

Neuroblastoma y tumores relacionados

A.I. Benito Bernal, R. Vila de Frutos

*Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

El neuroblastoma es una neoplasia derivada de la cresta neural. Representa el tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, siendo responsable de hasta el 15% de la mortalidad por cáncer en los menores de 15 años.

Puede originarse en cualquier lugar del sistema nervioso simpático, en los ganglios paravertebrales desde el cuello hasta la pelvis o en las glándulas suprarrenales. Su presentación clínica varía según localización del tumor primario, presencia de metástasis o de algún síndrome paraneoplásico.

Es una enfermedad heterogénea, cuyo pronóstico y tratamiento dependen de la edad al diagnóstico, estadio y características histológicas y moleculares del tumor primario. Los lactantes pequeños suelen presentar neuroblastomas metastásicos que regresan espontáneamente, mientras que en niños mayores la misma enfermedad puede avanzar inexorablemente a pesar del tratamiento intensivo. La amplificación del oncogén *NMYC* es el principal factor de mal pronóstico, condicionando una baja supervivencia a corto plazo, con frecuentes recaídas precoces.

El tratamiento ajustado al grupo de riesgo ha mejorado el pronóstico de los pacientes de riesgo bajo e intermedio, pero la supervivencia a largo plazo en el grupo de alto riesgo es aún insuficiente. Estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia o dirigidas contra determinadas dianas moleculares se encuentran actualmente en investigación.

Abstract

Neuroblastoma is a malignant neoplasia derived from the neural crest. It is the most frequent extracranial solid tumor in children, accounting for 15% of cancer mortality below the age of 15 years of age.

The tumor may arise anywhere in the sympathetic nervous system, in the paravertebral sympathetic chain ganglia from the neck to the pelvis, or in the adrenal glands. Clinical presentation is variable according to the location of the primary tumor, spread of the disease or presence of paraneoplastic syndromes.

*Neuroblastoma is a heterogeneous disease where prognosis and treatment rely on age at presentation, stage of the disease, and the histologic and molecular characteristics of the primary tumor. Usually, infants present with metastatic disease undergoing spontaneous regression, whilst in elder children the same disease experiences an inexorable progression despite intensive treatment. Amplification of *MYCN* oncogene is the main factor determining an unfavorable prognosis, usually associated with poor survival and high rate of early relapses.*

Although treatment of neuroblastoma based in risk groups has improved the outcomes of low- and intermediate-risk patients, the overall survival rate of the high-risk group remains unsatisfactory. Therapeutic approaches based on immunotherapy or directed against specific molecular targets are currently under investigation.

Palabras clave: Neuroblastoma; Ganglioneuroblastoma; Cresta Neural; *NMYC*; Dinutuximab.

Key words: *Neuroblastoma; Ganglioneuroblastoma; Neural Crest; MYCN Oncogene; Dinutuximab.*

Introducción

El neuroblastoma, segundo tumor sólido más frecuente de la infancia después de los tumores del sistema nervioso central, se caracteriza por su heterogeneidad clínica y biológica.

El neuroblastoma (NBL) es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, diagnosticándose el 90% de los casos en niños > 5 años de edad^(1,2). Es una enfermedad compleja y heterogénea donde diversos factores como: la edad

al diagnóstico, el estadio, la localización del tumor primario y sus características histológicas y moleculares, determinan el pronóstico y condicionan el tratamiento⁽¹⁻¹⁰⁾.

Los tumores neuroblásticos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y

ganglioneuroma) derivan de las células de la cresta neural (CN) comprometidas hacia el desarrollo del sistema nervioso simpático (SNS) y de las células gangliónicas de la médula adrenal⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Su localización anatómica es diversa; se pueden originar a cualquier nivel en los ganglios simpáticos paravertebrales, desde el cuello hasta la pelvis, o en las glándulas suprarrenales.

Su presentación clínica es también variable, condicionada por la localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad, presentando metástasis hasta el 50% de los pacientes al diagnóstico⁽⁷⁻⁹⁾. Así, las familias pueden consultar con el pediatra de Atención Primaria o en el servicio de urgencias de Pediatría, por síntomas tan diversos como: una masa abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, fiebre, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos compatibles con compresión medular o, con menor frecuencia, un síndrome opsoclonus-mioclonus^(7-10,15,16).

Su historia natural es también heterogénea. En neonatos y lactantes < 1 año de vida es, por lo general, un tumor de buen pronóstico con características biológicas favorables y que, en muchos casos, regresa espontáneamente; mientras que, en otros, madura a un ganglioneuroma benigno. En cambio, en niños > 18 meses de edad, suele tener un pronóstico desfavorable a pesar del tratamiento multimodal intensivo^(7-10,13,15,16).

Los avances en el estadiaje de la enfermedad, conseguidos gracias a las nuevas técnicas de imagen y de genética molecular, han facilitado la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo con criterios definidos de tratamiento^(5,6,17). Esto ha mejorado la supervivencia global a largo plazo, que se sitúa entre el 85-90%, para los pacientes de riesgo bajo o intermedio.

A pesar del tratamiento intensivo con quimioterapia, cirugía y radioterapia, seguidos de trasplante autólogo, ácido 13-cis retinoico e inmunoterapia, la supervivencia de los pacientes de alto riesgo no ha mejorado sustancialmente, siendo < 10% tras una recaída o en pacientes con enfermedad refractaria^(7-9,13,16,18). En el futuro, el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la inmunoterapia y/o dirigidas contra

alteraciones moleculares específicas del tumor, contribuirán a mejorar la curación de la enfermedad, reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios a corto y largo plazo de los tratamientos actuales^(8,13,18).

Epidemiología

Es una enfermedad propia de la infancia, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 17 meses. Representa el 8-9% de todos los tumores pediátricos y es responsable de hasta el 15% de la mortalidad por cáncer infantil.

El NBL es la neoplasia más frecuente en el primer año de vida, doblando en incidencia a la leucemia. Es el primer tumor sólido extracraneal diagnosticado entre 0-14 años de edad, ocupando el cuarto lugar en frecuencia de todas las neoplasias infantiles después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas^(1,2,8).

Representa, aproximadamente, el 8-9% de todos los cánceres pediátricos, con una incidencia anual en España de 13 casos por 10⁶ niños⁽²⁾. Entre 1.100 casos nuevos de cáncer diagnosticados anualmente en nuestro país en niños < 15 años, aproximadamente 95-100 corresponden a tumores neuroblásticos⁽²⁾.

La mediana de edad al diagnóstico es de 17-18 meses con una discreta predominancia en varones (ratio 1,2:1). Aproximadamente, el 30-40% de los casos se diagnostican durante el primer año de vida, el 90% antes de los 5 años de edad y el 98% antes de los 10 años^(1,8,10). La enfermedad es muy rara en adolescentes y adultos jóvenes, en los que tiene un comportamiento más indolente, pero más letal⁽¹⁹⁾.

Además, es responsable del 12-15% de la mortalidad por cáncer en la edad pediátrica, con una supervivencia global a los 5 años del 70-80% y solo del 50% en las formas diseminadas de alto riesgo^(1,2,9,10,18).

Etiología

La etiología del NBL es desconocida. El 1-2% de los casos son familiares y se asocian a mutaciones germinales en el gen *ALK* y con menor frecuencia en *PHOX2B*.

La etiología del NBL es desconocida no habiéndose relacionado claramente con la exposición a ningún factor ambiental pre o postnatal.

Aunque la mayoría son esporádicos, el 1-2% de los casos tienen historia familiar. Con un patrón de herencia autosómica dominante y de penetrancia variable, se presentan tumores tanto benignos como malignos dentro de la misma familia, generalmente multifocales y en edades tempranas. El 75% de los NBL familiares se relacionan con mutaciones en línea germinal del gen *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), que determinan la activación anormal del gen⁽⁹⁻¹³⁾. En cambio, solo 6-10% de los casos esporádicos presentan mutaciones activadoras de *ALK*.

También se han identificado mutaciones con pérdida de función en *PHOX2B* (*Paired Like Homeobox 2B*) en el 10% de NBL familiares y en cerca del 4% de NBL esporádicos de alto riesgo^(8,11-13,19). Estos últimos parecen asociarse con otras enfermedades de la CN (neurocrestopatías) como la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de hipoventilación congénita central de Ondine.

También se ha encontrado cierta asociación entre NBL y enfermedades relacionadas con mutaciones de *NRAS* (síndrome de Costello, síndrome de Noonan, Neurofibromatosis tipo 1) o de *TP53* (síndrome de Li Fraumeni), el síndrome de Beckwith-Wiedeman y el síndrome de paraganglioma/feocromocitoma familiar, entre otros⁽⁸⁾.

Etiopatogenia

El NBL es un tumor embrionario que deriva de los precursores simpático-adrenales de la cresta neural, a consecuencia de la disregulación de su proceso normal de diferenciación, maduración y apoptosis.

El NBL es un tumor embrionario que se origina a partir de los progenitores simpático-adrenales (PSA) de la cresta neural (CN), un tejido primitivo transitorio derivado del neuroectodermo⁽¹¹⁻¹⁴⁾. A partir de la 5^a-6^a semana de gestación, las células de la cresta neural (CCNs) migran hacia ambos lados de la aorta dorsal, formando las cadenas simpáticas paravertebrales. Algunas de estas células migran por

delante de la aorta y dan lugar a los plexos celíaco y mesentérico. En la 7ª semana del desarrollo, células del ganglio simpático suprarrenal (originado en la CN) atraviesan la corteza y forman la médula suprarrenal^(11,12,14). Las células de la médula también se diferencian hacia células cromafines, que contienen catecolaminas y otras sustancias (neuropéptido Y, sustancia P, serotonina, etc.) (Fig. 1).

Un complejo sistema de señales de transducción y de factores epigenéti-

cos controla el desarrollo normal de la CN, de modo que la detención o desregulación del proceso de maduración en cualquiera de sus fases podría iniciar la transformación maligna de los neuroblastos⁽¹²⁻¹⁴⁾. La figura 1 ilustra este proceso y en ella se muestran los factores más relevantes implicados en el desarrollo del NBL, siendo clave la acción de los oncogenes *NMYC* y *ALK*⁽¹⁴⁾. Es razonable pensar que, cuando estas alteraciones ocurren en un estadio precoz del desarrollo, los

tumores son más indiferenciados y de peor pronóstico, y viceversa.

Se cree que todos los NBL se originarían del mismo precursor en la CN, pero debido a diferentes tipos de inestabilidad genómica, se producirían alteraciones diversas y tumores con diferente comportamiento clínico^(8,11,16) (Fig. 2). Los receptores de tropomiosín kinasa: TrkA, TrkB y TrkC (codificados por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente), tienen elevada afinidad para NGF (*Neural Growth Factor*) y otras neurotrofinas, siendo fundamentales para el desarrollo normal y el mantenimiento del SNC y periférico⁽¹¹⁻¹⁴⁾. La diferente expresión de TrkA y TrkB en el NBL explicaría en parte la heterogeneidad de la enfermedad.

