

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y  
GINECOLOGÍA

TUMORES NEONATALES. FACTORES  
EPIDEMIOLÓGICOS CLÍNICOS, TERAPÉUTICOS Y  
EVOLUTIVOS.

OCTAVIO BERBEL TORNERO

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 02 de Juliol de 2004 davant un tribunal format per:

- Dr. D. Joaquín Colomer Sala
- Dr. D. Rafael Fernández Delgado
- Dr. D. Rafael Pons Bonet
- Dra. D<sup>a</sup>. Aurora Navas Cumenet
- Dr. D. Luis Sensesmaja

Va ser dirigida per:

Dr. D. Josep Ferris i Tortajada

Dr. D. Joaquín Donat Colomer

©Copyright: Servei de Publicacions  
Octavio Berbel Tornero

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-1324-0

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia



**Tumores neonatales. Factores epidemiológicos,  
clínicos, terapéuticos y evolutivos**

Tesis Doctoral

**Octavio Berbel Tornero**

Valencia, 2004

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia



# **Tumores neonatales. Factores epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos**

**Memoria presentada por  
OCTAVIO BERBEL TORNERO  
para optar al grado de  
DOCTOR en MEDICINA Y CIRUGÍA**

**Directores  
Dr. JOSEP FERRÍS I TORTAJADA  
Prof. Dr. JOAQUÍN DONAT COLOMER**

Valencia, 2004

D. Josep Ferrís i Tortajada, Doctor en Medicina por la Universitat de Valencia y D. Joaquín Donat Colomer, Profesor titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia i Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat de Valencia,

**CERTIFICAN que,**

Don Octavio Berbel Tornero, Licenciado en Medicina y Cirugía, con título de Médico Especialista en Pediatría y sus áreas específicas, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que con el título “Tumores neonatales. Factores epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos”, presenta para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia a 18 de Marzo de 2004.

Dr. Josep Ferrís i Tortajada

Prof. Dr. Joaquín Donat Colomer

**El futuro de los niños es siempre hoy.  
Mañana será tarde**

***Gabriel Miró***

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han compartido conmigo todos estos años y por la ayuda incondicional que me han prestado.

Me gustaría agradecer en primer lugar a mis directores de tesis, Dr. Josep Ferrís i Tortajada y Prof. Dr. Joaquín Donat Colomer, por confiar en mí desde el principio, por ser además de mis directores unos excelentes guías y consejeros.

A la Dra. Julia García por colaborar activamente en la elaboración del texto y en la obtención de los datos anatomopatológicos, al Dr. Juan Antonio Ortega por el soporte informático y apoyo moral, y a las excelentes personas de la consulta externa de Oncología Pediátrica (Ana, Azucena y M<sup>a</sup> José) por su paciencia y comprensión, y sobre todo porque en ninguna ocasión, y han sido muchas, me han puesto “mala cara” a la hora de preguntar e interrumpir la consulta.

A mis amigos Raúl, M<sup>a</sup> José, David, Placi, Vicente, Teresa, Yolanda y Manuel, por ayudarme a desconectar los fines de semana.

A mis compañeros de guardias, M<sup>a</sup> José y Santi, por hacer mi vida laboral y profesional más agradable.

A Santi, Andrés, Mauricio, Favio Aurelio, Fabián, Amadeo, Curro, Carlos, David N, Javier, Rubén, David A, Vicente, Pablo, Miguel Ángel A, Francisco Joaquín, Ernesto Fabián, Mohamed, Jorge, Miguel Ángel M, Juan, Xisco, Ricardo y al resto del grupo, por seguir cumpliendo algunas de mis ilusiones (AMUNT!).

A mis padres les agradezco el enorme esfuerzo que han hecho para que yo pudiera cursar estudios universitarios y una formación MIR, por enseñarme la verdadera escala de valores y por quererme tanto. Gracias por haber estado siempre conmigo y no cambiéis nunca. A mi hermana y Raúl, por estar a mi lado en los momentos difíciles, por su interés, su ánimo y por darme un motivo más para continuar: Noelia. Al resto de mi familia.

A Susi y Pedro sin los que hubiera sido imposible terminar este proyecto, y por cuidar de mis tesoros más preciados: María y Olga a quienes pido perdón por no haberles dedicado todo el tiempo que hubiera querido, pero esto se acabó, OS QUIERO.

A Inma, por confiar siempre en mí, por tu paciencia y sacrificio, por animarme y hacerme reír cuando estaba triste y hundido, por no dejar que tirara la toalla; sin tí nunca hubiera acabado esta tesis que es tan tuya como mía. Gracias por tu comprensión y apoyo y sobre todo por tu amor infinito. Que suerte he tenido al encontrarte y que fácil es quererte.

Finalmente quiero dar las gracias a todos los padres de los niños con tumores neonatales por su colaboración desinteresada y que son los verdaderos protagonistas de esta Tesis Doctoral. Entre ellos quiero destacar muy especialmente a los padres de los niños fallecidos por recordar episodios dolorosos, pero con la esperanza de aportar su granito de arena en la futura prevención de los tumores neonatales y pediátricos. Por su humanidad, fortaleza psíquica, valentía emocional y sentido de solidaridad ¡MUCHÍSIMAS GRACIAS!.



**A Inma**

**A María y Olga**

**A mis padres**

**A Pedro y Susi**

<b>I. ÍNDICE</b> .....	<b>VIII</b>
<b>I. ABREVIATURAS</b> .....	<b>XIV</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1. Definición y terminología.....	3
2. Epidemiología .....	4
3. Dificultades en el diagnóstico de benignidad / malignidad en los tumores neonatales .....	8
4. Etiopatogenia. Vías etiopatogénicas. Tipos de oncogénesis.....	10
5. Factores etiopatogénicos.....	16
5.1. Factores genéticos asociados a los cánceres pediátricos .....	18
5.2. Factores ambientales asociados a los cánceres pediátricos .....	19
5.2.1. Radiación ionizante .....	19
5.2.2. Radiación no ionizante. Radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia... ..	20
5.2.3. Infecciones .....	21
5.2.4. Fármacos / medicaciones / drogas .....	21
5.2.5. Dieta .....	21
5.2.6. Tabaco.....	22
5.2.7. Alcohol.....	23
5.2.8. Exposición ocupacional parental .....	24
6. Mecanismos generales de oncogénesis.....	29
6.1. Fase genético-molecular.....	29
6.1.1. Protooncogenes y oncogenes .....	29
6.1.2. Funciones y productos de los protooncogenes y oncogenes.....	30
6.1.3. Genes supresores tumorales .....	30
6.2. Fase inmunológica.....	31
6.2.1. Inmunología tumoral.....	31
6.2.2. Respuesta inmune antitumoral.....	31
7. Tratamiento de los tumores neonatales.....	32
8. Pronóstico .....	33
<b>II. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
1. Objetivos .....	37
2. Material y métodos.....	38
2.1. Características generales del estudio.....	38
2.2. Tipo de estudio seleccionado .....	38

2.2.1. Justificación de la elección .....	38
2.2.2. Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos del estudio.....	39
2.2.2.1. Criterios de inclusión.....	39
2.2.2.2. Criterios de exclusión.....	39
2.2.3. Tamaño de la muestra.....	39
2.2.4. Método de captación y/o selección de sujetos .....	40
2.2.5. Dificultades y limitaciones del estudio .....	40
2.2.6. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.....	40
2.2.7. Estrategia de análisis prevista .....	41
<b>III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>A) GENERALIDADES.....</b>	<b>67</b>
1. Resultados.....	47
1.1. Aspectos clínicos.....	47
1.2. Aspectos etiopatogénicos.....	54
2. Estudio previo en nuestro hospital.....	55
<b>B) GRUPOS TUMORALES .....</b>	<b>67</b>
1. Hemangiomas.....	67
1.1. Resultados.....	67
1.1.1. Aspectos clínicos .....	67
1.1.1.1. Introducción.....	67
1.1.1.2. Casuística.....	68
1.1.2. Aspectos etiopatogénicos.....	77
1.2. Discusión .....	79
1.2.1. Aspectos clínicos .....	79
1.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	83
2. Neuroblastomas.....	91
2.1. Resultados.....	91
2.1.1. Aspectos clínicos .....	91
2.1.1.1. Introducción.....	91
2.1.1.2. Casuística.....	95
2.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	102

2.2. Discusión.....	104
2.2.1. Aspectos clínicos.....	104
2.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	107
3. Teratomas.....	117
3.1. Resultados .....	117
3.1.1. Aspectos clínicos .....	117
3.1.1.1. Introducción.....	117
3.1.1.2. Casuística.....	120
3.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	125
3.2. Discusión.....	127
3.2.1. Aspectos clínicos.....	127
3.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	131
4. Tumores de partes blandas .....	137
4.1. Resultados .....	137
4.1.1. Aspectos clínicos .....	137
4.1.1.1. Introducción.....	137
4.1.1.2. Casuística.....	140
4.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	145
4.2. Discusión.....	147
4.2.1. Aspectos clínicos.....	147
4.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	151
5. Tumores del sistema nervioso central .....	159
5.1. Resultados .....	159
5.1.1. Aspectos clínicos .....	159
5.1.1.1. Introducción.....	159
5.1.1.2. Casuística.....	162
5.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	166
5.2. Discusión.....	168
5.2.1. Aspectos clínicos.....	168
5.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	171
6. Leucemias y síndromes mieloproliferativos transitorios .....	181
6.1. Resultados .....	181
6.1.1. Aspectos clínicos .....	181
6.1.1.1. Introducción.....	181
6.1.1.2. Casuística.....	184
6.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	189

6.2. Discusión .....	192
6.2.1. Aspectos clínicos .....	192
6.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	195
7. Tumores cardiacos .....	209
7.1. Resultados .....	209
7.1.1. Aspectos clínicos .....	209
7.1.1.1. Introducción.....	209
7.1.1.2. Casuística.....	211
7.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	216
7.2. Discusión .....	218
7.2.1. Aspectos clínicos .....	218
7.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	221
8. Tumores renales.....	225
8.1. Resultados .....	225
8.1.1. Aspectos clínicos .....	225
8.1.1.1. Introducción.....	225
8.1.1.2. Casuística.....	228
8.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	231
8.2. Discusión .....	234
8.2.1. Aspectos clínicos .....	234
8.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	236
9. Histiocitosis X .....	245
9.1. Resultados .....	245
9.1.1. Aspectos clínicos .....	245
9.1.1.1. Introducción.....	245
9.1.1.2. Casuística.....	248
9.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	253
9.2. Discusión .....	255
9.2.1. Aspectos clínicos .....	255
9.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	257
10. Tumores adrenocorticales .....	263
10.1. Resultados .....	263
10.1.1. Aspectos clínicos .....	263
10.1.1.1. Introducción.....	263
10.1.1.2. Casuística.....	264
10.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	268

