso y heterogéneo tanto en la TC (Fig. 5) como en la RM, además, presentan restricción a la difusión. Es imprescindible hacer el estudio de RM con contraste de todo el neuroeje, por su capacidad para producir una diseminación leptomeningea.

Ependimoma infratentorial

La edad de presentación suele ser mayor que en el meduloblastoma. Dos tercios de los ependimomas intracraniales son infratentoriales. Aparecen como una masa sólida, en el suelo del IV ventrículo, que se adapta y ocupa todo él e incluso sale por los agujeros de Luschka y Magendie hacia las cisternas peripontinas. Habitualmente, tienen un tamaño entre 2 y 4 cm, y calcificaciones hasta en el 50% de los casos. Es frecuente una hidrocefalia secundaria.

Tumores del tronco encefálico

El glioma de tronco es aproximadamente el 25% de todas las neoplasias de la fosa posterior. Pueden ser bulbares, pontinos (los más frecuentes) o mesencefálicos; focales o difusos. Con tamaño muy variable, se pueden extender craneal y caudalmente. En cuanto al realce, puede ser

mínimo o incluso no realzar, sobre todo en la TC.

Tumor teratoide rabdoide atípico

Neoplasia rara de muy mal pronóstico en menores de 3 años. Masas sólidas, grandes, heterogéneas por focos de necrosis, sangre y calcio; hiperdensas en TC e hipointensas en T2, rodeadas de edema y con realce variable.

Supratentoriales

Predominan en menores de 3 años y mayores de 10.

Astrocitoma cerebral hemisférico

Constituye un tercio de todas las neoplasias supratentoriales en Pediatría. Entre los 2-4 años y en la adolescencia temprana. Suelen ser de bajo grado de la OMS como el pilocítico cerebeloso, aunque existen formas de alto grado, como el glioblastoma. Suelen ser masas heterogéneas, sólidas con algún componente quístico y realce heterogéneo.

Ependimoma supratentorial

Pico de edad entre 0-5 años. Al contrario que los infratentoriales, raramente son intraventriculares, suelen tener una localización paraventricular, aunque no necesariamente tienen que tener relación con la pared de los ventrículos. Son masas sólidas heterogéneas con quistes, hemorragia y calcificaciones; clásicamente frontales.

Tumor neuroectodérmico primitivo (siglas en inglés PNET)

Es un raro tumor maligno, el 5% de los tumores supratentoriales, entre 0-5 años. Se presenta como una gran masa compleja, en la sustancia blanca profunda hemisférica, con escaso edema perilesional, con calcificaciones frecuentes, con focos de hemorragia, degeneración quística y necrosis, que dan una apariencia heterogénea, presentando un realce heterogéneo. Pueden tener erosión ósea, que se identificará mejor con una TC.

Ganglioglioma/gangliocitoma

De apariencia idéntica en los estudios de imagen. Masa sólida o parcialmente quística, cortical (más frecuente en el lóbulo temporal), en pacientes con epilepsia refractaria, aunque también puede afectar a los ganglios de la base y los tálamos. Pueden identificarse calcificaciones y el realce es variable.

Tumor neuroepitelial disemбриoplástico

Conocido por sus siglas en inglés como DNET. Masa benigna (bajo grado), cortical, focal, cuyo origen es una displasia cortical; bien definida; más frecuente en el lóbulo temporal, sin o con mínimo efecto de masa. Pueden tener un tamaño variable, que afecte a un giro o incluso a un lóbulo cerebral. Son de crecimiento lento, durante años, y pueden remodelar el hueso adyacente.

Tumores selares/supraselares

Astrocitoma de la vía óptica e hipotalámico

Son el 15% de todos los tumores supratentoriales de la infancia, con un pico de frecuencia entre los 2 y los 6 años. En la región supraselar se presentan como masas heterogéneas sólido-quísticas, con realce heterogéneo del componente sólido. Los que afectan al nervio óptico tienen una morfología fusiforme, con apariencia expansiva y con escaso realce. Ocurre frecuentemente en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, si son bilaterales es muy sugestivo de esta enfermedad.

Craneofaringioma

Existe un pico de frecuencia en la segunda década de la vida. Es un tumor benigno que se manifiesta como una gran masa (frecuentemente mayor de 5 cm), de predominio quística; supraselar (75%), selar (4%) o mixta (21%); con calcificaciones y realce de los nódulos murales o de las paredes quísticas.

Hamartoma hipotalámico o hamartoma del tuber cinerium

Es una rara lesión congénita formada por tejido neural no neoplásico. La presentación clínica habitual es en forma de pubertad precoz. Es una masa de pequeño tamaño (generalmente menor de 1 cm, aunque puede llegar a ser de 5 cm), redondeada, pediculada o sesil, situada adyacente al *tuber cinerium* (entre el infundíbulo de la hipófisis y los cuerpos mamilares), de densidad y señal similar a la sustancia gris, que no realza tras la administración de contraste.

Tumores pineales

Del 3 al 11% de los tumores supratentoriales en niños. Se manifiestan como cefalea e hidrocefalia. Hay varios grupos: tumores de células germinales (los más frecuentes), pineoblastomas, tumores gliales (glioma tectal) y otros tumores extraxiales (meningioma y quistes no neoplásicos).

Tumores intraventriculares

Tumores de los plexos coroideos

Los papilomas y los carcinomas de los plexos coroideos representan entre el 3 y el 5% de los tumores intracra-neales de la infancia, y del 10 al 20% en el primer año de vida, con un pico de incidencia entre el nacimiento y los 5 años; el papiloma suele ser más temprano que el carcinoma. La forma clínica de presentación más frecuente es la hidrocefalia. En niños con la fontanela anterior abierta, con sospecha de hidrocefalia o crecimiento craneal patológico, la técnica de imagen inicial es la ecografía transfontanelar. En la TC y en la RM, se identifican como masas sólidas, lobuladas, en el interior de un ventrículo, generalmente el lateral. Pueden calcificar en el 20% de los casos y tienen un realce intenso

y homogéneo. Aunque la diferenciación entre ellos no se puede hacer con la imagen, los carcinomas suelen ser más heterogéneos, tienen mayor tendencia a invadir el parénquima cerebral adyacente y a diseminarse por el líquido cefalorraquídeo.

Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA, siglas en inglés)

Es una neoplasia astrocítica de bajo grado que ocurre exclusivamente en pacientes con esclerosis tuberosa. Con un pico de incidencia en la primera década de la vida. Se localiza característicamente en el agujero inter-ventricular (entre el III ventrículo y un ventrículo lateral, o agujero de Monro). Es una masa bien delimitada, con realce homogéneo en esta localización, y generalmente asocia otros hallazgos de esclerosis tuberosa en la neuroimagen.

Histiocitosis de células de Langerhans^(11,12)

Esta enfermedad puede ser focal, localizada o sistémica. Los órganos más frecuentemente afectados son: los huesos, los pulmones, el sistema nervioso central, el hígado, el timo, la piel y los ganglios linfáticos. Existen tres variantes clínicas: el granuloma eosinófilo, el 70% (enfermedad localizada, benigna, como lesión ósea, generalmente única); la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, 20% (cró-

nica, diseminada, lesiones óseas en el cráneo, exoftalmos y diabetes insípida) y la enfermedad de Letterer-Siwe, 10% (aguda, diseminada en múltiples órganos y vísceras).

Hueso

La radiografía convencional es la mejor técnica para valorar las lesiones óseas. Suele ser monostótica en el 50-75% de los casos y multifocal en el 10-20%. Las localizaciones en orden de frecuencia son: cráneo > mandíbula > costillas > fémur > pelvis > columna vertebral. El aspecto radiológico es muy variable, depende de la localización y de la fase de la enfermedad. En la fase aguda aparecen rápidamente y tienen una apariencia de agresividad, líticas con bordes mal definidos, permeativas, a veces difícil de diferenciar de otros procesos agresivos (sarcoma de Ewing, osteomielitis). En la fase crónica y en los huesos planos, las lesiones son más definidas, con un anillo de escleritis que representaría la recuperación y sugeriría un buen pronóstico.

Por localización, los hallazgos más habituales son:

- Cráneo (50%): lesión lítica bien definida sin anillo escleroso (Fig. 6), aparición de un anillo de escleritis en la fase de reparación, lesiones coalescentes, secuestro, masa de partes blandas sobre la lesión lítica, diente flotante (lesión en la región alveolar de la mandíbula).