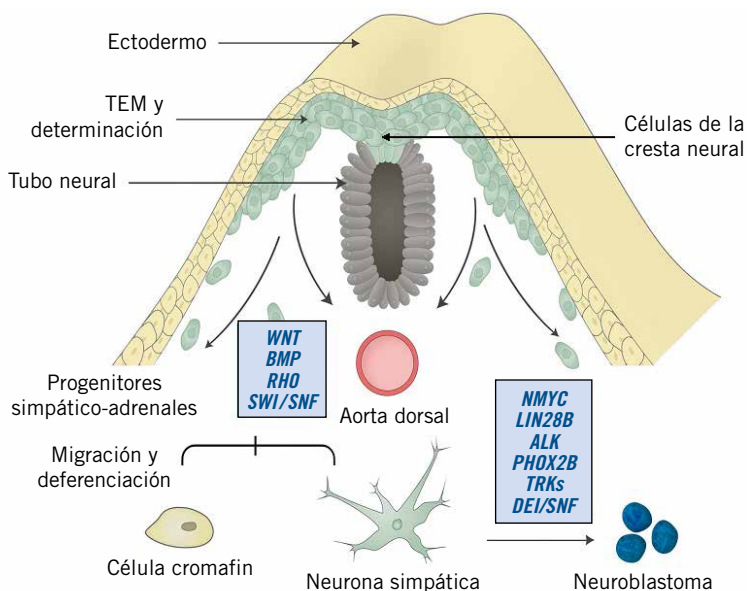


Figura 1. Desarrollo del neuroblastoma a partir de la cresta neural y factores reguladores más importantes. Durante la embriogénesis las CCNs entran en un proceso de TEM, adquiriendo la capacidad de separarse de la CN, migrar y diferenciarse, dando lugar, entre otras, a las células del SNS. Un complejo sistema de señales de activación y de transcripción y de modificaciones epigenéticas regulan este proceso. La alteración del mismo a cualquier nivel puede inducir cambios que *a posteriori* son relevantes en la oncogénesis, pero solo las mutaciones activadoras de *ALK* y la sobreexpresión de *NMYC* tienen un papel directo en el desarrollo del neuroblastoma (NBL). La familia de proteínas BMP, la vía de señalización Wnt y el FGF habilitan a las CCNs para desplazarse, siendo cruciales, al igual que Rho, en la migración y diferenciación de los PSA. La sobreexpresión de *NMYC* es el mecanismo oncogénico más importante, ya que induce la proliferación e inhibe la apoptosis de los PSA. *Lin28B* es un inductor en la génesis del NBL: controla la expresión de *NMYC* y mantiene la indiferenciación de los PSA. *ALK* participa en la regulación de la proliferación neuronal en etapas tempranas del desarrollo, acelerando la transformación maligna y el desarrollo del NBL en presencia de otros insultos genéticos. *PHOX2B*, controlado por BMP, es el regulador más importante de la determinación de los PSA; mutaciones en este gen bloquean su diferenciación, proliferando los precursores neurales inmaduros que secundariamente adquieren lesiones preneoplásicas. *SWI/SNF*, codificados por *ATRX*, actúan como supresores tumorales coordinando la remodelación de la cromatina y la reparación del ADN. CCNs: células de la cresta neural; TEM: transición epitelial-mesenquimal; CN: cresta neural; SNS: sistema nervioso simpático; *ALK*: *Anaplastic Lymphoma Kinase*; *BMP*: *Bone Morphogenic Proteins*; *FGF*: *Fibroblast Growth Factor*; *Wnt*: *Wingless*; *PSA*: progenitores simpático-adrenérgicos; *PHOX2B*: *Paired-like homeobox 2B*; *SWI/SNF*: *SWI/SNF/Sucrose Non Fermentable*; *ATRX*: *Sporadic α-thalassaemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked*. Adaptado de: Johnsen JI et al; *Front Mol Neurosci* 2019.

Tabla I. Síntomas de presentación del neuroblastoma según su localización	
Localización del tumor primario	Descripción
Cuello	Masa cervical Síndrome de Horner Heterocromía del iris Síndrome de vena cava superior
Tórax	Disnea Síndrome de vena cava superior Síndrome de compresión medular
Abdomen	Masa abdominal palpable Dolor abdominal agudo Síndrome de compresión medular
Pelvis	Masa pélvica Estreñimiento Dolor de cadera y/o piernas Síndrome de compresión medular
Enfermedad metastásica	Adenopatías Hepatomegalia Palidez y astenia Púrpura Exoftalmos Equimosis palpebral Masa en cráneo/orbita Dolores óseos Nódulos subcutáneos
Síntomas sistémicos	Fiebre Irritabilidad Pérdida de peso Astenia y anorexia Hipertensión arterial Diarrea intratable Síndrome opsoclonus-mioclonus

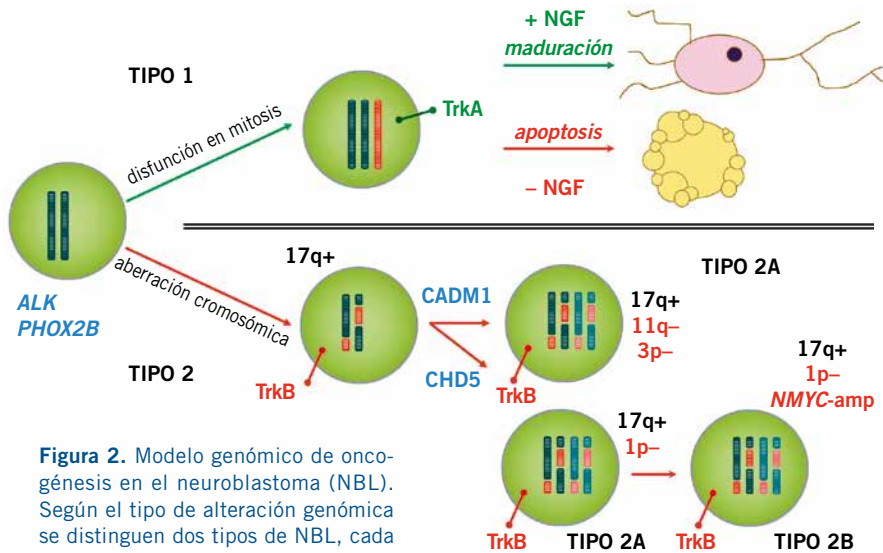


Figura 2. Modelo genómico de oncogénesis en el neuroblastoma (NBL). Según el tipo de alteración genómica se distinguen dos tipos de NBL, cada uno con un comportamiento clínico diferente.

Tipo 1 o perfil NCA: triploides o casi-triploides con ganancia o pérdida de cromosomas enteros, sin alteraciones estructurales, expresan TrkA. En presencia de agentes diferenciadores (+NGF), maduran a tejido ganglionar y, en su ausencia (-NGF), entran en apoptosis. Son tumores localizados de buen pronóstico en < 1 año de edad, sensibles a 13-cis retinoico y con tendencia a madurar o a regresar espontáneamente. **Tipo 2 o perfil SCA:** diploides o cuatriploides con cambios estructurales (ganancia de 17q, deleciones de 1p o 11q y/o NMYC-amp). Expresan TrkB y su ligando, BDNF, que favorecen la supervivencia de las células tumorales. Se asocian a enfermedad avanzada y de mal pronóstico en > 1 año de edad. El *subtipo 2A*, sin NMYC-amp y con deleciones de 3p y 11q o con deleción de 1p, tiene un curso insidioso con sucesivas recaídas y supervivencia más prolongada. El *subtipo 2B*, con deleción 1p y NMYC-amp, presenta frecuentes recaídas precoces y pobre supervivencia a corto plazo. NCA: Numerical Chromosomal Aberrations; SCA: Segmental Chromosomal Aberrations; TrkA/B: Tropomyosina Receptor Kinasa; NGF: Neural Growth Factor; BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; CADM1: Cell Adhesion Molecule 1; CHD5: Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5. Adaptado de: Brodeur GM. Nat Rev Ca. 2003; *Pediatr Integral*. 2016; XX (7): 434-446.

Presentación clínica

La presentación clínica del NBL es heterogénea y depende de la localización del tumor primario y sus metástasis. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar cuadros clínicos graves con afectación del estado general.

Los tumores neuroblásticos pueden originarse en cualquier lugar del SNS, por lo que los signos y síntomas de presentación dependen de la localización del tumor primario, de su extensión y de la presencia o no de enfermedad diseminada. Mientras que los pacientes con NBL localizados suelen estar asintomáticos, los niños con enfermedad metastásica presentan síntomas sistémicos (Tablas I y II).

- **Enfermedad localizada:** el abdomen es el lugar de origen más frecuente (65% de los casos) con > 40% localizados en la glándula suprarrenal. En recién nacidos y lactantes es común el hallazgo casual de una masa suprarrenal en una ecografía. Los NBL retroperitoneales suelen presentarse como una masa abdominal asintomática detectada por los padres o por el pediatra de Atención Primaria durante una revisión de rutina. Los tumores abdominales de gran tamaño pueden causar: importante distensión abdominal, estreñimiento, dolor subagudo o agudo secundario a hemorragia intratumoral y/o hipertensión arterial (HTA) por compresión de los vasos renales^(7-10,13,16,20). La producción de catecolaminas por el tumor también puede causar rubor, taquicardia e HTA.

Otras localizaciones frecuentes son: cuello (5%), tórax (15%) y pelvis (5%). Los NBL cervicales pueden debutar con un síndrome de Horner por la lesión del ganglio estrellado o cervicotorácico (Tabla II). Los NBL torácicos generalmente son un hallazgo casual en una radiografía de tórax realizada en un paciente con tos persistente o dificultad respiratoria. Pueden comprimir y desplazar la vía aérea o el parénquima pulmonar y, ocasionalmente, producir un síndrome de vena cava superior. A nivel pélvico, pueden causar síntomas compresivos, como retención urinaria y estreñimiento^(7-10,13,16,20). Cuando se originan en los ganglios

Tabla II. Síndromes clínicos asociados con el neuroblastoma

Denominación	Características
Síndrome de Pepper	Hepatomegalia masiva debida a infiltración difusa por neuroblastoma en lactantes < 1 año, generalmente en estadios MS (metastásicos especiales). Puede desencadenar insuficiencia respiratoria y hepática, fallo multiorgánico y muerte
Síndrome de Horner	Ptosis palpebral, miosis incompleta y anhidrosis facial unilaterales, debido a lesión de la vía óculo-simpática, causada por una masa torácica o cervical. Los síntomas no se resuelven tras la resección tumoral
Síndrome de Hutchinson	Afectación orbitaria con proptosis y equimosis periocular ("ojos de mapache") en relación con metástasis óseas y en médula ósea
Síndrome opsoclonus-mioclonus o síndrome de Kinsbourne	Movimientos oculares rápidos en todas las direcciones (opsoclono), contracciones musculares repentinas (sacudidas mioclónicas), falta de coordinación (ataxia), irritabilidad y trastornos del sueño de inicio brusco. Asociado a tumores diferenciados y de buen pronóstico, mecanismo inmune
Síndrome de Kerner-Morrison	Diarrea secretora intratable, debido a la secreción de péptidos vasoactivos por el tumor, que puede causar deshidratación y fallo de medro, se resuelve tras la resección tumoral
Síndrome del bebé "Blueberry Muffin"	Múltiples máculas, pápulas y nódulos en la piel de color rojo-violáceo en recién nacidos con enfermedad metastásica

paraespinales, pueden presentar síntomas neurológicos compatibles con un síndrome de compresión medular (dolor de espalda, debilidad muscular, alteraciones sensitivas), al extenderse a lo largo de las raíces nerviosas y a través del foramen neural.