10.2. Discusión.....	270
10.2.1. Aspectos clínicos.....	270
10.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	272
11. Retinoblastoma .....	277
11.1. Resultados .....	277
11.1.1. Aspectos clínicos .....	277
11.1.1.1. Introducción. ....	277
11.1.1.2. Casuística.....	279
11.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	280
11.2. Discusión.....	282
11.2.1. Aspectos clínicos.....	282
11.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	285
12. Tumores hepáticos (Hepatoblastoma).....	291
12.1. Resultados .....	291
12.1.1. Aspectos clínicos .....	291
12.1.1.1. Introducción. ....	291
12.1.1.2. Casuística.....	293
12.1.2. Aspectos etiopatogénicos .....	294
12.2. Discusión.....	296
12.2.1. Aspectos clínicos.....	296
12.2.2. Aspectos etiopatogénicos .....	299
 C) FACTORES ETIOPATOGENICOS.....	 305
1. Factores genéticos.....	305
2. Factores ambientales.....	305
2.1. Radiación ionizante .....	305
2.2. Radiación no ionizante. Radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia .....	306
2.3. Infecciones y otros eventos de la gestación .....	307
2.4. Fármacos / medicaciones / drogas.....	307
2.5. Dieta .....	308
2.6. Tabaco.....	309
2.7. Alcohol.....	309
2.8. Exposición ocupacional parental .....	310

<b>IV. CONCLUSIONES .....</b>	<b>313</b>
<b>V. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>319</b>
<b>VI. ANEXO .....</b>	<b>339</b>

## ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
EE.UU	Estados Unidos
IC	intervalo de confianza
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
OR	odds ratio
RNM	resonancia nuclear magnética
RR	riesgo relativo
SNC	sistema nervioso central
TAC	tomografía axial computerizada



# ***INTRODUCCIÓN***



## 1. DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA

Los tumores que se desarrollan durante la época pediátrica presentan unas características propias que los diferencian de los observados en los adultos. Los cánceres pediátricos son menos frecuentes, constituyendo el 2% del total de los cánceres o el 0.2% si incluimos los cánceres cutáneos. Presentan una localización anatómica y patrón histológico diferente con respecto a los de los adultos. Así, observamos que en éstos predominan los tumores primarios epiteliales (80%), mientras que en los niños este tipo de neoplasias sólo corresponden al 2% de los tumores; además, la gran mayoría de los tumores pediátricos se desarrollan fundamentalmente en el sistema hematopoyético, SNC y simpático, y en tejidos mesenquimales. Otra de las características diferenciales es su mejor pronóstico, condicionado a una mayor tolerancia y respuesta al tratamiento, con supervivencias a los 3-5 años superiores al 70%, contrariamente a las que se consiguen en adultos, en los que apenas se llega al 45% (Devesa SS *et al.*, 1995; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998c).

En el ámbito de la oncohematología pediátrica, los tumores que se presentan durante las cuatro primeras semanas de vida poseen una serie de características diferenciales respecto a los originados en épocas posteriores, lo que ha permitido definir un subgrupo especial de tumores pediátricos, los denominados "tumores neonatales". Para designarlos existen en la bibliografía diferentes términos que conviene conocer, pues son empleados con frecuencia como sinónimos cuando en realidad definen a subgrupos diferentes (Isaacs H Jr, 1997). Entre ellos destacan los siguientes:

- a) Tumor neonatal o del recién nacido: término referido al tumor que se manifiesta durante el primer mes, cuatro primeras semanas o primeros 28 días de vida, según las diferentes publicaciones.
- b) Tumor congénito: en sentido estricto designa al tumor presente al nacimiento o durante el primer mes de vida, aunque muchos autores consideran razonable asumir que algunos tumores encontrados en los tres primeros meses de vida son congénitos.
- c) Tumor fetal: término referido al tumor que se manifiesta durante el periodo gestacional.
- d) Tumor perinatal: cuando el tumor es diagnosticado durante el periodo perinatal, que comprende el periodo fetal más el neonatal.
- e) Tumor del bebé o niño pequeño, derivado del término anglosajón "infant" que hace referencia al tumor que se desarrolla y se diagnostica durante el primer año de vida.

- f) Embrioma o tumor embrionario: este término fue utilizado inicialmente y de forma conjunta por Willis RA, Bolande RP, Morison JE y Wigglesworth JS, para designar a aquellos tumores con parecido microscópico al de fases tempranas del desarrollo de los órganos y tejidos de origen. Los representantes más genuinos de los embriomas son: el tumor de Wilms, retinoblastoma, hepatoblastoma, neuroblastoma, meduloblastoma y rhabdomyosarcoma (Willis RA, 1962).

Aunque los tumores neonatales son raros, ya que solo representan el 1.5-2% del total de los tumores pediátricos, atraen indudablemente la atención de los investigadores biosanitarios, porque presentan importantes retos y enigmas respecto a su etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Si bien, desarrollan los mismos tipos anatomopatológicos que los encontrados en épocas pediátricas posteriores, se diferencian en la incidencia, grado de diferenciación histológica, evolución biológica, respuesta terapéutica y pronóstico, que unido a la inmadurez anatómica y fisiológica inherente y característica del periodo neonatal, condiciona un comportamiento especial que conviene conocer a fondo para evitar problemas diagnósticos, pronósticos y terapéuticos derivados de la utilización de pruebas diagnósticas y tratamientos agresivos innecesarios (Berry PJ, 1993; Isaacs H Jr, 1991).

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de los tumores neonatales es imprecisa y de difícil estimación debido en parte a los diferentes conceptos aplicados por los autores para su definición, como ya hemos comentado anteriormente. Se han publicado escasos estudios y la mayoría de ellos representan únicamente la experiencia de los principales hospitales pediátricos cuyo criterio de selección de casos es variable; así, el criterio más aceptado incluye todos los tumores malignos y benignos diagnosticados durante las primeras cuatro semanas de vida, exceptuando a las lesiones hamartomatosas, hemangiomas planos y cavernosos, nevus, lipomas y fibromas subcutáneos (Ferrís Tortajada J *et al.*, 1988a; Martínez-Climent J *et al.*, 1994; Ferrís Tortajada J *et al.*, 1988b; Martínez-Climent J *et al.*, 1995). Mientras en algunos estudios se refleja estrictamente este criterio, otros autores hacen extensible el periodo de estudio a los tres meses e incluso a los doce meses de vida, seleccionando diferentes estirpes tumorales e incluyendo tumoraciones de histología benigna, maligna o ambas, siendo los resultados difíciles de interpretar y comparar.

Según datos del National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program, la incidencia de cáncer en menores de 12 meses muestra un incremento anual, desde 183.4 por millón en 1970 a 189 en 1980 y 220 en 1990. De estos 220 casos, un 17% fueron tumores neonatales, es decir 3.74 por 100.000 recién nacidos vivos/año. De los 7.000 niños diagnosticados de cáncer en EE.UU, un 10% se diagnostican durante el primer año de vida, un 2% durante el primer mes (neonatal) y solo un 1% en el primer día de vida. La prevalencia de neoplasias congénitas es de 1/12.500 a 13.700 total nacimientos (Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

Otros estudios que por su importancia debemos destacar son: el "Third National Cancer Survey" (Bader JL y Miller, 1979) que recoge casos en EE.UU desde 1969 a 1971 y muestra una incidencia de tumores malignos similar al registro previo, de 3.65 casos por 100.000 recién nacidos vivos/año; en comparación, el "Childhood Cancer Research Group" (Barson AJ, 1978) realizado en el Reino Unido desde 1970 a 1977, relata una incidencia más baja, de 1.7 por 100.000 recién nacidos vivos/año; más recientemente, the Danish Cancer Registry (Borch K *et al*, 1992) registra una incidencia de 2.38 por 100.000 recién nacidos vivos/año desde 1943 a 1985.

Un estudio basado en la casuística del Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) reveló una incidencia tumoral de 7.20 por 100.000 recién nacidos vivos/año. Incluyó a todas las tumoraciones tanto malignas como benignas y el criterio de selección abarcó hasta los tres meses de edad. De acuerdo con este estudio, la edad del diagnóstico, sexo e histología, eran similares a los de trabajos previos y objetivaron un incremento en la incidencia anual durante dicho periodo, pasando del 4.30 entre 1960-1969 al 10.40 por 100.000 recién nacidos vivos/año entre 1980-1989. El incremento en la incidencia de los tumores neonatales observado en éste y otros estudios, es debido principalmente al aumento de las tumoraciones sólidas, teratomas y neuroblastomas, permaneciendo constantes los tumores del SNC y leucemias. Posiblemente, este incremento sea debido al avance y uso rutinario de técnicas de diagnóstico por imagen durante el embarazo, como es la ecografía fetal (Wilson DA, 1982; Couture A *et al.*, 2001; Vasilatou-Kosmidis H, 2003), así como a la introducción en algunos países europeos, Japón y Canadá del cribaje de catecolaminas para el diagnóstico precoz de los neuroblastomas (Hachitanda Y *et al.*, 1994; Woods WG *et al.*, 1996; Kawakami T *et al.*, 1998; Ater JL *et al.*, 1998; Parker L y Powell J, 1998; Nishihira H *et al.*, 2000). El diagnóstico ecográfico prenatal tiene importantes implicaciones para el bienestar materno-fetal y para su pronóstico, dado que alerta al

obstetra, al neonatólogo y al cirujano, permitiendo reconocer precozmente los problemas durante el periodo perinatal.

En las dos próximas tablas se muestra la incidencia anual y la mortalidad del cáncer por un millón de recién nacidos vivos en neonatos y menores de doce meses, así como la distribución del cáncer en el periodo neonatal, durante el primer año de vida y en niños mayores.