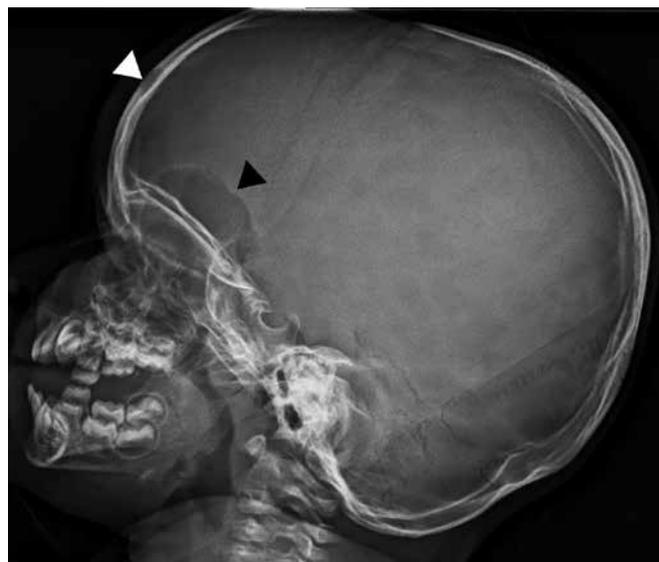


Figura 6. Radiografía lateral de cráneo, en la que se visualizan dos lesiones líticas, la de mayor tamaño situada en el esfenoides y otra más pequeña en el hueso frontal, el resultado anatomopatológico fue de histiocitosis de células de Langerhans.



Figura 7. Vértebra plana en la columna dorsal, sugestivo de histiocitosis de células de Langerhans.

- Costillas: lesión lítica y expansiva, a veces con una masa de partes blandas (similar a un sarcoma de Ewing).
- Esqueleto apendicular: apariencia variable, inicialmente como pequeñas zonas de destrucción medular que puede regresar a una lesión bien definida con márgenes esclerosos o evolucionar a un festoneado endostal, a una erosión ósea con reacción perióstica simple o laminada, y masa de partes blandas.
- Pelvis: suele afectar a niños pequeños.
- Columna vertebral: “vértebra plana” (colapso completo del cuerpo vertebral) (Fig. 7).

Cuando se diagnostica una histiocitosis de células de Langerhans o existe la sospecha radiológica al identificar una lesión ósea única compatible, es necesario hacer una serie ósea, radiografías que incluyan todos los huesos del cuerpo.

En lesiones óseas múltiples, siempre hay que considerar la histiocitosis

de células de Langerhans, las metástasis y la infección.

Sistema nervioso central

La RM es la técnica de elección para detectar la ausencia de la neurohipófisis o el engrosamiento del tallo hipofisario, hallazgos asociados a la histiocitosis de células de Langerhans y que se pueden manifestar como una diabetes insípida. Es infrecuente la existencia de masas hipotalámicas o en otras localizaciones del sistema nervioso central (plexos coroideos, leptomeninges, ganglios basales, parénquima cerebeloso o cerebral).

Pulmón

Cuando se afectan los pulmones se considera una enfermedad sistémica. En las pruebas de imagen se identifica un patrón intersticial reticulonodular que puede progresar a la formación de quistes con apariencia de panal de abeja, para ello es más sensible la TC que la radiografía de tórax.

Abdomen⁽¹³⁾

La infiltración hepática puede cambiar el pronóstico, por lo que es necesario realizar pruebas de imagen; apreciándose una hepatomegalia.

Otra forma de manifestación es la afectación de los espacios periportales, a veces sin hepatomegalia y con escasa repercusión analítica. Dependiendo de la fase histológica (proliferativa, granulomatosa, xantomatosa o fibrosa), los hallazgos de imagen variarán. En las fases proliferativa y granulomatosa, la ecografía detecta lesiones hipocogénicas alrededor de las venas portas intrahepáticas, y la RM lesiones hipointensas en T1 y de alta señal en T2. En la fase xantomatosa, la grasa periportal se visualiza hiperecogénica con los ultrasonidos e hiperintensa en las secuencias T1 de RM. La última fase se caracteriza por fibrosis periductal y cirrosis biliar micronodular resultado de una colangitis esclerosante; la ecografía muestra lesiones periportales

hipocogénicas bien definidas con calcificaciones irregulares (focos ecogénicos) y la colangiografía convencional o la colangiografía por RM demuestran signos de colangitis esclerosante, con dilataciones y estenosis en los conductos biliares intrahepáticos.

En el estudio de extensión es necesario realizar una ecografía abdominal para descartar hepatoesplenomegalia.

Bibliografía

1. States L, Meyer J. Imaging modalities in pediatric oncology. *Radiologic Clinics of NA*. 2011; 49: 579-88.
2. Albi Rodríguez G. Semiología básica en radiología de tórax. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 170e1-e10.
3. Raab CP, Gartner JC. Diagnosis of childhood cancer. *Prim Care*. 2009; 36: 671-84.
4. Albi Rodríguez G. Valoración radiológica de imágenes líticas óseas. *Pediatr Integral*. 2012; 16: 565-73.
5. Albi Rodríguez G. Indicaciones de la ecografía de abdomen. *Pediatr Integral*. 2011; 15: 170-4.
6. Guillerman RP, Voss S, Parker BR. Leukemia and lymphoma. *Radiologic Clinics of NA*. 2011; 49: 767-97.
7. Averill LW, Acikgoz G, Miller RE, et al. Update on pediatric leukemia and lymphoma imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013; 34: 578-99.
8. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiologic Clinics of NA*. 2011; 49: 589-616.
9. Brandão LA, Poussaint TY. Pediatric brain tumors. *Neuroimaging Clinics of NA*. 2013; 23: 499-525.
10. Koob M, Girard N. Cerebral tumors: specific features in children. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95: 965-83.
11. Azouz EM, Saïgal G, Rodríguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 103-15.
12. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 904-8.
13. Wong A, Ortiz-Neira CL, Reslan WA, et al. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2006; 36: 1105-7.



El Rincón del Residente

Coordinadores: F. Campillo i López,
E. Pérez Costa, D. Rodríguez Álvarez,
E. Ballesteros Moya
*Residentes de Pediatría del Hospital
Universitario La Paz. Madrid*



El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Lesiones cutáneas en recién nacido

J.M. Gómez-Luque*, A. Palacios Mellado*, J.M. Gómez-Vida**

* Médico Residente de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Granada.

** Médico Adjunto de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Granada.

Historia clínica

Recién nacido varón de 39+4 semanas de edad gestacional. Peso al nacer: 3.840 g (+1,2 DS), Longitud: 52 cm (+1.1DS). Antecedentes obstétricos: gestaciones: 2, abortos: 0, vivos: 2. Gestación controlada de curso normal. Bolsa rota 24 horas previas al expulsivo. No fiebre materna. Parto de inicio espontáneo, finalizado mediante vacuoextracción. APGAR 8/10 al minuto y cinco minutos, respectivamente. Al nacimiento, precisó reanimación con oxígeno indirecto. Analítica con hemograma, procalcitonina y PCR seriados (2 controles) normales. Hemocultivo negativo. Alta a las 48 horas de vida.

La exploración física neonatal fue normal, salvo la existencia de dos lesiones cutáneas de aspecto erosivo, con forma oval y piel descamada en su periferia, que sugieren la ruptura de una bolla. Se localizan en el borde radial de ambas muñecas y sobre el dorso del primer dedo en la mano derecha. En esta última zona, se aprecia también un leve engrosamiento cutáneo (Fig. 1).

Algunas erosiones demostraron una base denudada indicando ruptura reciente de bullas, mientras que en otras se observaba comienzo de epitelización.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Necrosis de la grasa subcutánea.
- Impétigo bulloso.
- Epidermolisis ampollosa.
- Ampollas de succión.
- Aplasia cutis.



Figura 1.

Respuesta correcta

d. Ampollas de succión.

Comentario

El aspecto del paciente, con ausencia de lesiones a otros niveles y lo típico de la aparición simétrica en zonas de piel accesibles a la succión del recién nacido, permiten el diagnóstico de ampollas de succión. Aunque algunos autores las encuentran hasta en un 2% de los neonatos, en nuestra experiencia, la frecuencia de su aparición es menor. Es importante reconocer esta entidad benigna y autolimitada, y evitar pruebas innecesarias y ansiedad en los padres⁽¹⁻³⁾.