- **Enfermedad metastásica:** alrededor del 55% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico (80% de los niños mayores y 40% de los lactantes). La enfermedad se disemina a los ganglios linfáticos locoregionales o por vía hematogena a huesos y médula ósea^(7-10,20). Las metástasis óseas causan: dolor, irritabilidad, inflamación y cojera. La infiltración medular puede causar anemia y trombocitopenia. Las metástasis en hígado y piel son más frecuentes en lactantes < 18 meses de edad (Tablas I y II).

- **Enfermedad 4S o MS (S = “Special”):** es una forma de presentación especial en lactantes con metástasis limitadas a hígado, médula ósea y piel, y un tumor primario de pequeño tamaño y con tendencia a la regresión espontánea. La infiltración hepática masiva puede progresar rápidamente y causar insuficiencia hepática y coagulopatía junto con una gran distensión abdominal (Tabla II). Esta puede producir dificultad respiratoria, insuficiencia renal y edema escrotal y de miembros inferiores, por compresión de la vena cava inferior, especialmente en < 3 meses de edad^(7-10,20).

- **Síndromes paraneoplásicos (Tabla II):** generalmente, asociados a NBL localizados y diferenciados. La secreción de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por el tumor puede causar una diarrea secretora intrata-

ble. El síndrome opsoclonus-mioclonus (SOM) se presenta en el 2-3% de pacientes y, aunque el pronóstico del tumor suele ser favorable, el 70-80% de los niños presentarán déficits neurológicos a largo plazo^(7-10,15,16).

Patobiología

Las características histopatológicas y las alteraciones genéticas conforman los pilares del diagnóstico patológico del NBL, con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Clasificación histológica

El NBL es un tumor de células pequeñas, redondas y azules. La clasificación histopatológica del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) tiene valor pronóstico.

Tabla III. Clasificación histológica del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) de los tumores neuroblásticos, basada en el sistema de Shimada^(3,4)

Clasificación INPC revisada		Clasificación de Shimada original	Pronóstico
Neuroblastoma	Pobre en estroma schwanniano	Pobre en estroma	Favorable
- Favorable		Favorable	
• < 1,5 años	Pobremente diferenciado o en diferenciación; IMK ^(a) bajo o intermedio		
• 1,5-5 años	En diferenciación con IMK bajo		
- Desfavorable		Desfavorable	Desfavorable
• < 1,5 años	Indiferenciado con IMK alto		
• 1,5-5 años	Indiferenciado o pobremente diferenciado; IMK intermedio o alto		
• ≥ 5 años	Todos los tumores		
Ganglioneuroblastoma entremezclado^(d)	Rico en estroma schwanniano	Rico en estroma schwanniano entremezclado (favorable)	Favorable ^(b)
Ganglioneuroma^(d)	Estroma schwanniano dominante		
- En maduración	Algunas células ganglionares en diferenciación o diferenciadas	Bien diferenciado (favorable)	Favorable ^(b)
- Maduro	Células ganglionares maduras	Ganglioneuroma	
Ganglioneuroblastoma nodular	Compuesto por nódulos ricos en estroma, dominantes en estroma y/o pobres en estroma	Nodular rico en estroma (desfavorable)	Favorable o Desfavorable ^(c)

^(a)IMK: Índice mitosis-cariorrexis; número de células en mitosis-cariorrexis (MK) en relación con el número total de células tumorales. Bajo: < 100 células MK/5.000 células tumorales o < 2% de células MK; Intermedio: 100-200 células MK/5.000 células tumorales o 2-4% de células MK; Alto: > 200 células MK/5.000 células tumorales o > 4% células MK. ^(b)Pronóstico independiente de la edad en estas categorías. ^(c)Pronóstico del ganglioneuroblastoma nodular, depende de las características del nódulo del neuroblastoma. ^(d)Ganglioneuroblastoma entremezclado y ganglioneuroma: generalmente diagnosticados en niños mayores y adultos jóvenes, buen pronóstico.

Tabla IV. Anomalías genéticas con valor pronóstico en el neuroblastoma

Anomalía genética	Pronóstico	Frecuencia
Hiperdiploidía (casi triploidía)	Favorable	71%
Diploidía/tetraploidía	Desfavorable	29%
Ganancia 17p	Desfavorable	50%
Deleción 1p36	Desfavorable (con frecuencia asociada <i>NMYC</i> -amp)	23% (35% de tumores casi-diploides)
Deleción 11q	Desfavorable (correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)	21-43%
Deleción de 3p	Desfavorable (asociada a deleción 11q; correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)	20-25%
Deleción de 14q	Incierto (asociada a deleción 11q; correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)	20-25%
Amplificación de <i>NMYC</i>	Desfavorable	20%
Mutaciones o amplificaciones de <i>ALK</i>	Desfavorable (asociada con frecuencia a <i>NMYC</i> -amp)	14%
Reordenamientos de <i>TERT</i>	Desfavorable (mutuamente excluyentes de <i>NMYC</i> -amp y mutaciones de <i>ATRX</i>)	20-30%
Mutaciones de <i>ATRX</i>	Desfavorable (mutuamente excluyentes de <i>NMYC</i> -amp y reordenamientos de <i>TERT</i>)	10%

Adaptado de: Ahmed AA et al; *Pediatr Hematol Oncol* 2017.

NMYC-amp: oncogén *NMYC* amplificado; *ALK*: Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase; *TERT*: Telomerase Reverse Transcriptase; *ATRX*: Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked, remodelador de la cromatina.

El NBL es un tumor de células pequeñas, redondas y azules, características que definen un grupo de neoplasias indiferenciadas propias de la edad pediátrica, entre las que se incluyen: sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), rhabdomyosarcoma o tumor de Wilms⁽⁸⁾.

Los tumores neuroblásticos están formados por dos tipos celulares, células gangliónicas o neuroblastos y células reactivas, denominadas estroma de Schwann. La disposición de los neuroblastos alrededor de un centro de tinción eosinofílico se conoce como roseta de Homer-Wright, característica del tumor. Las células de Schwann, en respuesta a sustancias sintetizadas por el tumor, inhiben la proliferación e inducen la maduración de los neuroblastos. Entre los marcadores histoquímicos que ayudan al diagnóstico, se encuentran: enolasa neuronal específica (ENE), sinaptofisina, gangliósido GD2, receptores de Trk y la cromogranina A⁽⁸⁾.

Existen cuatro subtipos morfológicos clasificados según su composición y diferenciación celular^(3,4,8): ganglioneuroma (GN) con predominio de

estroma schwanniano, ganglioneuroblastoma (GNBL) entremezclado (rico en estroma), ganglioneuroblastoma nodular (con zonas ricas en estroma y otras pobres en estroma) y neuroblastoma (pobre en estroma schwanniano). Dentro de este último, se incluyen tres tipos: indiferenciado, pobremente diferenciado y en diferenciación. Estos tipos morfológicos representan distintos estadios de maduración de la misma enfermedad, siendo el GN un NBL completamente maduro y diferenciado.

La clasificación histopatológica del NBL utilizada en la actualidad es la del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*), que es una modificación de la clasificación original de Shimada^(3,4) y tiene impacto pronóstico ajustado a la edad (Tabla III).

Alteraciones genéticas

Mutaciones somáticas recurrentes en genes como *ALK* son raras en el NBL, mientras que alteraciones cromosómicas, como la amplificación de *NMYC*, la ganancia de 17q y la deleción de 1p y 11q se observan con frecuencia.

Las alteraciones citogenéticas identificadas en el NBL incluyen la amplificación de oncogenes, pérdidas y ganancias parciales o completas de cromosomas, alteraciones en el índice de ADN y mutaciones⁽⁸⁻¹⁴⁾ (Tabla IV).

- **Amplificaciones:** el oncogén *NMYC* (cromosoma 2p24), está amplificado (> 10 copias) en 20-25% de los casos. Se asocia a mal pronóstico, usándose de rutina para la asignación del riesgo en el sistema INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*)^(5,6). En el grupo de bajo riesgo (localizados y MS), el 8-10% tienen *NMYC*-amp, lo que empeora claramente su pronóstico. Su influencia es menos relevante en estadios 4 o M (30% con *NMYC*-amp), ya que acumulan otros factores de mal pronóstico⁽⁸⁻¹⁴⁾. *ALK* (cromosoma 2p23.2), es el siguiente gen en frecuencia amplificado en el NBL (2-4%). Es también un factor de mal pronóstico y se asocia a *NMYC*-amp.
- **Alteraciones cromosómicas segmentarias (SCA - Segmental Chromosomal Alterations):** la pérdida de heterocigosidad (LOH, *Loss of Heterozygosity*)

Tabla V. Criterios diagnósticos del neuroblastoma

Diagnóstico definitivo (cumple 1 o 2):

1. Diagnóstico histológico inequívoco^(a) realizado en tejido tumoral mediante microscopio óptico (con o sin inmunohistoquímica, microscopía electrónica, elevación de catecolaminas o sus metabolitos en orina o en suero^(b))
2. Aspirado o biopsia de médula ósea que contiene células tumorales inequívocas^(a) (p. ej., sincitios o nidos de células positivas por inmunohistoquímica) y elevación de catecolaminas o sus metabolitos en orina o en suero^(b)

Adaptado de: Brodeur GM et al; *J Clin Oncol* 1993).

^(a)Si la histología es equívoca, la presencia de anomalías cariotípicas en las células tumorales características de otros tumores como t [11,22] del sarcoma de Ewing excluyen el diagnóstico de NBL; la presencia de alteraciones genéticas propias del NBL (deleción 1p, *NMYC-amp*) apoyará el diagnóstico.