**Tabla 1. Incidencia y mortalidad anual del cáncer por 1 millón de recién nacidos vivos.**

	NEONATOS		MENORES 12 MESES	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad
Leucemia	4.7	2.6	31.8	20.8
Neuroblastoma	19.7	1.8	62.7	7.8
T. Renales	4.7	0.5	19.7	3.6
Sarcomas	3.7	0.7	17.8	3.3
T. SNC	0.9	0.3	14.0	6.6
T. Hepáticos	-	-	7.5	2.6
Retinoblastoma	-	-	15.9	0.1

(Adaptado de Vasilatou-Kosmidis H, 2003)

**Tabla 2. Distribución del cáncer en neonatos, menores de 12 meses y niños mayores (%).**

	NEONATOS	< 12 MESES	NIÑOS
Leucemia	13	14	31
T. SNC	3	15	18
Neuroblastoma	54	27	8
Linfoma	0.3	1	14
T. Renales	13	11	6
Sarcomas	11	5	11
T. Hepáticos	0	3	1.3
Teratoma	0	3	0.4
Retinoblastoma	0	13	4
Otros	5.7	5	6.3

(Adaptado de Vasilatou-Kosmidis H, 2003)

En la siguiente tabla se muestra la casuística de las principales instituciones médicas con el mayor número de casos publicados de los diferentes tumores neonatales; no recogemos aquellas instituciones que sólo hacen referencia a una variedad tumoral concreta.

**Tabla 3. Instituciones médicas con la mayor casuística de tumores neonatales publicada.**

Tumor	SJCRH	CHB	HSC	CHOP	CHLA	RHSC	CHSD
Nº(%)	Crom DB <i>et al.</i> , 1989	Parkes SE <i>et al.</i> , 1994	Campbell AN <i>et al.</i> , 1987	Gale GB <i>et al.</i> , 1982	Isaacs H Jr., 1987	Davis CF <i>et al.</i> , 1988	Isaacs H Jr., 2002
Neuroblastoma	19 (55.9)	31 (18)	48 (47)	11 (50)	36 (21.6)	7 (13.7)	16 (19.3)
Teratoma	2 (5.9)	49 (29)	-	3 (13.6)	62 (37.1)	19 (37.2)	25 (30.1)
Leucemia	6 (17.6)	21 (12)	8 (7.8)	3 (13.6)	18 (10.8)	-	10 (12.1)
Sarcoma	-	17 (10)	12 (11.8)	3 (13.6)	8 (4.8)	8 (15.7)	13 (15.7)
Tumor SNC	-	14 (8)	9 (8.8)	-	15 (9)	-	8 (9.6)
Tumor renal	2 (5.9)	8 (5)	4 (3.9)	1 (4.6)	6 (3.6)	9 (17.6)	4 (4.8)
Tumor hígado	-	8 (5)	1 (1)	-	18 (10.8)	3 (5.9)	7 (8.4)
Retinoblastoma	3 (8.9)	14 (8)	17 (16.7)	-	4 (2.4)	3 (5.9)	-
Total**	34	170	102	22	167	51	126

\* \*nº del hospital, no de la tabla.

SJCRH: St Jude Children's Research Hospital (1962-1988); CHB: Children's Hospital, Birmingham, UK (1960-1989); HSC: The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada (1923-1982); CHOP: Children's Hospital of Philadelphia; CHLA: Children's Hospital Los Angeles (1960-1991); RHSC: Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, Scotland (1955-1986); CHSD: Children's Hospital of San Diego (1983-2000).

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997 e Isaacs H Jr, 2002).

Las siete instituciones hospitalarias reflejadas en la tabla 3 muestran la diversidad en los criterios de selección de los casos, dado que, a excepción del Children's Hospital de Birmingham que incluye a todas las tumoraciones benignas y malignas hasta los tres meses de vida, el resto recogen exclusivamente los tumores malignos (St Jude Children's Research Hospital, the Hospital for Sick Children y Children's Hospital of Philadelphia) o malignos y benignos (Children's Hospital Los Angeles, Royal Hospital for Sick Children y Children's Hospital San Diego) durante el periodo neonatal.

Aunque el trabajo publicado por Kenney LB y colaboradores en 1998 (Kenney LB *et al.*, 1998) no recoge exclusivamente los tumores aparecidos durante el periodo neonatal, sino que se incluyen en el estudio hasta los doce meses de vida, es interesante su conocimiento, ya que refleja un incremento en la incidencia global de neoplasias malignas similar al descrito en otros trabajos, pudiéndose extrapolar sus resultados al periodo neonatal, también incluido en su estudio. Estos datos ya han sido referidos con anterioridad en los primeros párrafos de esta introducción (Vasilatou-Kosmidis H, 2003). Objetivó un aumento

desde 184 por millón/año de menores de un año durante el periodo 1979-1981 a 220 por millón/año en 1989-1991. Los resultados según los tipos específicos de cada tumor fueron los siguientes: neuroblastoma, de 51 a 60 por millón; tumores del SNC, de 24 a 33 por millón; retinoblastoma, de 22 a 29 por millón; tumores hepáticos, de 4 a 8 por millón; y teratomas malignos de 4 a 13 por millón; las leucemias, tumores renales, sarcomas, tumores de células germinales (excepto teratomas) y linfomas mostraron unas diferencias mínimas. El índice de cáncer aumenta un 15% desde 1980 a 1990 debido principalmente al incremento de tumores del SNC, neuroblastoma, retinoblastoma y teratomas, manteniéndose los índices de leucemia, tumores renales y otros estables. La distribución por sexos es diferente; así, en varones aumentó un 30% a expensas de un incremento en los tumores del SNC, retinoblastomas y neuroblastomas, mientras que en mujeres solo aumentó un 6% a expensas de tumores hepáticos. El porcentaje de distribución de los tipos también ha cambiado: el neuroblastoma continúa siendo el más frecuente, pero en 1990 los tumores del SNC reemplazan a las leucemias en el 2º puesto en la clasificación de cánceres en menores de doce meses, aunque no en la clasificación de los cánceres neonatales, datos reflejados en la tabla 2 (página 6).

Respecto a los tumores de histología "benigna", aunque no lo sea su comportamiento clínico-biológico como luego veremos, existe mayor desconocimiento, ya que las diferentes instituciones médicas o publicaciones científicas hacen referencia mayoritariamente a los cánceres y no a los tumores en general. Los teratomas y los angiomas constituyen los tipos histológicos más frecuentes, aunque los datos son imprecisos y no existen datos numéricos concretos en su incidencia y prevalencia (Ferrís Tortajada J *et al.*, 1988b; Martínez-Climent J *et al.*, 1995).

### **3. DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE BENIGNIDAD / MALIGNIDAD EN LOS TUMORES NEONATALES**

Generalmente, los patólogos establecen el diagnóstico de enfermedad maligna basándose en criterios histológicos, los cuales no son totalmente extrapolables a los tumores del niño pequeño y especialmente a los que se presentan en el periodo neonatal. Ello es debido a varios factores que deben tenerse en cuenta y que a continuación mencionaremos. Normalmente, el desarrollo de órganos y tejidos muestra un aumento de la actividad mitótica y tiene apariencia de estructuras inmaduras y embrionarias que simulan en condiciones normales neoplasias malignas; por ello, es difícil, con un examen microscópico del tejido extraído en el feto o recién nacido, determinar si la proliferación celular representa



estructuras de diferenciación normal, que en ciertas condiciones se denomina “pseudotumor”, o se trata de un proceso maligno. Además, durante la época neonatal la evidencia histológica de un tumor no es siempre un indicador fiable del comportamiento biológico del mismo y de su pronóstico evolutivo, pues tumores que no son histológicamente malignos pueden causar la muerte por su localización anatómica, si afecta a estructuras vitales del cuello, mediastino o cerebro u otras localizaciones, descrito en diversas estirpes tumorales como linfangioma, fibromatosis o teratomas maduros (Isaacs H Jr, 1991). Otro aspecto importante a reseñar es la existencia de diferentes patologías que pueden simular tumores y como ejemplo de ello describimos en la tabla siguiente las principales patologías tumorales y pseudotumorales abdominales, cuya forma de presentación puede ser similar, es decir, el hallazgo a la exploración de una masa en el abdomen de un recién nacido.

**Tabla 4. Masas abdominales en el recién nacido.**

- 
- Gastrointestinal (15%): atresia intestinal, ano imperforado, tapón meconial, íleo meconial (fibrosis quística), quiste meconial, linfangioma, estenosis pilórica, teratoma gástrico.
  - Hígado y vía biliar (5%): hemangioma, hamartoma mesenquimal, hepatoblastoma, enfermedad poliquística, quiste colédoco, quiste simple, hematoma subcapsular, metástasis de neuroblastoma o leucemia.
  - Urinaria (55%): hidronefrosis, hidrouréter, quiste uraco, divertículo uraco, riñón multiquístico, poliquistosis renal, trombosis venosa renal, nefroma mesoblástico, tumor de Wilms, tumor rabdoide.
  - Adrenal (5%): neuroblastoma, hematoma, quiste.
  - Genital (15%): hidrocolpos, quiste ovárico, torsión ovario, tumor célula granulosa.
  - Miscelánea (5%): teratoma sacrocoxígeo o retroperitoneal, mielomeningocele anterior, hematoma esplénico, quiste esplénico.
- 

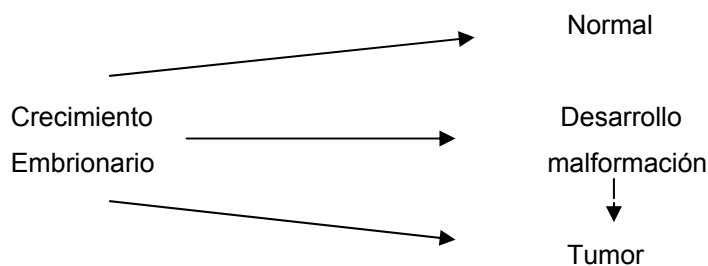
(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997)

De la misma forma, tumoraciones con una histología maligna pueden presentar un comportamiento clínico-biológico benigno; el ejemplo más característico lo constituye el neuroblastoma, tumoración de estirpe histológica maligna en la que se ha descrito la posibilidad, no infrecuente, de involucionar espontáneamente sin la aplicación de medidas terapéuticas. Este concepto se comenta más detenidamente en el apartado 4 de esta introducción.