La necrosis de la grasa subcutánea (adiponecrosis) muestra placas redondeadas, induradas, con piel suprayacente de aspecto violáceo o enrojecido. Se suele localizar en la cara (mejillas). Pueden, ocasionalmente, abrirse y eliminar un material de aspecto caseoso (grasa necrosada)⁽⁵⁾.

El impétigo bulloso es la expresión de una infección cutánea por *Estreptococos* del grupo A o *Estafilococo* dorado. Suele aparecer hacia el final de la primera semana de vida. Con aparición de vesículas o pústulas de localización preferente en pliegues. Exige tratamiento antibiótico endovenoso, monitorización estricta y aislamiento del paciente⁽⁴⁾.

La epidermolisis ampollosa engloba varios cuadros clínicos que pueden cursar con manifestaciones que pueden ser locales o extensas, localizadas en zonas de fricción y de aparición progresiva⁽⁵⁾.

La aplasia cutis congénita suele afectar al cuero cabelludo y muestra una o varias lesiones de límites netos. Se asocia a consumo de fármacos maternos (metimazol), infecciones maternas que afectan al feto (varicela, herpes) y a síndromes malformativos, como la trisomía 13⁽⁵⁾.

Bibliografía

1. Monteagudo B, Labandeira J, León-Muinos E, et al: "Ampollas de succión neonatales: prevalencia y diagnóstico diferencial" *An Pediatr*. 2011; 74: 62-4.
2. Adam R, Schroten H: "Picture of the month. Congenital sucking blisters". *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161: 607-8.
3. Libow LF and Reinmann JG: "Symmetrical erosions in a neonate: a case of neonatal sucking blisters". *Cutis*. 1998; 62: 16-7.
4. Siegfried EC and Esterly NB: "Infecciones de la piel". En: Taeusch HW and Ballard RA (Eds): *Tratado de neonatología de Avery*. 7ªEd. Ediciones Harcourt SA. Madrid. 2000. P. 1299-304.
5. Siegfried EC and Esterly NB: "Dermatosis frecuentes del recién nacido". En: Taeusch HW and Ballard RA (Eds): *Tratado de neonatología de Avery*. 7ªEd. Ediciones Harcourt SA. Madrid. 2000. P. 1305-11.

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Sangrado vaginal cíclico en niña prepuberal

I. Bacelo Ruano*, J.A. Alonso Cadenas**, M.T. Muñoz Calvo***

*Médico Interno Residente de segundo año de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

**Médico Interno Residente de tercer año de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

***Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Historia clínica

Niña de 9 años de edad, previamente sana, que consulta por sangrado vaginal de cuatro meses de evolución. En los dos últimos años, había presentado de manera intermitente flujo vaginal "marrónáceo" y fétido que precedió al cuadro actual. El sangrado aparece con una frecuencia mensual y una duración de 3-4 días, con dolor abdominal difuso los días previos, necesitando una compresa al día. No refiere síntomas constitucionales ni traumatismos previos. En su domicilio, no hay medicación que contenga estrógenos ni otros compuestos hormonales. Sin historia de abuso sexual. A la exploración física, no presenta signos de desarrollo

sexual secundario (estadio Tanner I). Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica general normal, estradiol 7,8 pg/ml (vn: 2- 10), LH: 0,01 mUI/ml (vn: 0,01-0,5), FSH: 1,22 mUI/ml (vn: 0,2-1,4). Frotis vaginal: flora habitual. Urocultivo: negativo.

¿Cuál es tu diagnóstico?

- Vulvovaginitis.
- Traumatismo.
- Cuerpo extraño.
- Abuso sexual.
- Exposición exógena a estrógenos.

Respuesta correcta

c. Cuerpo extraño.

Comentario

La figura 1 corresponde a un corte sagital de una ecografía pélvica, donde se aprecia, en el lado izquierdo, el fondo uterino, seguido del cuello, más grande, como corresponde a un útero prepuberal. El tamaño total del útero es de 44 x 8 x 15 mm, normal para la edad de la paciente. Así mismo, se visualiza una imagen hiperecogénica correspondiente a un cuerpo extraño en el fondo de la vagina, en contacto con el cuello uterino, de 14 x 15 x 6 mm.

El principal diagnóstico de sospecha ante un sangrado vaginal en una niña prepuberal, sin antecedentes traumáticos será la vulvovaginitis. Es el problema ginecológico más frecuente en este grupo de edad. Los principales factores implicados serían: la presencia de una mucosa anestrogénica atrófica, un pH alcalino, una menor protección del introito vaginal, la proximidad anatómica del ano, el efecto de productos irritantes locales y la extensión de bacterias respiratorias o fecales al periné a través de las manos o malos hábitos higiénicos. La mayoría son inespecíficas con flora mixta bacteriana, pero pueden aislarse bacterias patógenas específicas, sobre todo, estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*).

Asimismo, debemos realizar diagnóstico diferencial con:

- La presencia de un cuerpo extraño intravaginal.
- La exposición exógena a estrógenos.
- El abuso sexual, debe ser valorada ante síntomas de vulvovaginitis y, especialmente, secundarios a la presencia de cuerpo extraño sin un mecanismo de entrada claro.
- Traumatismos.
- Las malformaciones vasculares (hemangioma).
- La menarquia prematura aislada (sangrado vaginal periódico en niñas entre 1 y 9 años, sin otros signos de desarrollo sexual secundario).

La ecografía pélvica es la prueba de elección para realizar el diagnóstico y, si hay alta sospecha de cuerpo extraño que no es visible en la prueba de imagen, debe realizarse una exploración ginecológica bajo anestesia general.

En nuestro caso, bajo anestesia se extrajo un cuerpo extraño no identificable que fue analizado en anatomía patológica, siendo compatible con *celulosa* (papel higiénico). Tras lo cual, la paciente ha permanecido asintomática, sin aparición de nuevos episodios como el descrito.

Los cuerpos extraños vaginales se pueden presentar con diferente sintomatología. Hay que considerarlo en niñas prepuberales que presenten sangrados vaginales persistentes o recurrentes.

Palabras clave

Sangrado vaginal; Cuerpo extraño; Vulvovaginitis; Estrógenos; Vaginal bleeding; Foreign body; Vulvovaginitis; Estrogens.

Bibliografía

1. Neulander EZ, Tiktinsky A, Romanowsky I, et al. Urinary tract infection as a single presenting sign of multiple vaginal foreign bodies: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23: e31-3.
2. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, et al. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27: 821-5.
3. Argente Oliver J, Soriano Guillén L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Manual de Endocrinología Pediátrica.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2014. P. 51-2.
4. McGreal S, Wood P. Recurrent vaginal discharge in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26: 205-8.
5. Shir Yazdi SM, Heiranizadeh N, Soltani HR. Rectorrhagia and vaginal discharge caused by a vaginal foreign body--a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26: e73-5.

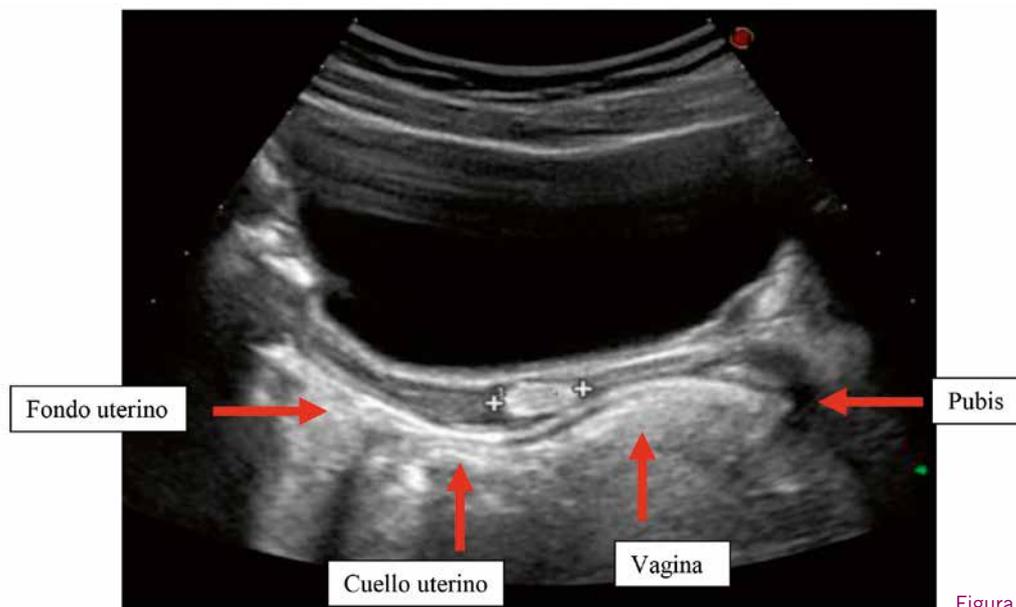


Figura 1.