^(b)Catecolaminas y sus metabolitos incluyen dopamina, HVA (ácido homovanílico) y/o VMA (ácido vanilmandélico); los niveles deben ser > 3DS por encima de la media para la edad (mg/mg de creatinina) para considerarse elevados y, al menos, se deben medir dos de ellos.

en el cromosoma 1, implica la deleción de la región 1p36. Se asocia a un pronóstico desfavorable y a otras características de alto riesgo, como mayor edad, *NMYC-amp* y enfermedad diseminada⁽⁸⁻¹⁴⁾. Se ha relacionado con la pérdida de *CHD5* (*Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5*), un gen supresor tumoral localizado en 1p36.31. La deleción de 11q también se asocia a mal pronóstico, generalmente en tumores sin *NMYC-amp*, y se ha correlacionado con la pérdida de *CADM1* (*Cell Adhesion Molecule 1*), un gen de supresión tumoral localizado en 11q23.3⁽⁸⁻¹⁴⁾. Son también frecuentes las deleciones de 3p, 4p, 9p y 14q. La alteración genómica más frecuente en el NBL es la ganancia de la porción distal de 17q, detectada en el 50% de los casos, asociada a mal pronóstico y a otros factores de riesgo, como mayor edad, *NMYC-amp* y deleción de 1p. También son frecuentes las ganancias de 1 p y 2p⁽⁸⁻¹⁴⁾.

- **Ploidía (NCA - Number of Chromosome Copies):** la ganancia o pérdida de cromosomas enteros modifica el contenido de ADN o ploidía tumoral. Esta tiene impacto pronóstico, especialmente en pacientes con otros datos favorables, como lactantes < 12-18 meses de edad con estadio MS y sin *NMYC-amp* o con enfermedad localizada y *NMYC-amp*⁽⁸⁻¹⁴⁾. En estos pacientes, la hiperdiploidía (índice de ADN > 1 y < 2) se asocia con enfermedad de bajo riesgo, buena respuesta a quimioterapia y evolución favorable, especialmente si no tienen

NMYC-amp. Los tumores con contenido diploide/tetraploide (índice de ADN = 1 o ≥ 2) se asocian con enfermedad avanzada, *NMYC-amp* y un comportamiento desfavorable. Los tumores hiperdiploides en niños mayores también tienen SCA y mal pronóstico⁽⁸⁻¹⁴⁾.

- **Mutaciones somáticas:** se han descrito mutaciones activadoras en el dominio tirosín kinasa de *ALK* (8-10% de NBL), así como mutaciones con pérdida de función en

PHOX2B (4%) y en *ATRX* (10%). Este último juega un papel importante en la regulación epigenética (alargamiento de los telómeros) y se detecta en el 50% de NBL del adolescente y del adulto joven, pero no en lactantes o en tumores con *NMYC-amp*⁽⁸⁻¹⁴⁾.

Marcadores tumorales

Actualmente, sin valor pronóstico, apoyan el diagnóstico y pueden correlacionarse con enfermedad avanzada. La cuantificación de catecolaminas en orina es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

La ENE (enolasa neuronal específica) es un marcador inespecífico de NBL, aunque niveles elevados se relacionan con enfermedad avanzada, del mismo modo que la LDH (Lactato Deshidrogenasa). También es frecuente encontrar niveles elevados de ferritina en pacientes con enfermedad avanzada y de mala evolución⁽⁸⁻¹⁴⁾.

El NBL es un tumor productor de catecolaminas, siendo los ácidos homovanílico (HVA) y vanilmandélico (VMA) los metabolitos con mayor sensibilidad y especificidad para su detección. La cuantificación de estas catecolaminas en orina es parte de los

Tabla VI. Pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y estadiaje del neuroblastoma

Laboratorio

- Hemograma y coagulación básica
- Ionograma, creatinina, ácido úrico y función hepática
- Ferritina y LDH
- Catecolaminas en orina: HVA, VMA y dopamina

Pruebas de imagen

- TC o RM del tumor primario, tórax, abdomen y pelvis
- TC o RM de cráneo y cuello, si clínicamente indicado
- Gammagrafía con mIBG con I¹²³; PET con 18-FDG, si el tumor no capta mIBG

Patología

- Biopsia del tumor con inmunohistoquímica y clasificación según INPC
- Amplificación de *NMYC* mediante FISH
- Estudio de anomalías cromosómicas segmentarias (SCA)
- Índice de ADN
- Aspirado y biopsia de médula ósea bilateral con inmunohistoquímica
- Análisis genómico de mutaciones *ALK*

Adaptada de Matthay KK et al; *Nat Rev Dis Prim* 2016.

LDH: Lactato deshidrogenasa; HVA: ácido homovanílico; VMA: ácido vanilmandélico; TC: tomografía computerizada; RM: resonancia magnética; mIBG: meta-iodo-bencilguanidina; PET: tomografía por emisión de positrones; FDG: fluoro-2-deoxi-D-glucosa; INPC: International Neuroblastoma Pathology Committee; FISH: hibridación in situ fluorescente; ALK: Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase.

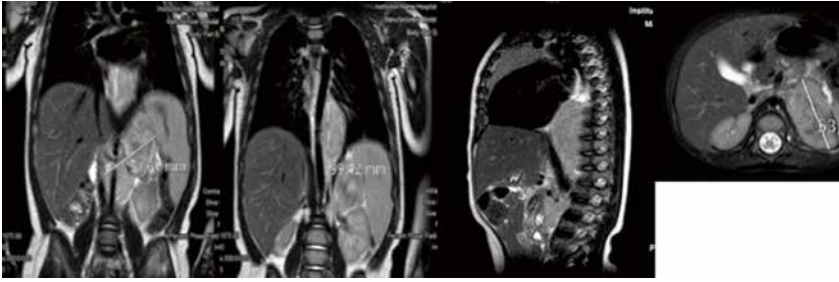


Figura 3. RM tóraco-abdominal en paciente de 10 meses de edad con neuroblastoma en estadio INRG L2. Tumoración sólida en región suprarrenal izquierda que se extiende por el hiato abdominal con prolongación en “reloj de arena” desde retroperitoneo a mediastino posterior. Cranealmente, contacta con la pared posterior del ventrículo izquierdo y, caudalmente, se extiende hasta la bifurcación aórtica. La masa adrenal izquierda engloba a la aorta abdominal y la arteria renal izquierda invadiendo el hilio renal izquierdo. Contacta con la cava abdominal, el origen del tronco celiaco y mesentérica superior, permaneciendo estos vasos permeables. Según el estadiaje INRG, hay múltiples factores de riesgo definidos por imagen, incluyendo la afectación de dos compartimentos anatómicos.

estudios iniciales diagnósticos del NBL, así como del seguimiento de la enfermedad^(9,10,13,17).

Diagnóstico

El diagnóstico del NBL se basa en la combinación de varias pruebas: estudios de imagen, marcadores tumorales, catecolaminas en orina y el análisis histológico y genético del tumor.

La biopsia del tumor primario o de una lesión metastásica de partes blandas es necesaria para el diagnóstico^(9,10,13,17). En pacientes inestables en los que el riesgo quirúrgico no es asumible, se puede realizar el diagnóstico demostrando la infiltración tumoral en médula ósea y la elevación de catecolaminas en orina (Tabla V). Las catecolaminas (HVA y VMA y dopamina) se encuentran elevadas en orina en el 90% de los niños con NBL^(8,9,13) (Tabla VI).

Además de las radiografías convencionales y ecografías iniciales, se debe evaluar el tumor primario mediante RM o TC^(8,9,13), determinando su localización, extensión, afectación ganglionar, relación con estructuras vecinas y diseminación metastásica (Fig. 3). Se incluirá el tumor primario, así como tórax, abdomen y pelvis (Tabla VI).

La MIBG (Meta-Iodo-Benzil-Guanidina) es una molécula marcada radiactivamente, generalmente con I¹²³, de estructura similar a la de la norepinefrina, captada por el transportador de norepinefrina en el 90% de los NBL. La gammagrafía con MIBG es altamente

específica para NBL (Fig. 4) y se debe realizar siempre al diagnóstico para determinar la presencia de metástasis, así como para evaluar la respuesta al tratamiento^(8,9,21). En casos dudosos, la correlación entre MIBG y SPECT/TC (*Single Photon Emission Computed Tomography*) mejora la precisión diagnóstica. Los NBL que no captan MIBG (10%) se estudiarán mediante PET-TC con 18-FDG (18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa).

También se realizarán aspirados y biopsias de médula ósea bilaterales al diagnóstico y a intervalos regulares

durante el tratamiento y en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo (Tabla VI).

Varios estudios han demostrado la utilidad de la monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR), tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) para el seguimiento de la enfermedad⁽²²⁾. El método más sensible y específico es la RT-PCR (Real-Time PCR) de marcadores específicos de NBL, como la tirosina hidroxilasa (TH), principal enzima de la síntesis de catecolaminas. En el NB de alto riesgo, la EMR persistente en MO al final de la quimioterapia de inducción, predice la recaída y/o muerte en los siguientes 24 meses de media. La cuantificación de la GD2 sintetasa mediante anticuerpos monoclonales antiGD2 permite la detección de células tumorales ocultas en MO y SP, y es un marcador muy útil y precoz para evaluar la eficacia de la inmunoterapia con dinutuximab.

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista histológico, se deben descartar otros tumores pediátricos indiferenciados de células pequeñas, redondas y azules y con tendencia a infiltrar la médula ósea, como el rhabdomyosarcoma, el sarcoma

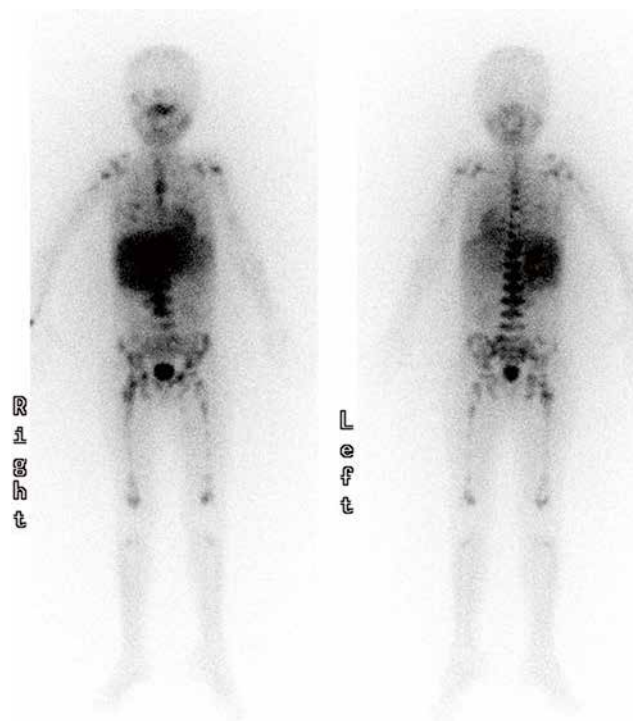


Figura 4. Gammagrafía con MIBG en un paciente de 6 años de edad, que muestra una captación ávida en el neuroblastoma suprarrenal y diseminación metastásica ósea generalizada.

de Ewing/PNET, el linfoma de Hodgkin y determinadas leucemias (megacarioblástica)⁽⁸⁾.