Por todo ello, ningún estudio de tumores perinatales debería ser muy categórico en dividir las neoplasias en benignas o malignas desde el punto de vista histológico ni basar su clasificación en razones didácticas. Además, el patólogo debe estar muy familiarizado con los tumores y pseudotumores que ocurren en el recién nacido para su correcto diagnóstico y orientar al resto del equipo multidisciplinar, integrado por neonatólogos, oncólogos y cirujanos, la actitud terapéutica adecuada a instaurar. Por lo tanto, los criterios anatomopatológicos de malignidad / benignidad poseen menos valor que en épocas posteriores, siendo realmente el seguimiento clínico-evolutivo el que definirá la naturaleza benigna o maligna de la tumoración.

#### **4. ETIOPATOGENIA. VÍAS ETIOPATOGÉNICAS. TIPOS DE ONCOGÉNESIS**

Si tenemos en cuenta que la fase de mayor crecimiento y división celular ocurre durante la época fetal y neonatal, sorprende la rareza relativa de estos tumores. Los tumores neonatales están compuestos generalmente por tejido embrionario y fetal persistente, sugiriendo que se desarrollan tras un fallo en el mecanismo de maduración o citodiferenciación en épocas tempranas de la vida y su histología describe en muchas ocasiones una embriogénesis anormal. Estos hallazgos permitieron que en 1962 (Willis RA, 1962) sugiera la hipótesis de que los tumores embrionarios, tanto los diagnosticados durante la época neonatal como en épocas posteriores, no serían lesiones adquiridas a partir de un tejido previamente normal o anormal, sino que se originarían en algún estadio del desarrollo embriológico de los órganos (figura 1).



**Figura 1. Desarrollo embrionario.** (Adaptado de Isaacs H Jr, 1997)

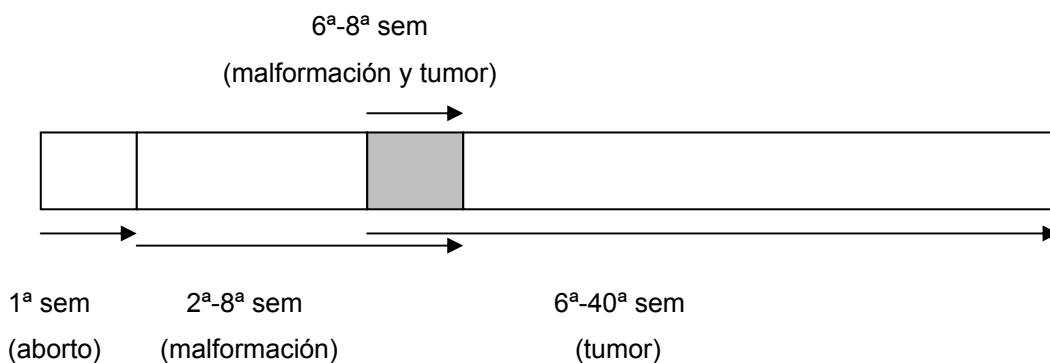
La etiopatogenia de los tumores neonatales es diferente a la encontrada en otras épocas de la vida (Isaacs H Jr, 1997; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998c; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Satgé D *et al.*, 1998; Bolande RP, 1994; Kenney LB y Reaman GH, 1997; Berbel Tornero O *et al.*, 1999). Generalmente, los tumores aparecen durante la segunda mitad de la vida, porque los agentes cancerígenos (físicos, químicos o biológicos) precisan de largos periodos de latencia para producir las mutaciones, en los protooncogenes y en los genes supresores tumorales y lógicamente en la edad pediátrica, y más en la neonatal, este periodo es corto. Aunque desde el punto de vista global la célula humana es biológicamente resistente al cáncer y se necesitan acciones repetidas y mantenidas de los agentes cancerígenos durante largos periodos de latencia para superar esta resistencia innata, en la edad pediátrica existe una mayor susceptibilidad condicionada por diferentes mecanismos entre los que destacan: una mayor división celular que condiciona un menor tiempo de reparación del ADN y una mayor proliferación clonal, una menor actividad reparadora mutacional, una inmadurez fisiológica en los mecanismos de detoxificación, inmunovigilancia y hormonales, y una mayor predisposición a los agentes cancerígenos en la inducción de anomalías en el desarrollo. Esta mayor vulnerabilidad pediátrica condiciona una mayor predisposición al inicio del proceso de la oncogénesis (EPA, 2003a; EPA, 2003b).

Los principales tipos o vías de oncogénesis, es decir, transformación de una célula normal en neoplásica, son la preconcepcional, la transplacentaria y la postnatal, en las que los factores ambientales pueden actuar sobre las células germinales de los progenitores (oncogénesis preconcepcional) (Bolande RP, 1994; Preston-Martin S, 1989), sobre el feto durante las 40 semanas de gestación (oncogénesis transplacentaria) (Tomatis L, 1988; Napalkov NP, 1986; Anderson LM *et al.*, 1991; Alexandrov *et al.*, 1990), y en el periodo postnatal (oncogénesis postnatal). Un tipo especial de oncogénesis preconcepcional es la transgeneracional que originará los cánceres hereditarios o familiares en la que la mutación se hereda con carácter recesivo o dominante (Tomatis L, 1989; Tomatis L *et al.*, 1992). Debido a que el periodo de latencia es corto, un mes en el periodo neonatal, es impensable que un niño sin un tumor al nacimiento lo desarrolle en un mes, por lo que podemos afirmar que en el periodo neonatal no existe oncogénesis postnatal.

En la oncogénesis preconcepcional los agentes cancerígenos impregnan y afectan todas las células del organismo, incluidas las germinales, ovocitos y espermatozoides. En ellas pueden producir alteraciones genéticas o epigenéticas precigóticas, las cuales actuarían

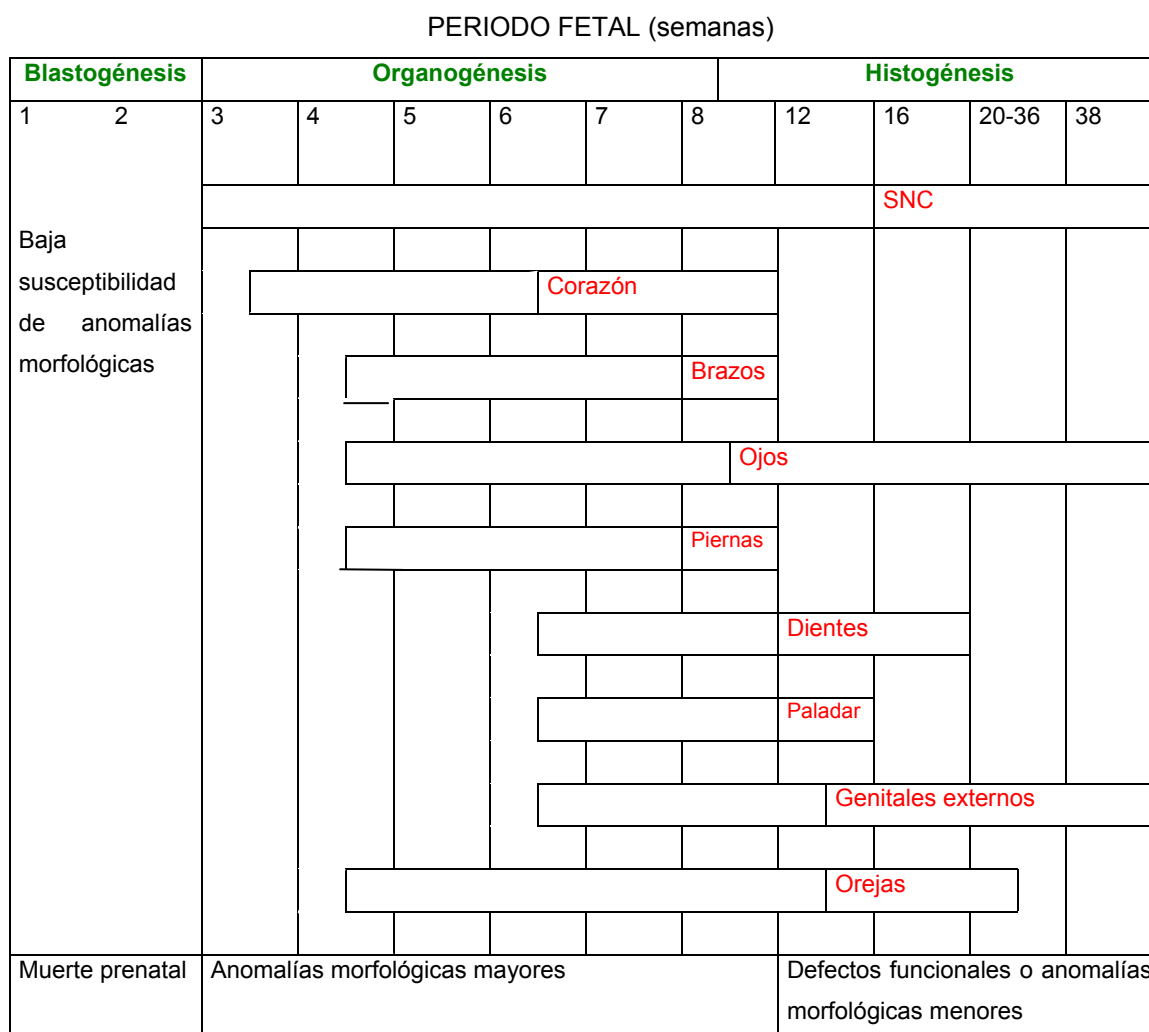
como factores predisponentes favoreciendo la aparición de neoplasias en sus descendientes en un periodo variable de tiempo, desde el periodo neonatal hasta la edad adulta.