10 Cosas que deberías saber sobre... ...alimentación complementaria



E. Pérez Costa, D. Rodríguez Álvarez,
E. Ballesteros Moya, F. Campillo i López

Se considera alimentación complementaria (AC) a todo aquel alimento diferente de la leche materna o la leche de fórmula. Un sinónimo utilizado internacionalmente es el de "Beikost", que puede traducirse como: "más allá de". Durante los primeros 6 meses de vida, las necesidades nutricionales están totalmente cubiertas con lactancia materna o en su defecto con una fórmula adaptada

La introducción de alimentos distintos a la leche materna o adaptada debe hacerse de forma gradual, a partir de los 4-6 meses, en los niños con lactancia mixta o artificial y, a partir de los 6 meses, en los niños con lactancia materna exclusiva continuando, si se desea, con la lactancia materna a demanda hasta los 2 años

No existe evidencia sobre cuál debe ser el primer alimento a introducir diferente a la leche. Se debe individualizar cada caso en función de la situación de cada paciente y de las preferencias familiares. En los niños con lactancias familiares. En los niños con lactancia materna exclusiva, que inician AC a los 6 meses, se pueden introducir los cereales con gluten de entrada

La ESPGHAN recomendó introducir los cereales con gluten (trigo, avena, centeno o cebada) no antes de los 4 meses y no después de los 7 meses. En la actualidad, existen controversias sobre si la introducción del gluten en esta franja de edad, previene la aparición de enfermedad celíaca en individuos genéticamente predispuestos. Parece claro que la introducción debe ser antes de los 7 meses

Las frutas y verduras se ofrecerán normalmente maduras y trituradas en forma de papilla. En las últimas recomendaciones, no se aconseja retrasar las frutas potencialmente más alergénicas (kiwi, melocotón, fresas...), ya que no se ha demostrado que prevengan la alergia e, incluso, pueden mejorar la tolerancia. En cuanto a las verduras, ofrecer en forma de puré evitando, al inicio, las verduras de sabores fuertes (ajo, cebolla, espárragos...). Evitar las verduras con alto contenido en nitratos (espinacas, acelgas...) en los menores de 12 meses, por riesgo de metahemoglobinemia

Se recomienda la introducción de carne a partir de los 6 meses, debido a su alto contenido en hierro (ternera, vaca), mezclado con patatas o verduras. Es preferible evitar el consumo de las vísceras hasta los 12-15 meses por el alto aporte de grasas y se debe tener en cuenta que, a veces, contienen hormonas, tóxicos y parásitos. Evitar el consumo de caza en menores de 6 años, por el contenido en plomo, ya que puede producir daños neuronales

En cuanto al pescado, es preferible comenzar con pescado blanco (merluza, lenguado...) e introducir el pescado azul (salmón) a partir de los 12-15 meses, con un máximo de 1 vez por semana para evitar la acumulación de mercurio, que puede perjudicar el sistema nervioso en vías de desarrollo de los niños pequeños. Evitar el consumo de pez espada, cazón, tintorera y atún en menores de 3 años, así como el consumo de marisco por su contenido en cadmio

El huevo es uno de los alimentos considerados, clásicamente, potencialmente alergénico. Se recomienda la introducción del huevo entero cocido, de manera precoz, una vez iniciada la diversificación alimentaria (el huevo crudo tiene alto poder alergénico por la ovoalbúmina que contiene). No se ha demostrado que retrasando la introducción del huevo se prevenga la aparición de alergia y dermatitis atópica e incluso puede aumentarla, según algunos estudios

Se recomienda no introducir la leche entera de vaca hasta los 12 meses. Las leches de crecimiento permiten la transición entre la leche adaptada y la leche de vaca. A partir de los 6 meses, se debe asegurar un aporte de lácteos de 500 ml al día. Evitar la adición en la AC de sal, azúcares, así como de miel en los menores de 12 meses, por el riesgo, con este último, de intoxicación por botulismo

Individualizar, en cada caso, según las costumbres familiares, estado nutricional y la maduración del niño. La introducción de la AC debe ser progresiva, dejando margen de 1-2 semanas entre la introducción de un alimento y otro para asegurar tolerancias y que el niño se acostumbre a los sabores. En los últimos años, se ha ido extendiendo el término "Baby-Led Weaning" (AC dirigida por el bebé). En función del desarrollo neurológico del lactante, utiliza sus propias manos, llevándose a la boca trocitos de alimentos blandos por sí solo en la cantidad que desee. Aunque tiene algún riesgo como el atragantamiento, parece que sería más fisiológico para el desarrollo del lactante, favorecer su autonomía y prevenir la obesidad

Para saber aún más...

1. Agostini C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary Feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
2. Dalmau J, Martorell A, y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a las proteínas de la leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 295-300.
3. Perdomo Giraldo M, De Miguel Duran F. Alimentación complementaria en el lactante. *Pediatr Integral.* 2015; XIX: 260-7.
4. Sánchez-García S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 711-9.



The Corner

A. Molina García, C. García Mauriño
Residentes hospital infantil universitario La Paz

8. Resident-attending conversation in the Emergency Department: Gastroenteritis

Resident: The chief complaint of this patient is vomiting and diarrhea. Linda is an 8 month unvaccinated female who presents to the ED today with fever, vomiting and diarrhea. Not known allergies and no past medical history. She vomits almost after every meal, non-bloody and non-bilious in nature. She was able to take some water this morning, but threw it up immediately after. They have been trying to give her juice to maintain hydration, but have noticed today she has had decreased wet diapers. She has not had any PO intake today, apart from the water in the morning. Her diarrhea alternates from liquid yellow stools to firm yellow ones (all non-bloody). She has around 3-4 stools a day. She has also had an intermittent cough and copious rhinorrhea. Her mom has noticed that she has “felt warm” over the last 2-3 days as well, but has had no temperatures recorded.

Attending: Is anyone in the family also sick? For how long has she been with these symptoms?

Resident: She has 3 sisters at home who have all had “a croupy cough” but no vomiting or diarrhea. She started this morning.

Attending: What about the physical exam?

Resident: She is active and a bit fussy. Her mucous membranes are tacky. In the cardiovascular exam tachycardia is present, but she has strong bilateral pulses and her capillary refill takes less than 3 seconds. Regarding HENT, her oropharynx is clear. Copious clear rhinorrhea is present, and I can see bilateral erythematous tympanic membranes, no pus seen behind either of them. The rest of the physical exam was unremarkable.

Attending: So what is your impression?

Resident: I think she is probably mildly dehydrated, but she is stable, so I would probably try to attempt PO challenge with zofran.

Attending: Ok I agree. Do you think we need any complementary tests?

Resident: Not really. Likely it is a viral gastroenteritis and the onset of her disease was only a few hours ago. I would wait.

KEY WORDS:

Chief complaint: motivo de consulta.

ED (Emergency Department): servicio de urgencias.

Non-bilious: no bilioso.

Decreased wet diapers: moja menos pañales.

PO intake (del latín “*per os*”, by mouth): tolerancia oral.

Croupy cough: tos perruna.

Fussy: irritable.

Mucous membranes are tacky: mucosas pastosas.

Capillary refill: relleno capilar.

HENT (Head, Ears, Nose, Throat): exploración craneal y ORL.

PO challenge with zofran: probar tolerancia oral tras antiemético.



PLAY AUDIO

se puede escuchar en
www.pediatriaintegral.es

A Hombros de Gigantes

Las revisiones de pediatría que te pueden interesar publicadas en las revistas internacionales más importantes.



D. Gómez Andrés, M.D.

F.E. Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía.
Médico Asistente en Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Trastornos del Desarrollo y Maduración Neurológica. IdiPaz-UAM.