El diagnóstico diferencial de una masa abdominal se hará con otros tumores retroperitoneales, principalmente con el nefroblastoma. A diferencia de este, el NBL es una masa dura y fija, que cruza la línea media y que, en ocasiones, se asocia con síntomas constitucionales. En cuanto a las masas suprarrenales, en neonatos y lactantes, se deben considerar la hemorragia suprarrenal, la hiperplasia adrenal congénita, el secuestro pulmonar (subdiafragmático extralobar) y el quiste broncogénico^(8,23).

La diarrea secretora se puede confundir con infecciones gastrointestinales o enfermedad inflamatoria intestinal y el SOM puede simular un trastorno neurológico. La hepatomegalia en un lactante puede hacer pensar inicialmente en una enfermedad metabólica o de depósito^(8,24). Además, el NBL diseminado será considerado dentro del diagnóstico diferencial de enfermeda-

des infecciosas o inflamatorias, como la osteomielitis o la artritis reumatoide⁽⁸⁾.

Estadaje y clasificación

El estadio de la enfermedad, la edad al diagnóstico, la histología y la biología del tumor son criterios necesarios para clasificar a cada paciente en su grupo de riesgo y asignarle el tratamiento más adecuado.

- **Estadio tumoral:** entre los diversos sistemas de estadaje del NBL existentes antes del 2010, el más utilizado era del INSS (*International Neuroblastoma Staging System*)⁽¹⁷⁾. La extensión de la resección quirúrgica al diagnóstico y la presencia de metástasis define los cuatro estadios de este sistema (1 a 4), además del estadio 4S (Tabla VII). Los pacientes con enfermedad en estadio 1 y 2A son de bajo riesgo, mientras que los demás pertenecen al riesgo alto o intermedio. La resecabilidad del tumor y, por tanto, el estadaje, dependía de

la experiencia de equipo quirúrgico, haciendo difícil comparar resultados entre los diferentes centros.

En 2009, el grupo de trabajo del INRG (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*) diseñó un nuevo sistema de estadaje y de clasificación del riesgo, tras analizar los datos de más de 8.800 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2002 en EE.UU, Europa, Japón y Australia^(5,6) (Tabla VII). Este sistema define dos estadios localizados (L1 y L2) y dos metastásicos (M y MS). La presencia de metástasis y de factores de riesgo del tumor, definidos en los estudios de imagen (IDRFs-*Image Defined Risk Factors*) antes de la cirugía o de cualquier tratamiento, determinan la extensión de la enfermedad (Tabla VIII). Los IDRFs son características del tumor primario que suponen una amenaza para la vida del paciente o que incrementan el riesgo quirúrgico, condicionando una peor evolución.

Tabla VII. Comparación entre los sistemas de estadaje de neuroblastoma del INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) y del INRG (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)^(5,6,17)

Estadio	Estadaje INSS*	Estadaje INRG**
Localizado	Estadio 1: tumor localizado confinado al área de origen; resección macroscópica completa con ganglios linfáticos negativos	L1: tumor localizado sin afectación de estructuras vitales: sin factores de riesgo definidos por imagen (IDRFs) y confinado a un solo compartimento anatómico
	Estadio 2A: tumor localizado con resección macroscópica incompleta, ganglios linfáticos ipsilaterales negativos	L2: tumor locorregional con presencia de uno o más IDRFs
	Estadio 2B: tumor localizado con o sin resección macroscópica completa, ganglios linfáticos ipsilaterales positivos	
	Estadio 3: tumor irresecable que cruza la línea media ^(a) o ganglios linfáticos bilaterales positivos ^(b)	
Metastásico	Estadio 4: tumor diseminado que afecta ganglios linfáticos a distancia, huesos, médula ósea, hígado u otros órganos (excepto estadio 4S)	M: metástasis a distancia (excepto estadio MS)
	Estadio 4S: tumor localizado con metástasis restringidas a piel, hígado y/o médula ósea ^(c)	MS: enfermedad metastásica en < 18 meses de edad***, con metástasis restringidas a piel, hígado y/o médula ósea ^(c)

^(a)La línea media es la columna vertebral. Los tumores que se origina en un lado y cruzan la línea media deben infiltrar hasta la columna o más allá de su lado opuesto;

^(b)La presencia de derrame pleural bilateral o de ascitis malignas será considerado un estadio 3 del INSS; ^(c)La infiltración de la médula ósea en el estadio 4S debe ser mínima (< 10% del total de células nucleadas identificadas como malignas en el aspirado o la biopsia de médula). La infiltración más extensa se considera como estadio 4. La mIBG (metaiodo bencil guanidina) debe ser negativa en médula ósea.

*Los tumores primarios multifocales se estadían según la extensión máxima de la enfermedad, seguidos por el subíndice M.

**El INRG no incluye la afectación de ganglios locorregionales. El estadio MS no excluye pacientes con tumores grandes irresecables, a diferencia del estadio 4S del INSS en el que el tumor primario debe ser solo un estadio 1 o 2.

***< 12 meses de edad en el protocolo LINES (Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol) de SIOPEN (SIOP-Europe-Neuroblastoma).

- **Clasificación en grupos de riesgo:** actualmente la clasificación más utilizada es la del INRG que estratifica a los pacientes en 16 grupos de riesgo pretratamiento (Tabla IX)⁽⁶⁾. Para ello, tiene en cuenta siete factores pronósticos: el estadio, la edad, la histología (tipo y grado de diferenciación) y la biología del tumor (amplificación de *NMYC*, ploidía, delección 11q)^(5,6). Según la supervivencia libre de enfermedad (SLE), a los 5 años los pacientes se agrupan en cuatro categorías de riesgo: muy bajo (SLE > 85%), bajo (75-85%), intermedio (50-75%) y alto (< 50%)^(5,6). En el futuro, los nuevos conocimientos sobre las alteraciones genómicas y moleculares del NBL permitirán redefinir de forma más precisa estos grupos de riesgo y aplicar estrategias basadas en la medicina personalizada⁽¹⁰⁾.

Bases del tratamiento del neuroblastoma

Las modalidades tradicionales de tratamiento del NBL son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, a las que, en los últimos años, se han incorporado la inmunoterapia y la terapia diferenciadora.

La cirugía tiene un papel fundamental en el NBL, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. La biopsia inicial es crucial para establecer el diagnóstico inequívoco del tumor y para el estudio de sus características biológicas. En la enfermedad en recaída, la biopsia puede aportar información adicional sobre la biología tumoral y, mediante las nuevas técnicas de secuenciación masiva, posibilitar la detección de nuevos marcadores moleculares para la aplicación de terapias personalizadas.

El abordaje quirúrgico, ya sea mediante cirugía abierta o técnicas menos invasivas (laparoscopia, toracoscopia, biopsia percutánea), dependerá de la localización, extensión y reseccabilidad de la lesión. Los tumores localizados sin IDRFs se reseccarán en la cirugía inicial^(8,9,13). En los demás casos, la biopsia garantizará la obtención del material suficiente para realizar todos los estudios y se valorará extirpar el resto tumoral de forma diferida. El riesgo de complicaciones quirúrgicas es mayor en

Localización	Descripción
Varios compartimentos anatómicos	- Extensión ipsilateral del tumor entre dos compartimentos anatómicos (cuello-tórax, tórax-abdomen, abdomen-pelvis)
Cuello	- Tumor que engloba la arteria carótida, la arteria vertebral y/o la vena yugular interna - Tumor que se extiende a la base del cráneo - Tumor que comprime la tráquea
Unión cérvico-torácica	- Tumor que engloba las raíces del plexo braquial - Tumor que engloba los vasos subclavios, la arteria vertebral y/o la arteria carótida - Tumor que comprime la tráquea
Tórax	- Tumor que engloba la aorta y/o grandes vasos - Tumor que comprime la tráquea y/o bronquios principales - Tumor en mediastino inferior que infiltra la unión costo-vertebral entre las vértebras D9 y D12 (riesgo de lesión de la arteria espinal anterior)
Tóraco-abdominal	- Tumor que engloba la aorta y/o vena cava
Abdomen y pelvis	- Tumor que infiltra el hilio hepático y/o el ligamento hepatoduodenal - Tumor que engloba las ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio - Tumor que engloba el origen del tronco celiaco y/o el origen de la arteria mesentérica superior - Tumor que invade uno o ambos pedículos renales - Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava - Tumor que engloba los vasos ilíacos - Tumor pélvico que atraviesa la escotadura ciática
Intraspinal	- Tumor con extensión intraespinal (en cualquier localización) que invade más de 1/3 del canal medular en el plano axial, no son visibles los espacios leptomeníngeos perimedulares o la intensidad de la señal de la médula espinal es anormal
Infiltración de órganos o estructuras adyacentes	- Pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodenopancreático y mesenterio
No consideradas IDRFs, pero se deben registrar	- Tumores primarios multifocales - Derrame pleural, con o sin células malignas - Ascitis, con o sin células malignas

los lactantes, sobre todo en < 2 meses de edad, en los que la enfermedad tiene mejor pronóstico; por lo que, en estos casos, se debe valorar cuidadosamente la indicación de la cirugía.

El NBL es un tumor radiosensible, pero la elevada prevalencia de metástasis óseas hace que la radioterapia no sea curativa⁽⁸⁾. La radioterapia está indicada como tratamiento de la enfermedad residual en algunos tumores localizados, en el control de la enfermedad local y de metástasis refractarias en pacientes de alto riesgo, así como

en pacientes en fase terminal, para mitigar el dolor asociado a las metástasis óseas⁽⁸⁾. Actualmente, el uso de radioterapia urgente en la compresión medular o en la infiltración hepática masiva es excepcional, siendo preferible la quimioterapia, tanto por su eficacia como por el menor riesgo de efectos secundarios a largo plazo.

La quimioterapia está indicada en pacientes de riesgo intermedio o alto, así como en algunos pacientes de bajo riesgo con compromiso vital, variando la intensidad de la misma según el riesgo.