La oncogénesis transplacentaria implica un paso de las sustancias cancerígenas, a través de la barrera placentaria, al feto, y que tras su acción se generará un cáncer después de un periodo variable de tiempo, que de la misma forma que en la oncogénesis preconcepcional, puede abarcar desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. Tres aspectos importantes definen la oncogénesis transplacentaria: a) Estudios en animales de experimentación y en autopsias fetales humanas, sugieren que determinadas noxas o agentes tóxicos, mutagénicos y cancerígenos transplacentarios originan efectos diferentes según la fase evolutiva en que actúen (Bolande RP, 1994; Napalkov NP, 1986); así, las noxas producirán abortos si actúan en la primera semana de vida fetal, malformaciones entre la 2ª - 8ª y tumores entre la 6ª - 40ª semanas de gestación. b) Por mecanismos aún no descifrados, las células fetales durante las primeras fases de la embriogénesis presentan una resistencia innata antitumoral. c) El periodo en que se inicia un tumor abarca desde el final de la organogénesis y se extiende durante toda la histogénesis. Así se explican los casos coexistentes de malformaciones congénitas y tumores, en los que la actuación de una misma noxa entre la 6ª a la 8ª semana de vida fetal ha desencadenado el desarrollo asociado de malformación y del tumor (Figura 2).



**Figura 2. Una noxa o agente cancerígeno transplacentario origina efectos diferentes según la fase evolutiva en que actúe.** Las noxas producirán abortos si actúan en la primera semana de vida fetal, malformaciones entre la 2ª - 8ª y tumores entre la 6ª - 40ª semanas de gestación, por ello entre la 6ª a la 8ª semana de vida fetal es posible el desarrollo asociado de una malformación y de un tumor.

De forma gráfica pueden objetivarse en la siguiente figura un esquema de las “ventanas críticas del desarrollo de cada órgano o sistema”.



**Figura 3. Ventanas críticas del desarrollo de cada órgano o sistema.** Según el momento evolutivo en el que actúe una noxa la posibilidad de lesión de los órganos o sistemas estará en función de la fase de desarrollo embriológico de los mismos.

(Adaptado de The Danish Environmental Protection Agency, 2001 y EPA, 2003c).

El mecanismo de oncogénesis preconcepcional o transplacentario es originado por diversos factores ambientales recogidos en múltiples y diversos estudios epidemiológicos que han objetivado un incremento de cánceres en descendientes de progenitores expuestos preconcepcional o transplacentariamente a radiaciones ionizantes, no ionizantes, agentes infecciosos, fármacos y drogas, tabaco, alcohol, dieta y ocupaciones parentales, maternas y paternas (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b), que se describen más detenidamente en el apartado siguiente.

Como se ha comentado anteriormente en la oncogénesis preconcepcional, los agentes ambientales afectan las células germinales produciendo alteraciones precigotas y con ello la posibilidad de neoplasias en sus descendientes. En el hombre, la espermatogénesis comienza en la pubertad y finaliza a edad avanzada, existiendo un posible largo periodo de exposición a los diferentes agentes cancerígenos. En cambio, en la futura madre los ovocitos se forman durante su gestación, no formándose nuevas células germinales una vez han nacido, lo que condiciona un corto periodo en el que puedan actuar los agentes cancerígenos, es decir, sólo durante el periodo intrauterino. Por ello cuando los estudios epidemiológicos intentan relacionar las diferentes exposiciones ambientales y más concretamente las ocupacionales con los tumores pediátricos, es en los padres y no en las madres donde se obtienen resultados positivos. Es por ello que a la hora de evaluar las diferentes exposiciones ocupacionales deberían incluirse a las abuelas maternas más que a las madres (Bearer C, 1995).

La oncogénesis transgeneracional es un tipo especial de oncogénesis preconcepcional responsable de los cánceres hereditarios o familiares. En ellos, la alteración genética presente en un individuo se transmite con herencia dominante o recesiva a sus descendientes, incrementando significativamente la aparición de neoplasias que presentan unas características peculiares como son la aparición precoz de la enfermedad, la mayor frecuencia de lesiones múltiples dentro de un mismo órgano, la afectación bilateral en órganos pares y la presencia simultánea de múltiples cánceres primarios. El mejor ejemplo lo constituye el retinoblastoma, en el que la supervivencia prolongada o la curación de una persona portadora de la mutación transmitirá el gen a sucesivas generaciones, dando lugar a la denominada carcinogénesis transgeneracional.

Otra vía etiopatogénica de adquisición del cáncer neonatal y propia de este periodo de la vida es la transmisión materno-fetal de células tumorales, no de mutaciones. La placenta en la gran mayoría de las ocasiones actúa como una barrera activa, física e inmunológica, para prevenir el paso de las metástasis de células tumorales de la madre al feto y viceversa, lo que condiciona un mínimo riesgo de transferencia de células tumorales. Excepcionalmente se han descrito metástasis materno-fetales de las siguientes neoplasias: melanomas, coriocarcinomas, linfomas, carcinomas broncogénicos y epitelomas mamarios (Benirschke K y Kaufmann, 1990; Fox H, 1978; Rushton DI, 1991).

Otra característica muy peculiar de los tumores neonatales es el denominado “periodo de gracia oncológico neonatal”, término que fue utilizado por primera vez por Bolande RP en

1985 (Bolande RP, 1985; Chalus GB y Stam HJ, 1990), consistente en que la mayoría de tipos histológicos tumorales neonatales presentan un mejor comportamiento biológico que el esperado en épocas pediátricas posteriores. Traduce que la edad “per se” actúa como un factor pronóstico importante e independiente del tipo tumoral, patrón histológico y extensión tumoral. El mecanismo subyacente implicado se denomina regresión espontánea, la cual se define como la desaparición parcial o completa de un tumor benigno o maligno y que genéricamente designa a dos fenómenos diferentes:

- a) La regresión espontánea en sentido estricto, cuando corresponde a la desaparición total de las células tumorales
- b) La citodiferenciación, cuando ocurre una maduración o diferenciación de células tumorales malignas o benignas

En la tabla siguiente se muestran los principales tumores malignos y benignos en los que la época neonatal e incluso la menor edad al diagnóstico condiciona un pronóstico muy favorable.

**Tabla 5. Principales tumores malignos y benignos en los que la menor edad al diagnóstico condiciona un pronóstico muy favorable.**

---

- neuroblastoma	- tumor de Wilms
- nefroma mesoblástico	- retinoblastoma
- leucemia monocitaria	- leucemia asociada a trisomía 21
- sarcoma visceral	- sarcoma de partes blandas
- tumor de células germinales	- hemangioendotelioma
- hemangiopericitoma	- angioma cavernoso
- hepatoblastoma	- rabdomioma cardíaco
- fibromatosis congénita	- carcinoma suprarrenal
- carcinoma tiroideo	- nevus celular

---

(Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998c)

Contrariamente al denominado “periodo de gracia oncológico neonatal”, unas pocas variedades neoplásicas que se desarrollan durante el periodo neonatal presentan peor pronóstico que las diagnosticadas en épocas posteriores de la vida; entre ellas podemos citar a las leucemias agudas no asociadas a trisomía 21, el tumor neuroectodérmico primitivo, el meduloblastoma y el tumor rabdoide.

## **5. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS**

En este apartado haremos un breve resumen de los diferentes y más frecuentes factores etiopatogénicos o factores de riesgo asociados a los tumores pediátricos, especialmente los neonatales. En los diferentes apartados que figuran a lo largo de este trabajo se comentarán los específicos para cada variedad tumoral.

En las patologías unifactoriales, originadas por un único agente o factor causal, como sucede en las infecciosas, el microorganismo implicado se denomina agente etiológico, pero en las enfermedades multifactoriales, como las neoplásicas, las diversas causas que intervienen en su etiopatogenia, deben considerarse como factores de riesgo en vez de agentes etiológicos. En estas enfermedades, la mayor o menor coexistencia de varios factores de riesgo se asocia, directa y proporcionalmente, con la mayor o menor probabilidad de desarrollar el proceso patológico.

Las neoplasias se originan por la combinación variable de dos tipos de determinantes, el genético o endógeno y el ambiental o exógeno. Globalmente, los factores ambientales son los responsables del 98-99% de todos los cánceres y del 85-96% durante la época pediátrica. Los agentes cancerígenos medioambientales se clasifican en químicos, físicos y biológicos, y dependiendo de su concentración, periodo y tiempo de actuación, producen una gran variedad de efectos patológicos, destacando las acciones tóxicas locales y sistémicas que se manifiestan a corto y medio plazo, y las acciones genotóxicas que se evidencian a largo plazo. La oncogénesis, transformación de una célula normal en neoplásica, es uno de los principales efectos genotóxicos. Los agentes cancerígenos necesitan largos periodos de latencia, desde 2-3 años hasta 3-4 décadas para desarrollar las neoplasias, influyendo en esta variabilidad al menos dos factores: uno, la mayor o menor susceptibilidad genética para desarrollar el cáncer; y dos, para que una célula normal se transforme en cancerosa se necesitan como mínimo de 5-6 mutaciones de los protooncogenes y genes supresores tumorales. Al ser las células humanas biológicamente "resistentes" ante las agresiones de los agentes oncogénicos condiciona los largos periodos de latencia y que la mayoría de los cánceres se desarrollen durante el último tercio de la vida (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

Los cánceres pediátricos, mayoritariamente, se desarrollan tras breves periodos de latencia, ya que aproximadamente el 40% se presentan durante los primeros cuatro años de edad, con casos diagnosticados al nacer e incluso intraútero. Estos hallazgos sugieren una



mayor predisposición genética al cáncer y la posibilidad de una transmisión transgeneracional, confirmada en los denominados cánceres familiares o hereditarios. La mayoría de autores asignan el 4-10% de los tumores infantiles a los factores genéticos y como máximo el 15%, siendo los restantes casos originados por los agentes cancerígenos ambientales, explicándose el corto periodo de latencia por sus acciones preconceptionales, transplacentarias y postnatales (estas últimas no condicionantes de tumores en el periodo neonatal) sobre tejidos celulares morfológica y funcionalmente inmaduros (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