Pediatr Integral 2016; XX (6): 420.e1–420.e2

Pediatría general y Extrahospitalaria

★★★★★ **What are the indications for using probiotics in children?** *Arch Dis Child*. 2016; 101(4): 398–403. PMID: 26347386

Esta arma terapéutica, de uso creciente en Pediatría y de enorme interés, ha sido implementada en múltiples problemas. Sin embargo, como los fármacos, no todos los probióticos son iguales y, más aún, si se tiene en cuenta el uso de combinaciones. Por ello, un beneficio demostrado en un ensayo clínico no es trasladable a cualquier probiótico. Los probióticos parecen tener eficacia en el tratamiento de la gastroenteritis aguda y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, de la diarrea nosocomial o de la enterocolitis necrotizante (aunque no está claro el o los probióticos que deberían utilizarse en este último caso). Parece que pudieran tener algún papel (aún sin confirmar) en el cólico del lactante, la infección por *H. pylori* y la dermatitis atópica.

★★★★★ **Pediatric Pes Planus: A State-of-the-Art Review.** *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20151230. PMID: 26908688

Es un problema frecuente y su manejo adecuado depende de un examen físico adecuado y de la detección de aquellos casos problemáticos que mejoran con tratamientos ortésicos y quirúrgicos por el pediatra general o de Atención Primaria.

★★★★☆ **The tooth exposome in children's health research.** *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(2): 221–7. PMID: 26859286

A pesar de vivir en la era de la Genética, cada vez se reconoce más la importancia de los agentes ambientales en la aparición de enfermedades; sin embargo, establecer relaciones causales no es sencillo, porque recoger exposiciones desde el punto de vista epidemiológico es caro y metodológicamente complicado. Nuevas tecnologías utilizando la den-

tina están permitiendo determinar la exposición a metales tóxicos, a tóxicos ambientales y factores dietéticos durante la gestación y el inicio del desarrollo postnatal, posibilitando estudios a gran escala y análisis de exposiciones que hayan pasado desapercibidas o sean complicadas de evaluar.

Dermatología

★★★★☆ **Atopic dermatitis.** *Lancet*. 2016; 387(10023): 1109–22. PMID: 26377142

Buen resumen sobre la dermatitis atópica a lo largo del ciclo vital. Tras un resumen rápido de la clínica (muy interesantes las figuras del artículo), los autores revisan con detalle los mecanismos genéticos implicados en la etiología y su relación con los factores ambientales en la generación de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (cambios en la función de la barrera epitelial e inflamación cutánea). También, explican con razonable detalle el tratamiento, para terminar con un interesante resumen sobre las principales áreas de incertidumbre de este trastorno tan frecuente en Pediatría.

Endocrinología

★★★★☆ **Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children?** *BMJ*. 2016; 352: i941. PMID: 26984882

La hipertirotrópinemia se define como valores de TSH entre 4,5–10 mUI/L con T4 normal sin bocio, clínica de hipotiroidismo (cansancio, piel seca o fría, sensación de frío, estreñimiento, bradipsiquia o alteración de la memoria), anticuerpos antitiroideos o sospecha de enfermedad tiroidea. Es una situación común en los obesos y los autores, en base a los escasos estudios actuales, recomiendan una actitud expectante, tratar la obesidad y vigilar el eje tiroideo cada 4–6 meses.

Infectología

★★★★★ **Zika Virus.** *N Engl J Med.* 2016; 374(16): 1552-63. PMID: 27028561. **Zika virus-associated neurological disorders: a review.** *Brain.* 2016; 139: 2122-30. PMID: 27357348

El primer artículo resume las características genéricas de la infección por virus del Zika, pero quizá con una perspectiva muy americana. El segundo artículo se centra más en las consecuencias de la infección del sistema nervioso.

★★★★★ **Clinical Significance of Multiple Respiratory Virus Detection.** *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(3): 338-9. PMID: 26658624

Gracias a la aparición de tecnologías moleculares cada vez más accesibles, la posibilidad de estudiar la presencia de virus en las infecciones respiratorias mediante PCR es cada vez más frecuente, pero el significado clínico de sus resultados es aún poco claro. Algunos autores sostienen que las infecciones con múltiples virus en bronquiolitis son más graves y presentan más riesgo de ingreso en UCIP (no hay datos que sugieran mayor riesgo de bronquiolitis o neumonía en las infecciones). También, empieza a haber datos sobre el riesgo asociado a virus concretos (como el rinovirus, que parece prolongar la estancia media) y sobre la particular importancia de combinaciones víricas que interaccionarían entre sí. Sin embargo, estas técnicas presentan aún limitaciones: menor sensibilidad que la PCR simple para un único virus o escasa especificidad para infecciones activas porque, en el caso de varios virus, los resultados pueden ser positivos simplemente ante una infección crónica latente, una infección aguda sintomática o una eliminación prolongada.

Medicina del adolescente

★★★★☆ **Addressing substance misuse in adolescents: a review of the literature on the screening, brief intervention, and referral to treatment model.** *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(2): 258-65. PMID: 26867164

El artículo presenta una interesante revisión sobre el modelo "SBIRT" que propone el uso encadenado de "screening" "brief intervention" and "referral to treatment" en Atención Primaria, para el manejo del consumo de drogas en Pediatría. Respecto a las herramientas de cribado, se presentan el CRAFFT y el S2BI (para drogas en general) y una herramienta abreviada para el consumo de alcohol. La intervención breve depende de la estratificación de riesgo que resulte del cribado. Si es negativo, se recomienda seguimiento e insistir en consejos de vida sana. Si es positivo y de bajo riesgo, se propone una intervención corta con entrevista

en Atención Primaria. Si es positivo y de riesgo alto de problemas relacionados con el consumo o con datos de adicción grave, se propone referir a servicios de hospitalización. Los autores muestran las pruebas disponibles sobre la eficacia de este algoritmo.

Neonatología

★★★★★ **Defining neonatal sepsis.** *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(2): 135-40. PMID: 26766602

La definición de sepsis y su validez clínica están claras en el adulto y en el resto de edades pediátricas. Sin embargo, el concepto de sepsis está menos claro en el paciente neonatal, a pesar de que las infecciones son una fuente principal de morbimortalidad y de que el uso excesivo de antibióticos se asocia a resistencias y a otras complicaciones. Los autores revisan las dificultades para generar una definición: la escasa utilidad de los datos clínicos aislados, las dificultades provocadas por utilizar el hemocultivo como "gold-standard" y las diferentes necesidades a cubrir con la definición según la edad gestacional y el tipo de evaluador (pediatras generales, neonatólogos u otro personal sanitario).

Neurología

★★★★★ **The Way Forward: Challenges and Opportunities in Pediatric Stroke.** *Pediatr Neurol.* 2016; 56: 3-7. PMID: 26803334. **Preparing for a "Pediatric Stroke Alert".** *Pediatr Neurol.* 2016; 56: 18-24. PMID: 26969238. **Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children.** *Pediatr Neurol.* 2016; 56: 8-17. PMID: 26969237

Interesante serie sobre el ictus pediátrico. Del primer artículo, es destacable su excelente resumen de las barreras (y sus propuestas para evitarlas) que tienen estos pacientes para acceder a un cuidado adecuado y ajustado a lo que reciben los pacientes con el mismo problema de mayor edad. El segundo artículo (a mi modo de ver, el más interesante, porque expone el problema realmente importante) recoge un ejemplo de organización de un "código ictus", que incluye: cuándo se debe pensar en ictus, cómo se debe hacer la estabilización inicial y qué prueba de imagen hay que realizar en función de los síntomas y signos del paciente. En el tercer artículo, se recoge el protocolo de trombolisis IV del Boston Children's Hospital.

★★★★☆ **Attention deficit hyperactivity disorder.** *Lancet.* 2016; 387(10024): 1240-50. PMID: 26386541

Buen resumen sobre el TDAH. Es interesante como aproximación general al tema, aunque ello implique que no profundice en exceso dentro de cada apartado.

Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Zaragoza

Isidro Nonell, el pintor de los gitanos

Pediatr Integral 2016; XX (6): 421.e1–421.e4

A Nonell, marcado por el impresionismo, se le adscribe al modernismo. Forma parte de la llamada “pintura negra” española, junto a Regoyos o Solana. Realiza retratos, especialmente las series sobre cretinos y gitanas. Muestra las clases más bajas de la sociedad, en su miseria y dolor. A veces, usa tonos oscuros, casi marronáceos, con una pincelada suelta. Posteriormente, en los cuadros de gitanas, mujeres y bodegones usa colores más claros. También, se le conoce por sus dibujos, en los que domina la sátira.