Tabla IX. Clasificación del riesgo del INRG (International Neuroblastoma Risk Group)^{5,6}

Estadio INRG	Edad (meses)	Histología	Grado de diferenciación	NMYC	Deleción 11q	Ploidía	Grupo de riesgo pre-tratamiento
L1/L2		GN en maduración, GNBL entremezclado					A (muy bajo)
L1		Cualquier histología, excepto GN en maduración o GNBL entremezclado		NAm Amp			B (muy bajo) K (alto)
L2	< 18	Cualquier histología, excepto GN en maduración o GNBL entremezclado		NAm NAm	No Sí		D (bajo) G (intermedio)
			En diferenciación	NAm NAm	No Sí		E (bajo) H (intermedio)
	≥ 18	GNBL nodular, NBL	Pobremente diferenciado o indiferenciado	NAm Amp			H (intermedio) N (alto)
M	< 18			NAm		Hiperdiploide	F (bajo)
	< 12			NAm		Diploide	I (intermedio)
	12-18			NAm		Diploide	J (intermedio)
	< 18			Amp			O (alto)
	≥ 18						P (alto)
MS	< 18			NAm NAm	No Sí		C (muy bajo) Q (muy alto)
				Amp			R (muy alto)

INRG: International Neuroblastoma Risk Group; GN: ganglioneuroma; GNBL: ganglioneuroblastoma; NAmp: NMYC no amplificado; Amp: NMYC amplificado.

Tratamiento ajustado al riesgo

El tratamiento del NBL depende del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, basado en las diferencias pronósticas relacionadas con la edad y la biología tumoral, por lo que las estrategias terapéuticas son muy variadas.

El tratamiento dentro de cada grupo de riesgo, especialmente en el intermedio, difiere en cierta medida entre los distintos grupos colaborativos^(9,13,24). A continuación, se describen las reco-

mendaciones terapéuticas del grupo de NBL de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europea o SIOPEN (SIOP-Europa-Neuroblastoma) (Tabla X y Fig. 5).

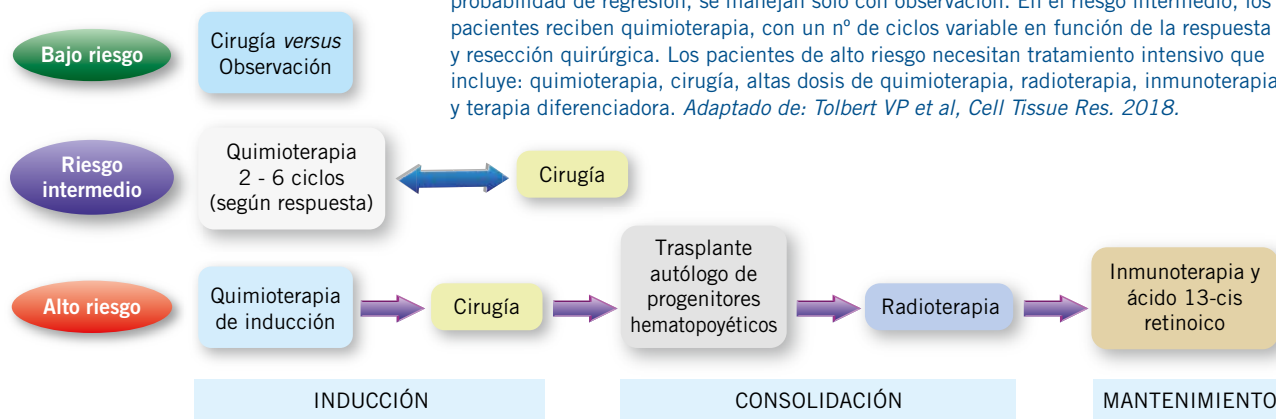


Figura 5. Tratamiento del neuroblastoma adaptado al riesgo. Los pacientes de bajo riesgo generalmente se curan solo con cirugía; los pacientes asintomáticos con tumores con alta probabilidad de regresión, se manejan solo con observación. En el riesgo intermedio, los pacientes reciben quimioterapia, con un nº de ciclos variable en función de la respuesta y resección quirúrgica. Los pacientes de alto riesgo necesitan tratamiento intensivo que incluye: quimioterapia, cirugía, altas dosis de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapia diferenciadora. Adaptado de: Tolbert VP et al, Cell Tissue Res. 2018.

Tratamiento del NBL de muy bajo y de bajo riesgo

En los pacientes de bajo riesgo y asintomáticos, la resección quirúrgica o la observación en tumores con tendencia a la regresión espontánea, son suficientes para el control de la enfermedad.

Dentro de SIOPEN, se consideran de bajo riesgo los estadios INRG L1, L2 y MS con edad y características biológicas favorables (Tabla X). Su pronóstico es excelente, con SLE > 90% y supervivencia global (SG) cercana al 100%. La mayoría de estos pacientes se curan solo con cirugía y en algunos casos sin ningún tratamiento, dada la tendencia

de estos tumores a la regresión espontánea^(8,9,13,20).

Pacientes ≤ 12 meses, estadio MS y sin *NMYC*-amp alcanzan SG > 85% solo con observación clínica y seguimiento ecográfico. La quimioterapia se reserva para los pacientes con síntomas amenazantes para la vida (SAVs), como compresión medular o distrés respira-

Tabla X. Resumen de los grupos de tratamiento de neuroblastoma (NBL) según el riesgo de SIOPEN (Grupo de Neuroblastoma; Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica-Europa)

Estadio	Edad al diagnóstico	NMYC	SAVs	Perfil SCA	Tratamiento	Grupo de riesgo SIOPEN
Neonato con masa suprarrenal	< 90 días					
INRG L1 (resecado)	Cualquiera	NAmP	–	–	Observación	Bajo
INRG L2	≤ 18 meses	NAmp	No	No	Observación vs Quimioterapia ± Cirugía	Bajo
				Sí	Quimioterapia ± Cirugía	
				Sí	Quimioterapia ± Cirugía	
				Sí	Quimioterapia ± Cirugía	
INRG MS	≤ 12 meses	NAmp	No	No	Observación	Bajo
				Sí	Quimioterapia ± Cirugía	
				Sí	Quimioterapia	
				Sí	Quimioterapia ± Cirugía	
INRG L2 En diferenciación	> 18 meses	NAmp			Quimioterapia ± Cirugía	Intermedio
INRG L2 Pobremente diferenciado o indiferenciado	> 18 meses	NAmp			Quimioterapia ± Cirugía + Radioterapia + 13-cis-retinoico	Intermedio
INRG L1 (INSS 1)	Cualquiera	Amp			Cirugía + Quimioterapia	Intermedio
INRG M	≤ 12 meses	NAmp			Quimioterapia ± Cirugía	Intermedio
INRG M	> 12 meses	NAmp			Quimioterapia de inducción + Cirugía	Alto
INRG MS	> 12 meses	NAmp			Quimioterapia de inducción + Cirugía	Alto
INRG L1 (INSS 2), L2, M, MS	Cualquiera	Amp			Quimioterapia de inducción + Cirugía + Consolidación + Mantenimiento	Alto

El estadio INRG, la edad, la presencia de *NMYC*-amp y/o de alteraciones SCA y de SAVs, condicionan el pronóstico y, por tanto, la indicación de tratamiento. Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes con NBL pertenecen al grupo de bajo riesgo, el 20% al de riesgo intermedio y el 50-60% al de alto riesgo.

INRG: *International Neuroblastoma Risk Group*; NAmp: *NMYC no amplificado*; Amp: *NMYC amplificado*; SAVs: *Síntomas amenazantes para la vida*; Perfil SCA: *presencia de cualquier alteración segmentaria recurrente (delección de 1p, 3p, 4p o 11q; ganancia de 1q, 2p o 17q) con o sin alteraciones cromosómicas numéricas.*

Tabla XI. Síntomas amenazantes para la vida⁽¹⁶⁾

Tipo	Descripción
Dolor	Requiere tratamiento con opiáceos
Respiratorios	Dificultad respiratoria de etiología no infecciosa: - Taquipnea > 60 lpm - Necesidad de oxigenoterapia - Soporte respiratorio
Cardiovasculares	Hipertensión arterial Síndrome de vena cava superior Compresión de vena cava inferior y/o edema MMII
Renales	Insuficiencia renal aguda (creatinina > 2 x LNA) Oliguria (< 2 ml/kg/h) Hidroureter/hidronefrosis
Gastrointestinales	Intolerancia oral / vómitos con necesidad de alimentación enteral o parenteral Pérdida de peso > 10%
Hepáticos	Disfunción hepática (> 2 x LNA) Coagulación intravascular diseminada Trombopenia < 50 x 10 ⁹ /L
Disfunción de esfínteres	Disfunción anorrectal y/o vesical por efecto masa
Neuroblastoma intraespinal	Déficits motores o sensitivos Tumor que ocupa > 1/3 del canal medular Espacios leptomeníngeos no visibles Señal medular anormal en la RM
Tumor de gran volumen con alto riesgo de rotura y/o de deterioro sistémico rápido	

MMII, miembros inferiores; LNA: límite normal alto.

torio secundario a infiltración hepática masiva (Tabla XI). Los fármacos utilizados son: etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina, y se administrarán solo los ciclos necesarios para el control de síntomas⁽²⁻⁴⁾.

La mayoría de los NBL neonatales son masas adrenales en estadios INRG L1/L2 de histología favorable, que suelen regresar espontáneamente. En los niños < 3 meses de edad y asintomáticos, con tumores < 5 cm de diámetro, se realiza solo observación y, en caso de progresión, se realiza cirugía y el estudio histológico y molecular del tumor^(8,9,13,20).

La cirugía es de elección en tumores localizados (INRG L1 y L2), resecables y biológicamente favorables. Algunos pacientes progresan después, pero se pueden rescatar con cirugía y/o quimioterapia sin un impacto significativo en la SG. La observación está indicada en los pacientes con INRG L2 (INSS 2A y 2B) con características biológicas favorables y con IDRFs, recibiendo quimioterapia en caso de progresión o presencia

de SAVs, seguida de exéresis tumoral si fuera posible. Los niños con NBL en estadio L2 sin *NMYC*-amp, pero con perfil biológico SCA (antes incluidos en el grupo de alto riesgo), también reciben quimioterapia (4 ciclos) seguida de cirugía^(8,9,13,20).

Tratamiento del NBL de riesgo intermedio

Los pacientes de riesgo intermedio se tratan con quimioterapia cuya duración depende de la respuesta, así como cirugía del tumor primario.

Es un grupo muy heterogéneo con tumores de características biológicas variables, pero con tasas de SG > 80%, cuando se combinan quimioterapia y cirugía. Incluye niños > 18 meses de edad con enfermedad en estadio INRG L2 (INSS 3) y ≤ 12 meses en estadio M, ambos sin *NMYC*-amp (Tabla X). La resección del tumor primario se realiza después de 4-6 ciclos de quimioterapia, siempre que sea posible. Si la histología es desfavorable, los pacientes reciben

después radioterapia local y terapia diferenciadora. Con esta estrategia, la SG a los 5 años es > 90% en los lactantes en estadio M y del 70% en niños > 18 meses de edad con NBL en estadio L2^(8,9,13,20).