En 1965, Bradford Hill publicó y describió magistralmente los nueve criterios (fuerza de la asociación, consistencia, temporalidad, relación dosis-respuesta, plausibilidad biológica, especificidad, coherencia, comprobación experimental y analogía) que demuestran irrefutablemente que la asociación entre dos variables es de tipo causa-efecto (Bradford Hill A, 1965). En la población adulta, las enfermedades neoplásicas presentan elevadas prevalencias poblacionales, demostrándose todos los criterios de causalidad entre diferentes agentes cancerígenos y diversas variedades de neoplasias. Para demostrar la relación causa-efecto entre estos agentes y los cánceres pediátricos, los estudios epidemiológicos han encontrado muchas dificultades que quedan reflejadas en la tabla 6, entre las que destacan las inherentes a las características peculiares de los cánceres pediátricos y las generadas por la complejidad de diseño y metodología e interpretación de los datos epidemio-estadísticos. Entre el primer grupo destaca la relativa baja prevalencia de los cánceres pediátricos en general, fragmentándose cuando se consideran los diversos tipos tumorales y atomizándose cuando se analizan las numerosas variedades histológicas de cada tipo tumoral. Los largos periodos de latencia para los agentes cancerígenos químicos, incluso actuando prenatalmente, quedan perfectamente demostrados con el dietilestilbestrol en el que el paso transplacentario se asocia causalmente con el adenocarcinoma vaginal de células claras, neoplasia que se presenta en una edad media de 19 años y con unos límites de 7 y 42 años (Hatch EE *et al.*, 1998). Entre el segundo grupo, cuando se analizan detalladamente los estudios específicos publicados, se observa que en muchos de ellos no están analizados los numerosos factores de confusión con otros agentes cancerígenos (profesiones de los padres, antecedentes familiares, contaminantes ambientales cancerígenos, dieta, radiaciones electromagnéticas, infecciones víricas gestacionales y postnatales, etc.). Todas las limitaciones comentadas reducen la validez de los resultados obtenidos y explican que a veces, los resultados obtenidos sean contradictorios.

**Tabla 6. Principales dificultades de los estudios epidemiológicos en cáncer pediátrico.**

---

- 1ª. Baja prevalencia del cáncer pediátrico
  - 2ª. Etiología multifactorial
  - 3ª. Largos e indefinidos periodos de latencia
  - 4ª. Heterogeneidad de los tumores pediátricos
  - 5ª. Numerosos factores de confusión no documentados: profesiones parentales, antecedentes familiares, contaminación química atmosférica, dieta, radiaciones electromagnéticas ionizantes y no-ionizantes, infecciones víricas, drogas farmacológicas prenatales, pesticidas domésticos y ambientales externos, estado socio-económico, etc.
  - 6ª. Limitaciones en la cuantificación de la intensidad de un determinado agente cancerígeno
  - 7ª. Razones éticas para diseñar estudios prospectivos.
- 

A continuación, y de forma general, comentaremos los factores genéticos y ambientales asociados a los cánceres pediátricos, incluido lógicamente el periodo neonatal, y en referencia a las dos vías de exposición posibles en este periodo, preconcepcional y transplacentaria, omitiendo, salvo excepción, la exposición postnatal.

### **5.1. FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A CÁNCERES PEDIÁTRICOS** (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2000)

Genéricamente, el cáncer es una enfermedad genética que se desarrolla por la acumulación de mutaciones generadoras de la selección clonal de células con un comportamiento biológico agresivo. La gran mayoría de las mutaciones son somáticas y, por lo tanto, sólo se encuentran en las células neoplásicas. Estrictamente se denominan cánceres genéticos o hereditarios a los que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones específicas en sus células germinales y que, por lo tanto, están presentes en todas las restantes células somáticas. Epidemiológicamente se han descrito varios centenares de cánceres hereditarios, permitiendo las técnicas de biología molecular identificar y secuenciar los genes implicados en algunas decenas de estos síndromes. Los más importantes son: síndromes hereditarios recesivos (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, xeroderma pigmentosum, síndrome de Bloom), síndromes hereditarios dominantes (síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma familiar, neurofibromatosis, tumor de Wilms familiar, neuroblastoma familiar, síndrome de neoplasia múltiple endocrina, esclerosis tuberosa, síndrome de von Hippel-Lindau, etc.) y síndromes cromosómicos no hereditarios (síndrome

de Down y alteraciones de los cromosomas sexuales). Considerando todos los segmentos poblacionales, estos síndromes genéticos hereditarios afectan al 1-2% de los cánceres, siendo la frecuencia mayor en la época pediátrica, calculándose entre el 4-15% de los casos y desconociéndose su frecuencia a nivel del periodo neonatal. La mayoría de los factores genéticos también desencadenan diversos tumores durante las décadas posteriores entre los pacientes supervivientes.

## **5.2. FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A CÁNCERES PEDIÁTRICOS** (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b)

A continuación comentaremos algunos de los factores ambientales más importantes.

### **5.2.1. RADIACIÓN IONIZANTE**

La radiación ionizante es el cancerígeno humano más estudiado y su acción sobre el ADN causa mutaciones en los protooncogenes y genes supresores tumorales, que inician el proceso de oncogénesis (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b). Aunque en modelos animales se ha demostrado un incremento en el riesgo de cáncer ante diferentes exposiciones preconcepcionales y transplacentarias, en humanos la evidencia en ocasiones resulta equívoca, puesto que los humanos no somos tan sensibles a los efectos cancerígenos de las radiaciones ionizantes como los animales de experimentación (Anderson LM *et al.*, 2000).

A nivel de exposición preconcepcional la radiación ionizante no está aceptada como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000), aunque en diferentes estudios sí se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de diferentes estirpes tumorales en su descendencia, principalmente para las leucemias agudas y con menor evidencia para el tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcomas y tumores del SNC (Inskip H, 1999; Gardner MJ *et al.*, 1990; Boice JD y Inskip FD, 1996).

A nivel de exposición transplacentaria la radiación ionizante sí que está aceptada como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000) y diferentes estudios encuentran un mayor riesgo de diferentes estirpes tumorales, principalmente para las leucemias agudas, y datos menos convincentes para el tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores óseos, linfomas, neuroblastoma y tumores del SNC (AAP, 1998; Fattibene P *et al.*, 1999; Doll R y Wakeford R, 1997). En la tabla siguiente figura el RR de diferentes tipos de cáncer en niños tras

irradiación en el periodo intrauterino, según datos del Oxford Survey of Childhood Cancers (Doll R y Wakeford R, 1997). Hemos excluido a los linfomas y tumores óseos, cuya frecuencia en el periodo neonatal es muy escasa o anecdótica.

**Tabla 7. Riesgo relativo de diferentes tipos de cáncer en niños tras irradiación en el periodo intrauterino.**

Tipo de cáncer	nº de muertes		RR	IC 95%
	Total	Asociada con irradiación en útero		
Leucemia linfoide	2007	290	1.54	(1.34, 1.78)
Leucemia mieloide	866	120	1.47	(1.20, 1.81)
Tumor de Wilms	590	87	1.59	(1.25, 2.01)
Tumores del SNC	1332	179	1.42	(1.20, 1.69)
Neuroblastomas	720	99	1.46	(1.17, 1.83)
Todas las leucemias	4052	569	1.49	(1.33, 1.67)
Todos los tumores sólidos	4461	612	1.45	(1.30, 1.62)
Todos los cánceres	8513	1181	1.47	(1.34, 1.62)

RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza

(Adaptado de Doll R y Wakeford R, 1997),

### **5.2.2. RADIACIÓN NO IONIZANTE. RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS DE BAJA FRECUENCIA**

Existe un elevado número de estudios con resultados contradictorios. Los estudios hacen referencia a su relación con exposición postnatal, vía etiopatogénica no originaria de tumores durante el periodo neonatal, encontrando algunos de ellos un incremento de leucemias agudas, linfomas y tumores de SNC en niños expuestos a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia, principalmente en relación a instalaciones eléctricas y líneas de transmisión (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998a; Wertheimer N y Leeper E, 1979; Feychting M y Ahlbom A, 1993; Olsen JH *et al.*, 1993; Verkasalo PK *et al.*, 1993), aunque en otros no se encuentra esta evidencia (UK Childhood Cancer Study Investigators, 1999).

A nivel de exposición transplacentaria, los estudios existentes hacen referencia a la exposición ocupacional materna, encontrando un incremento en el riesgo para leucemia, con OR de 7.0 (IC 95% 1.59-30.79) en un estudio realizado en nuestro país en madres que trabajan con máquina de coser en el domicilio para la industria textil (Infante-Rivard C, 1995)

y de 2.5 (IC 95% 1.2-5.0) en Canadá (Infante-Rivard C y Deadman JE, 2003). En ambos se incluyen casos de leucemias neonatales.

### **5.2.3. INFECCIONES**

Existen datos discordantes de la asociación entre infección materna gestacional y el riesgo de leucemia aguda infantil en los hijos expuestos intraútero, encontrándose como agentes implicados el virus influenza, herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus) y rubéola. También se ha publicado que infecciones víricas del tracto urogenital por herpes simple y papilomavirus se asocian a un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms en los hijos (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

### **5.2.4. FÁRMACOS / MEDICACIONES / DROGAS**

Múltiples medicaciones y drogas durante la gestación se han relacionado con el desarrollo de tumores en la descendencia, desde el periodo neonatal al adulto. El único considerado como agente cancerígeno seguro lo constituye el dietilestilbestrol (Anderson LM *et al.*, 2000), mostrando los restantes una evidencia menor. Aunque en cada estirpe tumoral citaremos los fármacos o drogas relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollarlos, queremos mencionar aquí el estudio de Daniel Satgé y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998), único estudio publicado, según nuestras indagaciones, que hace referencia exclusivamente al periodo neonatal, para todos los fármacos o medicaciones y para las diversas variedades histológicas tumorales, y que veremos detalladamente en cada uno de los diferentes apartados.

### **5.2.5. DIETA** (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001a)

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta durante el embarazo puede modificar el riesgo de cáncer pediátrico, incrementándolo (consumo elevado de grasas animales, carne cruda, ahumados, asados a la brasa, alcohol y escaso o nulo aporte de vegetales), o reduciéndolo (ingesta alta de cereales, legumbres, verduras, frutas y suplementos antioxidantes). No obstante, se desconoce en qué proporción de cánceres pediátricos intervienen directa o indirectamente los factores dietéticos, por diferentes motivos, entre los que destacan: a) la rareza relativa de los tumores pediátricos; y b) los factores dietéticos, como otros agentes cancerígenos, necesitan largos periodos de latencia, generalmente de varias décadas, para desarrollar las neoplasias asociadas. Así pues, la exposición limitada de la época pediátrica no proporciona suficientes oportunidades para la carcinogénesis dietética. Las intervenciones dietéticas pediátricas son fundamentales para

prevenir los cánceres en épocas posteriores de la vida e indirectamente reducir el riesgo en sus descendientes por la posible influencia de la dieta materna gestacional. En los diferentes apartados se comentará más detalladamente.