Vida y obra

Isidro Nonell Monturiol nació en Barcelona en 1872. De pequeño, ya demostró inclinación por el dibujo. Entre 1893 y 1895, asiste a la Escuela de Bellas Artes de Barcelona donde conoce a Joaquim Mir, Ricard Canals, Ramon Pichot, Juli Vallmitjana, Adrià Gual y Joaquim Sunyer, compañeros de clase y amigos con quienes Nonell compartió unas mismas inquietudes artísticas: la pintura de paisaje y la preocupación por los efectos lumínicos y atmosféricos. Juntos organizaban excursiones pictóricas por el extrarradio barcelonés y hacían una pintura en un lenguaje semiimpresionista, a menudo de tonos cálidos, por lo que el grupo recibió la denominación de la “Colla del Safrà” (Grupo del Azafrán), o bien, “de Sant Martí”, ya que acostumbraban a pintar, con preferencia, los paisajes de este municipio limítrofe con Barcelona.

En 1894, Nonell se estrena en el diario *La Vanguardia* como ilustrador e iniciará a partir de entonces un período, hasta el año 1904, de colaboraciones en diversas revistas y publicaciones, como *L'Esquella de la Torratxa*, *Barcelona Cómica*. En el verano de 1896, Nonell, Canals y Vallmitjana se van a Caldes de Boí. Más que la belleza del paisaje, lo que impresionó profundamente al pintor fue la gran cantidad de personas que vivía en aquel valle del Pirineo afectados de cretinismo, una enfermedad endocrina que provoca retrasos en el desarrollo tanto físico como mental. Nonell tomó apuntes de aquellos personajes infradesarrollados y grotescos y después, de vuelta a Barcelona, y más

tarde en París, realizó toda una serie de composiciones más elaboradas sobre este mismo tema. La estancia en Boí marca en la obra de Nonell el final de una etapa fundamentalmente paisajística y el inicio de una nueva etapa, centrada, sobre todo en la figura humana y en los más desfavorecidos y marginados de la sociedad. Los numerosos dibujos que Nonell realizará a partir de ahora, en algunos de los cuales adopta un personalísimo y muy original procedimiento técnico denominado “fregit” (frito), tendrán como principales protagonistas a pobres pidiendo caridad, ancianos desamparados, gitanos, soldados heridos y repatriados de la guerra de Cuba.

Entre los años 1897 y 1900, Nonell realiza dos largas estancias en París de más de un año y medio cada una, durante las cuales toma contacto con la pintura francesa más moderna. Así, lo declara Nonell al crítico de arte Raimón Casellas, expresando su admiración por los pintores impresionistas, la huella de los cuales, junto con la de los postimpresionistas Van Gogh o Toulouse Lautrec, se hace evidente en su escasa producción pictórica de este período.

De vuelta a Barcelona, Nonell inicia su famosa serie de gitanas, con un lenguaje absolutamente nuevo y provocador para el público y para la crítica artística más conservadora. A pesar de la hostilidad del público y de los críticos de arte, Nonell continúa pintando gitanas, la mayoría de las cuales, en actitudes de absoluta tristeza y abatimiento y en una paleta de colores muy oscuros.

Entre 1906 y 1907, la obra de Nonell experimenta un giro hacia un cromatismo más claro y luminoso, al tiempo que incorpora modelos de raza blanca, en actitudes más plácidas y amables, que irán sustituyendo progresivamente a sus melancólicas gitanas. En 1908, retoma su faceta como ilustrador y comienza a colaborar en la revista satírica *Papitu*, fundada aquel mismo año por Feliu Elias, donde publica un total de 42 magníficos dibujos, algunos de los cuales firma con los pseudónimos bíblicos de Noé y Josué, unos dibujos que fueron muy aplaudidos y que representan para Nonell la compensación a la indiferencia general del público hacia



Figura 1. Mujer cretina con niño pidiendo limosna.

su obra pictórica. En 1911, Nonell muere prematuramente a la edad de 38 años, víctima del tífus.

Sus pinturas y dibujos de niños

Isidro Nonell no fue retratista, ni tampoco el niño fue tema central en su pintura; dibujó y pintó al niño en el contexto de una sociedad pobre y necesitada, que representó muy bien cuando pintaba a adultos o a grupos de personas en su Cataluña natal. No obstante, tiene algunas obras en las que aparecen niños solos o acompañados, casi siempre son figuras colaterales que tienen poco que ver con el tema central que el artista quiere transmitir. A continuación, se exponen algunas de sus obras en las que aparecen niños.

En el dibujo, *Mujer cretina con niño pidiendo limosna*, el artista representa a una madre con dos hijos. La madre está sentada, aparentemente en la calle, y está cubierta con una manta. Mantiene una mirada triste, de resignación, y mira a su hijo, de corta edad, que tiene en su regazo dándole el pecho. El otro niño debe tener unos dos años y está sentado al lado de su madre y mirando hacia el suelo. Los colores son blancos, grises y rojo, este último para la chaquetilla del niño mayor. Los trazos son sueltos. No se detallan las características de las figuras, no obstante, los cretinos son enfermos que tienen una deficiencia de hormonas tiroideas, muestran rasgos físicos característicos, tienen deficiencia mental y baja talla. La obra fue realizada en 1895 y es un dibujo a lápiz conté, color y pulverizado. Mide 29 por 20 cm y pertenece al Museo de Arte Moderno de Barcelona (Fig. 1).

En este dibujo, *Cretina de Boí*, se observa una escena muy común en Nonell. Una mujer sentada en la calle con su hijo en su regazo. La mujer está totalmente cubierta excepto la cara, al igual que su hijo, de corta edad. El dibujo está realizado a un solo trazo y el color en gris y marrón. Hay dos vasijas al lado de la madre para recoger las monedas que le puedan dar. Las características anatómicas de las caras no



Figura 2. Cretina de Boí.

se ven en detalle, no obstante son toscas y deformes, con lo que concuerda con el diagnóstico que hace el artista sobre el cretinismo. Parece que el pintor se ha inspirado en las pinturas negras de Goya para recrear a los personajes. La obra data de 1896 (Fig. 2).

Niña con sombrero. En este caso, la niña representada no parece que provenga de las clases pobres que el artista pintó y dibujó con tanta frecuencia. Se trata de una niña aparentemente bien vestida, con falda, chaqueta y botines.



Figura 3. Niña con sombrero.

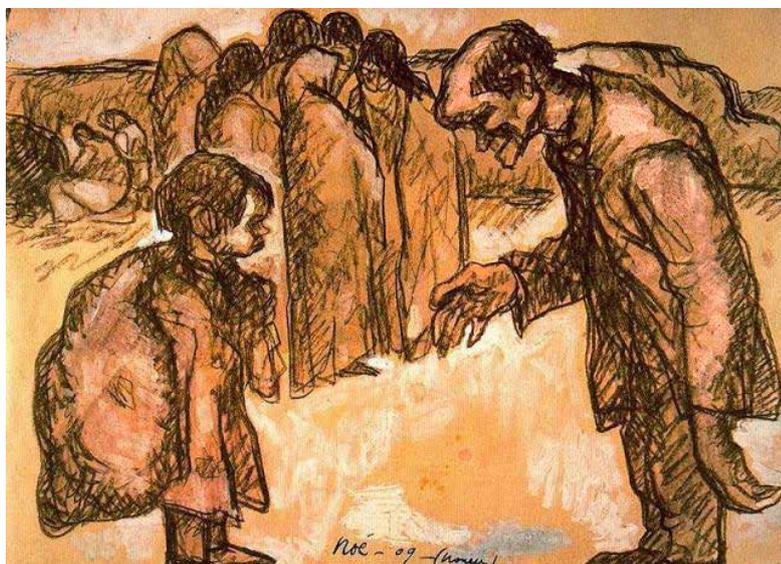


Figura 4. Gitanos.



Figura 5. Gitanita.

Va tocada con un sombrero de ala ancha sujetado al cuello con un cordón. Son líneas simples, que dibujan muy bien el contorno de figura y de la cara. El color beige cubre la totalidad del dibujo, sin que haya un fondo concreto. El dibujo fue realizado en 1900 y es pastel y carboncillo sobre papel de color beige (Fig. 3).