Los pacientes con NBL estadio L1 y *NMYC*-amp son un tipo especial dentro del grupo de riesgo intermedio y reciben quimioterapia (6 ciclos), inmediatamente después de la cirugía del tumor primario, ya que sin tratamiento suelen presentar recaídas metastásicas en los meses siguientes.

Tratamiento del NBL de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo reciben tratamiento multimodal intensivo con: quimioterapia, cirugía, radioterapia, inmunoterapia y terapia diferenciadora con ácido 13-cis-retinoico.

En este grupo se incluyen los pacientes con estadios INRG > L1 (L2, M y MS) con *NMYC*-amp y los ≥ 12 meses en estadio M y MS sin *NMYC*-amp. Presentan recaídas frecuentes y alta mortalidad, con una probabilidad de SG a los 5 años del 50%.

El tratamiento se divide en 4 fases (Fig. 5): inducción (quimioterapia y cirugía), consolidación (trasplante autólogo y radioterapia) y mantenimiento (inmunoterapia y ácido 13-cis-retinoico). El objetivo de la quimioterapia de inducción es conseguir la máxima reducción del tumor primario y de las metástasis. La intensidad de dosis se relaciona con la respuesta y la supervivencia. El régimen recomendado es el "Rapid COJEC" (vincristina, carboplatino, etopósido, cisplatino y ciclofosfamida), que administrado en un periodo de tiempo muy ajustado (3-4 meses) trata de evitar el desarrollo de resistencias farmacológicas^(8,9,13,20). Al final de la inducción, la persistencia de infiltración medular y de metástasis óseas en la mIBG (*score* SIOPEN) son factores independientes de mal pronóstico.

En los pacientes con respuesta adecuada, se procede a la extirpación quirúrgica del tumor primario, finalizando con ello el tratamiento en los pacientes > 12 meses, estadio M y sin *NMYC*-amp. Los demás pacientes continúan con la fase de consolidación, que consiste en quimioterapia mieloablativa (busulfan y melfalan) seguida de rescate con tras-

plante autólogo y radioterapia local. El tratamiento de mantenimiento incluye ácido 13-cis-retinoico, que induce la diferenciación de las células tumorales residuales e inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal anti-GD2, dinutuximab^(8,9,13,20,25).

Tratamiento de enfermedad refractaria y las recaídas

El NLB refractario o en recaída es difícilmente curable, no habiéndose definido aún el tratamiento óptimo de los pacientes de alto riesgo en esta situación.

Alrededor del 20% de los pacientes con NBL de alto riesgo son refractarios al tratamiento de primera línea y el 60% de los que completan el tratamiento recaen (mediana de 1,5 años desde el diagnóstico). La SG después de una recaída es < 10%, siendo mejor en pacientes en estadio L1 (70%) comparado con aquellos en estadio L2 (40%) o M (2%). No se ha establecido aún el tratamiento estándar de estos pacientes. La quimioterapia de rescate incluye combinaciones de temozolamida con irinotecan y/o bevacizumab (BEACON) y topotecan con temozolamida o ciclofosfamida o con doxorubicina y vincristina en perfusión continua (TVD), con resultados variables^(9,13,20). La terapia con ¹³¹I-MIBG es otra alternativa, con un 30-40% de respuestas globales.

Actualmente, se encuentran en investigación varios fármacos dirigidos contra dianas moleculares como: los inhibidores de *ALK* (crizotinib), inhibidores de Aurora A kinasa (desestabilizan N-MYC), de histona deacetilasa (vorinostat) o de *Trkb* (entrectinib). Otros ensayos clínicos incluyen: inhibidores de *check-point*, inmunoterapia (anti-GD2 con células NK, nalixamab con GM-CSF) y terapia celular con CAR-T (*Chimeric Antigen Receptors-T cells*) contra GD2^(9,13,20).

Efectos secundarios a largo plazo

Los pacientes que sobreviven a un neuroblastoma de riesgo intermedio o alto que han recibido tratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía, tienen un riesgo elevado de desarrollar efectos secundarios a largo plazo.

Los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia tienen riesgo de presentar efectos secundarios a largo plazo como: ototoxicidad, cardiotoxicidad, osteoporosis, complicaciones endocrinas (talla baja, hipotiroidismo), diarrea crónica, hiperplasia nodular focal hepática, segundos tumores (cáncer de tiroides, renal y de partes blandas y leucemia aguda) e infertilidad^(8,9). Además, al diagnóstico, los pacientes pueden presentar complicaciones neurológicas, como compresión medular o SOM, que a largo plazo pueden determinar secuelas neuromusculares como: paraplejía, incontinencia, escoliosis, déficits neurocognitivos y alteraciones del desarrollo⁽¹⁵⁾.

Feocromocitoma y paraganglioma

Son tumores secretores de catecolaminas derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal (feocromocitoma) o de los ganglios del SNS (paraganglioma).

Son tumores neuroendocrinos originados a partir de las células cromafines derivadas de la CN (Fig. 1). El 80% se localizan en la médula suprarrenal y se denominan feocromocitomas y el resto, los paragangliomas, asientan en los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales de cabeza y cuello, mediastino, abdomen y pelvis.

Predominan en población adulta, y solo el 10-20% se presentan en niños. Pueden ser esporádicos, familiares (mutaciones en las subunidades de la succinato-dehidrogenasa, SDHD) o asociarse a síndromes genéticos, como la enfermedad de Von Hippel Lindau (la más frecuente), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y la neurofibromatosis tipo 1⁽²⁶⁾. Los tumores multifocales, extraadrenales o bilaterales en pacientes pediátricos sugieren una causa genética.

Ambos tumores sintetizan y secretan catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina) y sus metabolitos (HVA, normetanefrina y metanefrina). Por ello, se manifiestan con: hipertensión, taquicardia, sudoración, cefalea, temblor y ansiedad. La invasión local o la existencia de metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón y ganglios linfáticos) determinan su malignidad,

siendo, por lo general, tumores > 5 cm, paragangliomas y familiares⁽²⁶⁾.

El diagnóstico se realiza mediante TC o RM y la cuantificación de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina. El estudio de extensión se completa con la ¹²³I-MIBG, aunque otros radiotrazadores como análogos de somatostatina marcados con galio, 18-fluorodopa o 18-fluoro-dihidroxifenilalanina, también son de utilidad⁽²⁶⁾.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La complicación más frecuente es la hipotensión arterial grave intraoperatoria y postoperatoria, por lo que es prioritario el control de la TA previo a la cirugía, mediante bloqueo adrenérgico (primero alfa y después beta) y prevenir la hipovolemia. Los pacientes metastásicos se pueden tratar con: quimioterapia (ciclofosfamida/vincristina/dacarbazina o temozolamida), radioterapia, embolización, ablación con radiofrecuencia o radionucleótidos (o ¹³¹I-MIBG o ¹⁷⁷Lu-DOTATATE)⁽²⁶⁾. También se han ensayado los inhibidores de tirosin kinasa (sunitinib) con resultados variables.

Función del pediatra de Atención Primaria

Es fundamental el papel del pediatra de Atención Primaria en el diagnóstico de sospecha del neuroblastoma. Evitar demoras en la atención de estos pacientes en unidades especializadas de Oncología Pediátrica, tiene gran impacto en el pronóstico y calidad de vida de los supervivientes.

Por sus síntomas de presentación, se considera al neuroblastoma como un gran simulador, por lo que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de enfermedades infecciosas y reumatológicas, cuadros digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, anorexia, fallo de medro) y renales (hipertensión arterial idiopática).

Así mismo, es crucial identificar datos de alarma, como debilidad muscular, rechazo de la marcha o alteración del control de esfínteres, que pueden indicar una compresión medular o síntomas compatibles con un SOM, como alteraciones del comportamiento, ataxia y mioclonías.

En los casos en los que se sospeche un tumor de la cresta neural, la aproximación inicial en un paciente estable

mediante analítica, ecografía y radiografía de tórax, es de gran utilidad. No se debe olvidar la posible aparición de citopenias en el hemograma o de alteraciones bioquímicas, como la elevación de la ferritina y de la LDH, que pueden simular una leucemia.

Los casos con alto índice de sospecha deben remitirse de inmediato a centros especializados con Unidades de Oncología Pediátrica.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Yan P, Qi F, Bian L, Xu Y, Zhou J, Hu J, et al. Comparison of incidence and outcomes of neuroblastoma in children, adolescents, and adults in the united states: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program population study. *Med Sci Monit*; 2020. p. 26.
2. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines M, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia. 2021. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/informes.html>.
3. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata JI, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999; 86: 364-72.
4. Peuchmaur M, D'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. *Cancer*. 2003; 98: 2274-81.
5. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 289-97.
6. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 298-303.
- 7.** Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2202-11.
8. Park J, Hogarty M, Bagatell R, Schleiermacher G, Mosse Y, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo P, Poppo D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA, EE.UU.: Wolters Kluwer; 2020. p. 647-72.
- 9.*** Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2016. p. 2.
- 10.** Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 34: 165-85.
- 11.** Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 203-16.
12. Cheung NK V, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 397-411.
- 13.*** Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 214-41.
- 14.*** Johnsen JI, Dyberg C, Wickström M. Neuroblastoma—A neural crest derived embryonal malignancy. *Front Mol Neurosci*. 2019; 12: 1-11.
15. Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44: 324-9.
16. Rubio Aparicio PM, Rosich Del Cacho B. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integr*. 2016; 20(7): 434-46.
17. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment Purpose and Methods: Based on preliminary experience, there was a need for modifications and clarifications in the International Neuroblastoma Staging. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1466-77.
18. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-couanet D, Luksch R, Castel V, Ash S, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the siopen high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 1-19.
19. Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nagakawara A, Ambros PF, Monclair T, et al. Neuroblastoma in Older Children, Adolescents and Young Adults: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 627-35.
- 20.*** Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018; 372: 195-209.
21. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U, Castellani M-R, Lewington V, Bar-Sever Z, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45: 292-305.
22. Uemura S, Ishida T, Kyae K, Thwin M, Yamamoto N. Dynamics of Minimal Residual Disease in Neuroblastoma Patients. *Front Oncol*. 2019; 9: 455.
23. Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17: 207-15.
24. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68: 1-8.
25. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, Kreissman SG, London WB, Chen HX, et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1324-34.
- 26.** Antonio K, Valdez MN, Mercado-Asis L, Taieb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020; 9: 105-23.

Bibliografía recomendada

- Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim*; 2016. p. 2.

Revisión detallada sobre el neuroblastoma y su fisiopatología, con una exposición enfocada a la práctica clínica sobre el diagnóstico, estadije y tratamiento de la enfermedad, sin olvidar aspectos relativos a la calidad de vida y efectos secundarios a largo plazo en los supervivientes.

- Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 214-41.

Revisión exhaustiva sobre los conocimientos actuales del neuroblastoma, con especial detalle a sus características genéticas y moleculares y su papel en la oncogénesis. Actualiza aspectos relativos al diagnóstico, estadije y tratamiento.

- Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44: 324-9.

Actualización sobre el síndrome de opsoclonus-mioclonus en Pediatría y su relación con el neuroblastoma, con recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento.

- Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17: 207-15.

Revisión pormenorizada sobre el neuroblastoma en neonatos y lactantes, describiendo las características específicas del tumor a esta edad, en cuanto a presentación clínica, diagnóstico diferencial, manejo y evolución.

- Shohet J, Foster J. Neuroblastoma. *BMJ*. 2017; 357: j1863.

Breve revisión de lectura rápida, enfocada a la práctica clínica y basada en la evidencia sobre el manejo del neuroblastoma.

- Pearda L, Costb NG, Saltzman AF. Pediatric pheochromocytoma: current status of diagnostic imaging and treatment procedures. *Curr Opin Urol*. 2019, 29: 493-9.

Revisión actualizada y concisa sobre los aspectos básicos del feocromocitoma y paraganglioma, con especial detalle a su presentación clínica y síndromes genéticos relacionados en pacientes pediátricos y al diagnóstico por imagen y su tratamiento.

Caso clínico

Anamnesis

Lactante de 2 meses de vida que consulta por distensión abdominal progresiva de 2 semanas de evolución, con empeoramiento de su reflujo gastroesofágico y cólicos. No refiere irritabilidad ni rechazo de las tomas, y se encuentra afebril. Hábito intestinal normal y diuresis conservada. Embarazo controlado y parto a término, eutócico. Apgar 9/10. Alimentado con lactancia materna exclusiva. Desarrollo psicomotor normal para la edad. Pauta de vacunación que corresponde a los 2 meses.

Exploración física

Afebril, con tensión arterial y frecuencia cardíaca normales para su edad. Buen estado general, bien hidratado y perfundido. Sin lesiones cutáneas y con auscultación cardiopulmonar normal. Destaca a la palpación abdominal, una masa pétreo que se extiende desde región subcostal hasta genitales, con molestias a la exploración, aunque sin signos de irritación peritoneal. Perímetro abdominal de 41,5 cm y genitales masculinos normales.

Pruebas complementarias

En la ecografía abdominal se objetiva una masa redondeada en región suprarrenal derecha de 3,5 x 2,9 x 3 cm y hepatomegalia masiva, encontrándose el hígado ocupado en su totalidad por lesiones nodulares (Fig. 6). Se completa el estudio de imagen con una radiografía de tórax que es normal y una resonancia magnética abdominal, donde se confirma la presencia de una masa redondeada hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, localizada en región suprarrenal derecha. El parénquima hepático está sustituido en su práctica totalidad por innumerables lesiones nodulares, de una señal similar a la masa suprarrenal, sin lesiones a otros niveles (Fig. 6). El hemograma y la bioquímica son normales, salvo elevación de LDH de 1172 U/L (180-430), sin otros datos de lisis tumoral, y de enolasa neuronal específica (ENE) hasta 134 $\mu\text{g/L}$ (0-18).

Evolución

Tras el ingreso, la situación clínica del paciente empeora, desarrollando hipertensión arterial que requiere tratamiento antihipertensivo y presenta datos de coagulación intravascular diseminada, por lo que ingresa en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

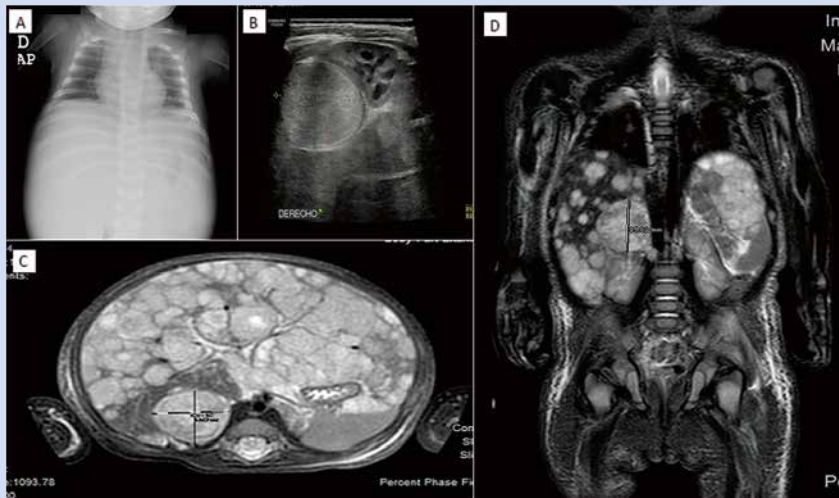


Figura 6. Imágenes del caso clínico. **A.** Radiografía simple (PA), en la que se aprecia importante distensión abdominal. **B.** Ecografía abdominal que muestra la masa suprarrenal. **C y D.** Imágenes de RM, en la que además de la masa suprarrenal, se aprecia la infiltración hepática masiva con múltiples imágenes nodulares (síndrome de Pepper).



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.pediatruiintegral.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".

Neuroblastoma y tumores relacionados

- 1. El neuroblastoma es un tumor DERIVADO de:**
 - a. Las células del neuroectodermo progenitoras del sistema nervioso central.
 - b. El tejido epitelial de la cresta neural y del neuroectodermo.
 - c. El tejido mesenquimal de la cresta neural.
 - d. Los progenitores simpático-adrenérgicos de la cresta neural.
 - e. Los progenitores hematopoyéticos de la médula adrenal.
- 2. Son características del neuroblastoma todas las siguientes EXCEPTO:**
 - a. Heterogeneidad clínica y biológica.
 - b. Capacidad de maduración y diferenciación, desde subtipos indiferenciados (neuroblastoma) a subtipos benignos (ganglioneuroma).
 - c. Tendencia a la regresión espontánea.
 - d. Pronóstico desfavorable en los pacientes < 18 meses con enfermedad localizada y sin *NMYC*-amp.
 - e. Elevada prevalencia de diseminación metastásica al diagnóstico.
- 3. Desde el punto de vista histológico, los tumores neuroblásticos se dividen en los siguientes subtipos MENOS:**
 - a. Neuroblastoma en diferenciación.
 - b. Ganglioneuroma indiferenciado.
 - c. Ganglioneuroblastoma nodular.
 - d. Neuroblastoma pobremente diferenciado.
 - e. Ganglioneuroblastoma entremezclado rico en estroma.
- 4. En cuanto a la forma de presentación del neuroblastoma NO ES CIERTO que:**
 - a. Los tumores neuroblásticos se pueden presentar como una masa abdominal asintomática palpada por el pediatra en una revisión rutinaria.
 - b. Las metástasis en la calota pueden producir equimosis periorbitaria y proptosis, en forma de "ojos de mapache".
 - c. El neuroblastoma diseminado raramente infiltra la médula ósea, por lo que es infrecuente encontrar citopenias en sangre periférica al diagnóstico.
 - d. Los tumores intraespinales pueden causar compresión medular con parálisis flácida y alteración de esfínteres.
 - e. El 50% de los pacientes con síndrome opsoclonus-mioclonus (SOM) tiene un tumor neuroblástico que generalmente es de buen pronóstico, a pesar de las secuelas neurológicas que se mantienen a largo plazo.
- 5. Desde el punto de vista biológico, el factor pronóstico independiente MÁS importante en el neuroblastoma es:**
 - a. Ploidía o contenido de ADN tumoral.
 - b. Perfil biológico SCA (presencia de cualquier alteración segmentaria recurrente) *versus* NCA (*Number of Chromosome Copies*).
 - c. Deleción 11q.
 - d. Ganancia 17q.
 - e. Amplificación de *MYCN*.
- 6. Con la información disponible hasta el momento sobre el paciente del caso clínico, señale la opción CORRECTA:**
 - a. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Únicamente, se requeriría la biopsia del tumor, incluyendo perfil genómico para completar el estudio.
 - b. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico, que se confirmaría mediante la detección de catecolaminas en orina elevadas.
 - c. La principal sospecha diagnóstica es la de un feocromocitoma metastásico, probablemente asociado a un síndrome familiar dada la edad del paciente.
 - d. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Es necesario completar el estudio mediante la cuantificación de catecolaminas en orina y biopsia del tumor con perfil genómico, además de evaluar la presencia de metástasis en médula ósea y a distancia.
 - e. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Para el estudio de extensión, la gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc es la prueba de elección.

7. La biopsia confirma que se trata de un neuroblastoma indiferenciado con *NMYC*-amp y con un perfil biológico NCA. Las catecolaminas en orina (ácidos homovanílico [HVA] y vanilmandélico [VMA]) están elevadas. La MIBG descarta la presencia de metástasis óseas y en la biopsia de médula ósea bilateral no hay infiltración tumoral. Señale la respuesta **CORRECTA**:
- La edad del paciente, la presencia de metástasis limitadas a hígado y el *NMYC*-amp le confieren buen pronóstico, por lo que no precisa tratamiento adicional.
 - Se trata de un neuroblastoma estadio MS, pero de alto riesgo. El tratamiento deberá ser multimodal con: quimioterapia, cirugía, trasplante autólogo, radioterapia, inmunoterapia y ácido 13-cis retinoico.
 - La presencia de *NMYC*-amp se asocia a buen pronóstico cuando se emplea terapia dirigida con inhibidores de la transcripción o de Aurora A kinasa.
 - El paciente necesitará un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), siendo de elección el trasplante alogénico, ya que ha demostrado mayores tasas de supervivencia global.
 - Puesto que el paciente presenta enfermedad diseminada al diagnóstico, el tratamiento será principalmente paliativo.
8. Durante el estudio diagnóstico, el paciente desarrolla hipertensión arterial (HTA) y coagulación intravascular diseminada (CID). Señale la respuesta **FALSA** al respecto:
- Tanto la HTA como la CID se consideran síntomas amenazantes para la vida (SAVs), siendo indicación de iniciar tratamiento con carboplatino y etopósido (VP/Carbo).
 - La CID es secundaria a la infiltración hepática masiva causada por el neuroblastoma.
 - Si el paciente desarrolla SAVs y aún no se ha realizado la biopsia del tumor, el tratamiento indicado es de soporte, iniciando la quimioterapia una vez se hayan obtenido las muestras.
 - El síndrome de compresión medular puede requerir laminectomía descompresiva como tratamiento, además de la quimioterapia.
 - Además de los síntomas relacionados con la localización y extensión del tumor primario, el neuroblastoma causa cuadros clínicos paraneoplásicos, como la diarrea intratable que, a pesar de sus posibles complicaciones, no tiene indicación de quimioterapia.