La relación de la dieta materna durante el embarazo con el riesgo de cánceres pediátricos ha sido analizada en escasos estudios, sugiriéndose la acción de componentes nitrosados/nitrosos, especialmente en carnes: inicialmente, un trabajo encontró un mayor riesgo de desarrollar tumores del SNC en la infancia con la ingesta materna gestacional de tocino, jamón, salchichón, perritos calientes, salami y otros embutidos; otros investigadores han encontrado una asociación entre la ingesta elevada de carnes curadas y ahumadas y un mayor riesgo de desarrollar gliomas astrocíticos, astrocitoma y leucemias agudas; en otro estudio no se evidenció relación directa entre el desarrollo de tumor neuroectodérmico primitivo del SNC y el consumo de carnes curadas, pero sí se objetivó un menor riesgo asociado a la ingesta elevada de vegetales y frutas. La alimentación con alto contenido en frutas, verduras, cereales y legumbres, así como la administración de suplementos de vitamina A, C, E, y ácido fólico, se asocian a un riesgo menor de desarrollar tumores de SNC y retinoblastoma.

En nuestra casuística, el factor dietético, aunque se registraba en la encuesta y se preguntaba a los padres, no ha sido bien definido, no realizándose una encuesta dietética pre o transplacentaria minuciosa. Por ello, en el apartado de resultados no queda reflejado de forma exhaustiva.

#### **5.2.6. TABACO** (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2004)

A pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (maternal / paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no-hodgkinianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2004). Más detalladamente y en relación a las variedades tumorales del periodo neonatal, podemos realizar los siguientes comentarios:

*Cánceres en general.* Considerando el total de cánceres pediátricos, independientemente de sus tipos y variedades histológicas, un meta-análisis basado en 11 estudios (cuatro de cohortes y siete de casos-contróles) ha evidenciado un RR de 1.11 (IC 95% de 1.00-1.23), entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de cáncer pediátrico en sus hijos (Boffetta P *et al.*, 1999). En otro estudio sobre la asociación de cáncer pediátrico y tabaquismo

paterno se evidenció un RR de 1.5 (IC 95% de 1.0-2.3) (Ji BT *et al.*, 1997), aunque en otros no se ha encontrado esta relación (Schüz J *et al.*, 1999).

*Leucemias agudas.* La mayoría de los estudios en los que se ha considerado la asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de leucemias agudas en los hijos, no han evidenciado resultados consistentes. Considerando el tabaquismo paterno prenatal y el riesgo de desarrollar leucemias agudas infantiles en tres trabajos se encuentra una asociación consistente, con resultados estadísticamente significativos: RR de 3.8 (IC 95% de 1.3-12.3) (Ji BT *et al.*, 1997), RR de 1.6 (IC 95% de 1.0-2.4) (Shu XO *et al.*, 1996) y RR de 1.4 (IC 95% de 0.6-3.1) (John EM *et al.*, 1991).

*Tumores del SNC.* No se ha encontrado una relación consistente entre el tabaquismo materno prenatal y paterno y el mayor riesgo de tumores del SNC en su descendencia (Norman MA *et al.*, 1996; Linet MS *et al.*, 1996; Filippini G *et al.*, 1994).

*Neuroblastomas.* Los trabajos publicados sobre la relación entre tabaquismo parental y riesgo de neuroblastoma son escasos, encontrándose resultados dispares (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2004; Yang Q *et al.*, 2000).

*Sarcomas de partes blandas.* No se ha identificado ninguna asociación positiva entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de sarcoma de partes blandas en los hijos. Un estudio sí encontró una asociación convincente entre tabaquismo paterno prenatal y un mayor riesgo de sarcomas de partes blandas en los descendientes, con RR de 3.9 (IC 95% de 1.5-9.6) (Grufferman S *et al.*, 1992), aunque otros estudios no han ratificado estos hallazgos (Magnani C *et al.*, 1989).

*Tumor de Wilms.* De un total de siete trabajos publicados sobre la relación entre tabaquismo parental (materno / paterno) y el riesgo de tumor de Wilms, se han obtenido resultados variables (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2004).

#### **5.2.7. ALCOHOL**

Existen datos contradictorios. En un estudio que recogía casos de leucemias en menores de 18 meses, de los cuales, el 30% eran menores de siete meses, incluyendo casos neonatales, sí se encontró una relación entre el consumo de alcohol durante la gestación y el desarrollo de leucemias, principalmente mieloides en la infancia [OR 2.64 (IC 95% 1.36-

5.06)], pero no con el consumo paterno (Shu XO *et al.*, 1996; van Duijn CM *et al.*, 1994), aunque otros trabajos no encontraban estos hallazgos, ni para la leucemia (Schüz J *et al.*, 1999; Infante-Rivart C *et al.*, 2002), ni para otros tumores de la infancia, incluidos los del periodo neonatal (linfoma, tumores del SNC, neuroblastoma, nefroblastoma, óseos y sarcomas de partes blandas) (Schüz J *et al.*, 1999; Schüz J *et al.*, 2001; Yang Q *et al.*, 2000).

### **5.2.8. EXPOSICIÓN OCUPACIONAL PARENTAL**

Numerosos estudios han investigado la asociación entre ocupación parental y el riesgo de cáncer en los hijos. La mayoría son estudios de casos-controles y recogen un RR de más de 1.000 combinaciones específicas entre ocupaciones / cáncer, aunque diversas limitaciones metodológicas dificultan la correcta interpretación y la validez científica de los resultados, destacando entre las más importantes las siguientes: inclusiones de amplias categorías de empleos; exposiciones indirectas obtenidas de estudios sobre higiene laboral e industrial; variabilidad de la exposición a un mismo agente entre las mismas profesiones; obtención de datos a través de registros matrimoniales, partidas de nacimientos y de defunciones; ausencia de datos respecto a la exposición durante el periodo gestacional; falta de cuantificación temporal y total del tóxico analizado; y la identificación de los restantes factores de riesgo que hipotéticamente pueden influir en los resultados. Aunque estas limitaciones han generado hallazgos discrepantes, comentaremos aquellas ocupaciones que sugieren una relación más convincente y consistente (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

La mayoría de los estudios hacen referencia a leucemias / linfomas y tumores del SNC, siendo poco frecuentes los relacionados con otras variedades tumorales, como tumor de Wilms, tumores óseos y retinoblastoma. Se estudian más las ocupaciones laborales de los padres que las de las madres; así, en un trabajo publicado en 1998 que recoge los datos de 48 estudios epidemiológicos en referencia a exposición ocupacional parental, 46 de los 48 estudian la exposición paterna y solo la mitad la materna (Colt JS y Blair A, 1998). Motivo de ello puede ser, en primer lugar, y como ya se ha hecho referencia en el apartado 4 de esta introducción, el hecho de que en el hombre el periodo de posible exposición de sus células germinales a los diferentes agentes cancerígenos es mayor que en la mujer (página 14), y en segundo lugar por la incorporación más tardía de la mujer al mundo laboral.

A pesar de las limitaciones que presentan la mayoría de los estudios, existe una probada relación entre ciertas exposiciones parentales y un riesgo incrementado de cáncer en sus hijos, siendo estas asociaciones biológicamente plausibles por los hallazgos en investigaciones experimentales y estudios epidemiológicos de cáncer en adultos. La



evidencia más consistente es para la leucemia infantil con la exposición paterna de pesticidas (Gouveia-Vigeant T y Tickner J, 2003), solventes, pinturas y empleados relacionados con los vehículos a motor, y para los cánceres del SNC con la exposición a pesticidas y pinturas (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998). No obstante, algunos estudios no encuentran estas asociaciones tan evidentes; así, en un estudio reciente de cohortes sobre exposición ocupacional paterna, sí se encuentra un incremento en el riesgo de cáncer del SNC en la descendencia con exposición paterna a pesticidas y pinturas, y de leucemias en relación a la industria de la madera, pero no en relación a pesticidas o pinturas, encontrada en otros estudios (Feychting M *et al.*, 2001). A continuación comentaremos más detenidamente algunas de estas exposiciones.

*Cáncer del SNC.* La evidencia más consistente, como ya hemos comentado, es en relación con pesticidas y pinturas (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998; Feychting M *et al.*, 2001), siendo el resto de exposiciones más variables. Diferenciando la exposición paterna de la materna, podemos realizar los siguientes comentarios:

a) Exposición paterna. Las asociaciones más relevantes incluyen las exposiciones a: 1) Pesticidas, pinturas, tintes y colorantes que han sido implicados en la mayoría de los estudios y con un RR significativo, y además, los tumores cerebrales en adultos se han relacionado con exposición a diferentes solventes. 2) Campos electromagnéticos (electricistas, reparadores eléctricos, industria electrónica y sus derivados) en las que, a pesar del elevado número de estudios positivos entre ellos y radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia, la plausibilidad biológica es incierta y los hallazgos son inconsistentes, siendo posible que estos hallazgos positivos indiquen exposición de otros agentes; así, en electricistas industriales puede existir también exposición a varios agentes químicos como solventes, humos de soldadura, resinas fenólicas, bifenilos policlorinados y metales (berilio, níquel, cinc, platino). 3) Hidrocarburos, metales y empleados relacionados con los vehículos a motor, en los que los resultados son dispares y contradictorios. 4) Industria papelera, química, petrolera y radiación ionizante en las que no muestra una relación consistente.

b) Exposición materna. No se ha relacionado de manera consistente con ningún agente concreto aunque existen hallazgos de estudios individuales en relación a la industria química y textil, cuidadoras de niños y empleadas en guardería y trabajos de enfermería.