En *Gitanos*, el pintor representa, en un primer plano, a un niño de unos cuatro años y a un adulto, que parece ser un anciano. El niño porta un saco de gran tamaño, lleno de algo, que puede ser ropa, comida o desperdicios que ha recogido en la calle. El niño está bien proporcionado y va vestido con un abrigo. Tiene una mirada triste y parece dirigirse al adulto para darle explicaciones de lo que ha recogido a lo largo del día. El anciano se dirige al niño abiertamente con la mano derecha extendida, con el cuerpo y la cabeza ligeramente inclinada hacia delante. Este anciano tiene una barbilla prominente y llama la atención los largos brazos y las grandes manos que lleva, además de deformes, que algún experto no dudaría de calificar de manos artrósicas. Los gigantes acromegálicos se caracterizan por estas características anatómicas. En segundo plano, aparece un grupo de mujeres ataviadas con vestidos largos hasta el suelo que platican entre sí, sin que muestren características especiales. Como la anterior, la obra es monocolor en beige. Es una obra de 1909 y se trata de sanguina y gouache de 32,5 por 45 cm y pertenece al Gabinete de Dibujos y Grabados (Fig. 4).

En *Gitanita*, se muestra una factura distinta. El pintor ha querido representar a una niña gitana, sola, sentada en la calle y descalza. Lleva ropas pobres, falda y camisa, sucias y rotas. Pelo abundante y ensortijado. La niña está con las manos recogidas, mantiene una mirada muy triste, que muestra resignación. Los colores son fríos, azul y rojos oscuros para su vestimenta. Data de 1909. En este caso, se

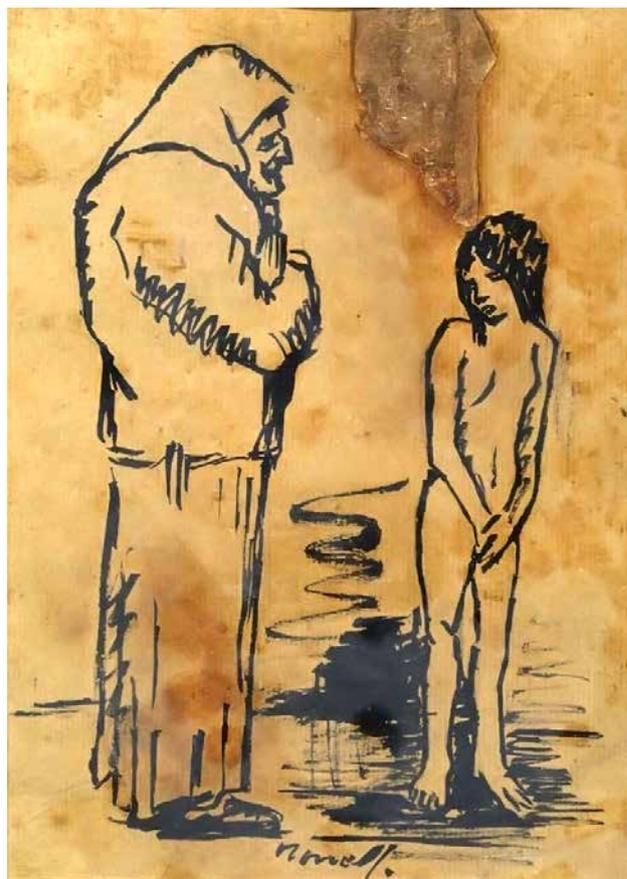


Figura 6. Sin título (Mujer y niña).

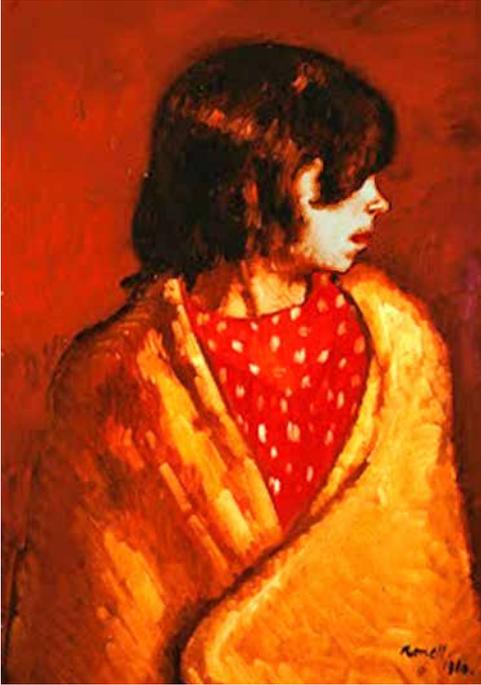


Figura 7.
Assumpció.

trata de un óleo sobre tela de 79 por 65 cm y pertenece a una colección particular (Fig. 5).

Sin título (Mujer y niña). En esta obra, se representa a una vieja y a una niña. La vieja, cubierta desde la cabeza hasta los pies, se muestra intimidatoria ante la niña, que está desnuda ante ella. Da la impresión que la vieja está dando consejos a la niña, que se adivina de una edad aproximada de diez años. Aunque, en este caso, el sexo de la figura no

está bien definido, parece que se trata de una niña por las características del pelo y las prominencias incipientes de las mamas. El color predominante en este dibujo es el marrón. Data de 1909. Realizado con tinta china sobre papel verjurado y cartón. Mide 22 por 16 cm y pertenece al Museo Español de Arte Contemporáneo (Fig. 6).

En *Assumpció*, el artista expone una figura de una niña ya adolescente. Parece que el pintor huye de las representaciones tantas veces mostradas. En este caso, la muchacha va cubierta con un mantón que lleva sobre el vestido. La niña mira hacia la derecha y lleva una melena que le cubre gran parte de la cara. No obstante, se observa una mirada triste por sus facciones. Llamam la atención los colores cálidos en esta obra: un amarillo intenso en el mantón y un rojo llamativo para la blusa, que lleva unos pequeños estampados blancos. Se trata de una obra de 1910 y es un óleo sobre lienzo (Fig. 7).

Bibliografía

- VV. AA. Diccionario de Arte. Pintores del siglo XIX. Editorial LIBSA. Barcelona, 2001.
- Bozal, V. La época del Modernismo. La España Negra. Antología de Summa Artis. Tomo XIII. Espasa Calpe. Madrid, 2004.
- VV.AA. Isidro Nonell 1872-1911. MNAC/Fundación Cultural Mapfre Vida. Barcelona, 2000.
- Faerna JM. Isidre Nonell. Los Impresionistas y su época. Ediciones Polígrafa. Barcelona, 1996.
- Bozal V. Pintura y Escultura españolas del siglo XX. Summa Artis. Vol. XXXVI. Espasa Calpe. Madrid, 1992.
- Gaya Nuño JA. La pintura española del siglo XX. Ibérico Europea de Ediciones. Madrid, 1970.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



AL RECIBIR LA NOTICIA DEL FALLECIMIENTO DEL DR. MANUEL ADÁN PÉREZ VIENE A MI MEMORIA, CAUSÁNDOME UNA INMENSA TRISTEZA, LA LETRA DE AQUELLA CONOCIDA SEVILLANA QUE DICE: “Algo se muere en el Alma cuando un amigo se va . . .”

Un escueto, pero sentido y emotivo mensaje, del **Dr. Venancio Martínez Suárez**, presidente de la **Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria** (SEPEAP), me comunicaba que, el día 12 de junio de 2016, había fallecido el **Dr. Manuel Adán Pérez**. Probablemente, impresionado todavía por el fallecimiento, un día antes, del **Prof. Manuel Bueno** como pude percibir, posteriormente, en nuestra conversación telefónica.

El **Dr. Manuel Adán**, Manolo para todos sus compañeros y amigos, nació el 3 de febrero de 1932, en la Villa de Jubera, localidad de la Comunidad Autónoma de La Rioja, perteneciente al municipio de Santa Engracia de Jubera. Sin duda el paisaje más agreste de toda la región Riojana. Probablemente, esa abrupta orografía debió influir a lo largo de su niñez, esculpiendo el carácter luchador y el tesón que siempre lo caracterizó, a lo largo de toda su fecunda y fructífera actividad profesional, acumulando Títulos y cargos, de gran responsabilidad, en distintos estamentos médicos.

En el año 1952 se traslada a Zaragoza, obteniendo el Título de Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza el año 1958 obteniendo, en el Examen de Grado de Licenciatura, la calificación de Sobresaliente. Obtiene, posteriormente, el Título de Doctor en Medicina y Cirugía, por la misma Universidad, con la calificación de Sobresaliente “cum laude”. Obtiene el Diploma de Sanidad Nacional el año 1968. El año 1966 obtiene el Título de Puericultor que expendía el Ministerio de la Gobernación a través de las Escuelas Provinciales de Puericultura. Su incansable espíritu por adquirir nuevos conocimientos que vayan enriqueciendo su bagaje científico, y sus ansias de perfeccionismo, le llevan en el año 1968 a conseguir el Título de Especialista en Electrorradiología y Medicina Nuclear. Un año más tarde, el 1969, obtiene el Título de Especialista en Pediatría y Puericultura, Especialidad a la que dedicó, de forma preferente, la mayor parte de su vida profesional como médico verdaderamente vocacional al servicio de la infancia. Independientemente de su labor docente, ejerció la Pediatría Extrahospitalaria, como Pediatra de Cupo de la Seguridad Social, desde el 1 de mayo de 1977 hasta el 3 de febrero de 2002 que cesó por jubilación.

No cesa su afán de adquirir nuevos conocimientos, y de enriquecer su currículo llevándolo, en el año 1979, a obtener el Diplomado en Medicina de Empresa y Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, respectivamente. Finalmente, en el año 1984, obtiene el Título de Medicina Interna.

Ejerció en los primeros años de su licenciatura como Médico Titular perteneciendo al escalafón de Médicos de Atención Pública Domiciliaria (A.P.D) en propiedad, cesando por voluntad propia en 1972, pasando a desarrollar su actividad profesional en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y en el Hospital Universitario Lozano Blesa como Profesor Ayudante de Clases prácticas y Médico Adjunto, donde mantuvo una estrecha colaboración con el Prof. Bueno, hasta el año 1986 que renuncia a la plaza.



Su gran inquietud científica le lleva a realizar numerosos Cursos de Formación Pregrado y Postgrado, presentando Comunicaciones a distintas Reuniones y Congresos de la especialidad, publicando numerosos trabajos en Revistas de Pediatría. Destaca en su actividad docente la organización, desde 1984, de 18 Cursos de Formación Pediátrica Continuada, en Pediatría Extrahospitalaria.

Su espíritu de servicio a la medicina, inquieto y no conformista, le llevó a ocupar distintos cargos de responsabilidad, entre otros, en el Colegio de Médicos de Zaragoza, en el Consejo General de Colegios Médicos de Aragón y en la Organización Médica Colegial (O.M.C.). Es Miembro Numerario de distintas Sociedades Científicas; Socio Fundador y Presidente de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de Aragón, La Rioja y Soria; ocupando diversos cargos de responsabilidad en distintas Juntas de Gobierno de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria (SPARS).

En junio del año 1998 en las elecciones para la Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría, durante su XX Congreso Extraordinario celebrado en Torremolinos (Málaga), fue elegido Vicepresidente Extrahospitalario, presentando su dimisión el 17 de junio de 2000. Ese mismo mes y año fue elegido Presidente de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria renunciando, voluntariamente al cargo en octubre del 2002. A sus muchas distinciones por su dedicación a la Pediatría cabe destacar: Insignia de Oro de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria y Socio de Honor de la Asociación Española de Pediatría.

Expuesta de forma sucinta una relación de los muchos méritos alcanzados en su larga y fructífera carrera profesional, e impresionado por la triste noticia de su fallecimiento deseo destacar, en mi relación con el entrañable amigo y compañero Manolo Adán, las vicisitudes, las luchas y logros que vivimos en la fundación de la **Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la AEP**, hoy **Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria** (SEPEAP). Fue miembro de la Gestora, Socio Fundador y Socio de Honor de la misma, perteneciendo como Vocal a su primera Junta Directiva, presidida por el Dr. Prandi; y en la que tuve el honor de ser nombrado Secretario General. Fueron años difíciles y, el Dr. Adán, puso siempre un gran entusiasmo en su gestión.

Como he comentado en otras ocasiones, nace la SEPEAP de los Cursos de Pediatría Extrahospitalaria del **Dr. Francisco Prandi**, en el Hospital de San Rafael de Barcelona. Fundamos en Sevilla la primera Sección Colegial de Pediatría Extrahospitalaria de España, en su Colegio de Médicos, el 4 de abril de 1983, y ahí nace mi relación entrañable con Manolo Adán; porque de inmediato, él (a la vez que otros compañeros en distintas ciudades) funda la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de Aragón, La Rioja y Soria. Poco a poco va surgiendo la necesidad de fundar una Asociación (Sección/Sociedad) de Pediatría Extrahospitalaria dentro de la AEP. En este sentido, jugó un papel muy importante el Dr. Adán. En el Congreso de la AEP, celebrado en Zaragoza el año 1983, bajo la presidencia de dicha Asociación del

Prof. Colomer Salas, Manolo Adán, colaboró, junto a otros pediatras que nos desplazamos desde Sevilla, a que se tratara en la Asamblea General de dicho Congreso, incluyendo en el Orden del Día, de dicha asamblea, el tema de la fundación de una Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la AEP, hecho que se consiguió con el apoyo, insistimos, del Prof. Colomer. *“Ese día surge el germen del que nace la SEPEAP”.*

No puedo evitar, pese al necesario amplio espacio ocupado en la descripción de su extenso currículum, hablar de las cualidades personales y humanas de Manolo. Ameno, culto, entrañable e incondicional amigo. A sus muchas aficiones se añadía que era, además, un gran coleccionista de las más variadas curiosidades. En efecto, en palabras de su nieto Javier, *“Coleccionaba de todo: etiquetas, sellos, relojes, monedas... Y todo bien ordenado y organizado en casa. ‘Cada cosa en su lugar’, le*

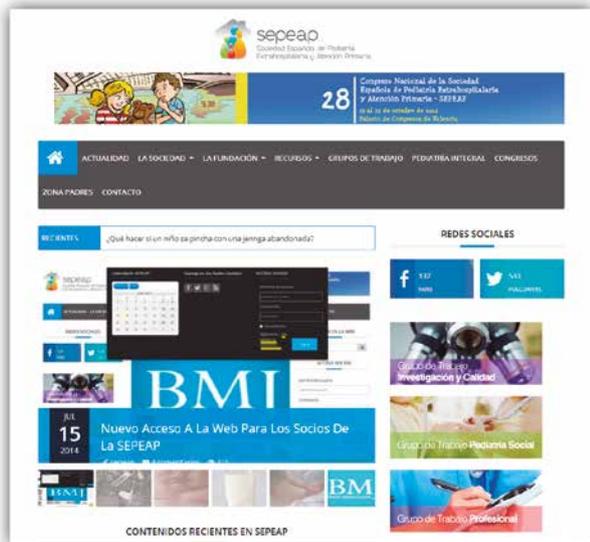
encantaba decir. Y nosotros sus nietos, fascinados cada vez que nos enseñaba sus ‘tesoros’”. Por todo ello, por su extraordinario sentido del humor y por su buenahomía, hace que, personalmente, piense que se nos ha ido un extraordinario profesional de la Medicina en general y de la Pediatría en particular. Creo que hemos perdido a una persona entrañable. A su esposa Amparo, con la que, mi mujer Amparo y yo mismo, tuvimos siempre una extraordinaria sintonía, plena de afecto sincero, deseo expresarle nuestro más sentido pesar, con el ruego de que lo haga extensivo a sus hijos y nietos.

Me he sentido siempre orgulloso de haber sido tu amigo. Descansa en paz Manolo.

José del Pozo Machuca
Presidente de Honor de la SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. Antonio Iofrío



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral* y también puedes acceder a los números anteriores completos de la revista.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes muchas conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XX, Número 5

“Hematología”

1. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico
A. Hernández Merino
2. Anemia ferropénica
L.C. Blesa Baviera
3. Anemias hemolíticas en la infancia
H. González García, R. garrote Molpeceres, E. Urbaneja Rodríguez
4. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes
A. Cervera Bravo, M.T. Álvarez Román
5. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria
A. Fierro Urturi

Regreso a las Bases

Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación

M. Melo Valls, T. Murciano Carrillo
(*Pediatr Integral* 2012; XVI(5): 413.e1-413.e6)

Temas del próximo número

Volumen XX, Número 7

“Oncología II”

1. Tumores de la cresta neural
P.M. Rubio Aparicio, B. Rosich del Cacho
2. Tumores renales en la infancia y adolescencia
A. Llord Sales, L. Gros Subias
3. Tumores óseos. Rabdomyosarcomas
A. Muñoz Villa
4. Bases del tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal
S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente
5. Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías
M.C. Mendoza Sánchez

Regreso a las Bases

Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (2ª parte)

G. Albi Rodríguez