*Leucemia y linfoma.* La evidencia más consistente, como ya hemos comentado es en relación con pesticidas, solventes, pinturas y empleados relacionados con vehículos a motor (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998) e industria de la madera (Feychting M *et al.*, 2001). Diferenciando la exposición paterna de la materna, podemos realizar los siguientes comentarios:

a) Exposición paterna: las asociaciones más relevantes incluyen las exposiciones a: 1) Solventes, siendo significativa tanto con los solventes en general como con los específicos, como los clorinados, benceno, tetracloruro de carbono y tricloroetileno. La asociación entre leucemia infantil y solventes muestra un extraordinario interés porque el benceno es considerado un factor de riesgo seguro de leucemia en adultos y además, muchos otros solventes son sospechosos de ser leucemógenos, siendo estos hallazgos consistentes y coincidentes con estudios experimentales. La exposición de los niños de forma postnatal a los solventes se realiza mediante el aire exhalado de sus padres o impregnado en sus ropas. 2) La exposición a pinturas y colorantes puede estar en asociación con solventes, existiendo una estrecha relación en varios estudios. 3) Más de doce estudios sobre empleos relacionados con vehículos a motor muestran un riesgo elevado y en seis de ellos fue significativo. Los conductores de camión, mecánicos y trabajadores en estaciones de gas son los más relacionados, sugiriéndose en algunos estudios que la relación es debida al benceno y otros componentes de los motores de escape. 4) Radiación ionizante: aunque existe una fuerte evidencia entre exposición a radiaciones ionizantes y leucemia infantil, no lo es tanto la de la exposición paterna, y actualmente se cree que los primeros hallazgos fueron fruto de la casualidad; así, estudios recientes no han encontrado un aumento de leucemias en hijos de sobrevivientes de la bomba atómica. 5) Tampoco se ha encontrado una relación firme con la exposición a hidrocarburos.

b) La exposición materna, a diferencia de lo que sucede con los cánceres del SNC, sí ha sido estudiada intensamente, incluyendo al personal de servicios (tiendas de belleza, hostelería, lavandería, empleadas del hogar, limpiadoras de cristales y peluqueras), textiles y metales. Los principales estudios que relacionan los trabajos maternos de empleo de servicios o textiles y leucemias en sus hijos son variados y la exposición específica se desconoce. El personal de servicios es heterogéneo; así, en la industria textil se puede exponer a múltiples sustancias como polvo o fibras orgánicas, tintes, aceite, grasas y campos electromagnéticos, necesitando los hallazgos más comprobaciones.

*Cánceres urinarios* (tumor de Wilms) (Colt JS y Blair A, 1998). Existen escasos estudios de exposición paterna, encontrándose en uno de ellos una relación con exposición a hidrocarburos, agente que sí muestra relación con cáncer renal en adultos. También se ha relacionado con el plomo en algunos estudios aunque en otros no, y existen resultados dispares en relación con ocupaciones de la industria maderera, hierro y metales y suministros eléctricos. Solo dos trabajos han relacionado la exposición materna y ha sido en relación con la exposición a aminas aromáticas, ocupaciones en la educación, salud y bienestar, departamentos de salud y dentistas.

En las tablas que a continuación se exponen quedan reflejadas las profesiones con mayor riesgo de exposición a hidrocarburos y metales, así como otras ocupaciones de riesgo (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

**Tabla 9. Ocupaciones relacionadas con la exposición a hidrocarburos.**

- 
1. Empleados de gasolineras
  2. Mecánicos de vehículos a motor
  3. Conductores de máquinas
  4. Mineros
  5. Pintores
  6. Limpiadores
  7. Tintoreros
  8. Taladores
  9. Empleados de estaciones de gas
  10. Técnicos en mantenimiento de aviones
  11. Soldadores
  12. Empleados de lavanderías
  13. Manipuladores de solventes clorinados, metilcetonas, benceno
  14. Manipuladores de aceites Industriales
  15. Trabajadores en extracción y refinería de petróleo, carbones, brea, creosote y alquitrán
- 

(Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

**Tabla 10. Ocupaciones relacionadas con la exposición a metales.**

---

1. Conductores
  2. Mecánicos de vehículos a motor
  3. Empleados en gasolineras
  4. Soldadores
  5. Metalúrgicos
  6. Trabajadores de manufacturías de hierro
  7. Maquinistas
  8. Forjadores
- 

(Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

**Tabla 11. Otras ocupaciones de riesgo.**

---

1. Radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia:
    - Electricistas
    - Trabajadores electrónicos
    - Instaladores de líneas de alta tensión
    - Trabajadores de centrales térmicas y eléctricas
    - Reparadores de electrodomésticos
  2. Explotaciones agrícolas a gran escala
  3. Exposición ocupacional a pesticidas
  4. Industria del papel y pasta de celulosa
  5. Sanitarios
  6. Exposiciones al polvo de la madera
- 

(Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b).

## **6. MECANISMOS GENERALES DE ONCOGÉNESIS (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998b)**

A continuación describiremos los principales mecanismos generales del proceso de la oncogénesis, que consiste en la transformación de una célula normal en neoplásica. Conviene recordar que su conocimiento, especialmente a nivel molecular, aún es incompleto y de su enorme complejidad solo resaltamos datos muy esquemáticos, básicos y generales.

El cáncer, similarmente a todos los procesos fisiológicos y patológicos que se desarrollan en los seres vivos, es el resultado final de la interacción de dos clases de factores, el genético (endógeno) y el ambiental (exógeno) (Saracci R, 1991; Bishop JM, 1991). Secuencialmente dividiremos el proceso de la oncogénesis en dos fases de actuación: a) genético-molecular, compuesta por los protooncogenes, oncogenes y genes supresores tumorales, que condicionan la aparición del genotipo maligno; y b) inmunológica, en la que el sistema de vigilancia inmunológica reconocerá el fenómeno maligno e intentará contrarrestarlo.

### **6.1. FASE GENÉTICO-MOLECULAR**

#### **6.1.1. PROTOONCOGENES Y ONCOGENES (Pitot HC, 1993; Glover DM y Hames BD, 1995; Demczuk S, 1991; Budillon A, 1995)**

Las células del organismo pluricelular nacen, crecen, se diferencian y se intercomunican con las restantes de una forma coordinada, todo ello dirigido por la expresión programada de diferentes genes. Se han identificado más de un centenar de genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular. Estos genes, presentes en todas las células, se denominan genéricamente protooncogenes. La transformación maligna se desarrolla como consecuencia de la expresión de los oncogenes, que pueden tener un doble origen: a) endógeno, por la mutación de los protooncogenes, secundaria habitualmente a la acción de los agentes carcinógenos, químicos y físicos; y b) exógeno, por la integración del material genético vírico (virus oncógenos) en el genoma celular. Los oncogenes no existen en una célula normal y al proceso genético por el que un protooncogen se transforma en un oncogen se denomina activación oncogénica. Aunque todos los protooncogenes son potencialmente oncogenes, sólo alrededor del 60% de ellos se han identificado en las diversas neoplasias humanas. Los oncogenes son clasificados y designados en base a las funciones de sus productos proteicos.

### **6.1.2. FUNCIONES Y PRODUCTOS DE LOS PROTOONCOGENES Y ONCOGENES**

(Glover DM y Hames BD, 1995; Demczuk S, 1991; Diamandis EP, 1992)

Los protooncogenes, a través del RNA mensajero, dan lugar a la síntesis, en los ribosomas, de polipéptidos que intervienen en los mecanismos de división y diferenciación celular. Los polipéptidos de los protooncogenes son componentes integrantes de la red de señales celulares que actúan en múltiples niveles: en la membrana celular son fijadores, receptores y transductores de señal de los factores de crecimiento celular; en el citoplasma actúan como transmisores de doble dirección entre el núcleo y la membrana celular; y en el núcleo actúan modulando la transcripción genética. También generan productos proteicos extracelulares, denominados citoquinas y hormonas, interviniendo de forma activa en el metabolismo de todas las células del organismo. Los oncogenes producen las mismas sustancias e intervienen en las mismas funciones, pero de forma aberrante, ocasionando diferentes efectos entre los que destacan los siguientes: alteraciones en el crecimiento y diferenciación de la propia célula maligna y en menor grado en las restantes del mismo origen y similitud morfológica y funcional; aparición de proteínas extrañas o alteradas en la membrana celular, ocasionando el denominado fenotipo maligno; liberación al torrente circulatorio de sustancias anómalas, que son utilizadas como marcadores tumorales; alteraciones metabólicas locales, regionales y generales, que en las fases iniciales producen la invasión de los tejidos vecinos, la angiogénesis tumoral y la siembra metastásica, y en las fases avanzadas contribuyen a la caquexia tumoral; y pérdida de la inhibición del crecimiento / movimiento al contacto intercelular.

### **6.1.3. GENES SUPRESORES TUMORALES** (Budillon A, 1995; Diamandis EP, 1992; Skuse GR y Wdlow, 1995; Weicberg RA, 1994; Marshall CS, 1991)

En las células hay genes que actúan como reguladores negativos del crecimiento celular denominándose genes supresores tumorales, antioncogenes u oncogenes recesivos. Su pérdida o inactivación deja libre a la célula de las señales negativas sobre el crecimiento, favoreciendo la transformación maligna. Existe, por lo tanto, una distinción importante entre el proceso de activación de los oncogenes y de los genes supresores tumorales. Todas las células tienen dos genes (alelos) de la misma clase. Los oncogenes son considerados dominantes ya que pueden transformar a la célula a pesar de la expresión simultánea del otro alelo normal. El gen supresor tumoral es considerado recesivo, ya que la pérdida o inactivación de un alelo no conduce, al menos teóricamente, a ningún cambio en la función celular. El otro alelo produce el efecto fisiológico que regula negativamente el crecimiento

celular. En 1971, A G Knudson propuso la hipótesis de la doble mutación para explicar los casos de retinoblastoma hereditario o adquirido, haciéndola extensible a los restantes tumores. Esta hipótesis considera que el cáncer está originado por dos mutaciones sucesivas, ocurriendo la primera en las células germinales en los casos hereditarios, mientras que en los adquiridos las dos mutaciones se producen postnatalmente, afectando a las células somáticas. Esta hipótesis es válida en los cánceres con implicación de los genes supresores tumorales, ya que para su anulación es necesaria la doble mutación que afecta a los dos alelos genéticos.

## **6.2. FASE INMUNOLÓGICA**

### **6.2.1. INMUNOLOGÍA TUMORAL (Shu S *et al.*, 1997; Bast Jr RC *et al.*, 1997)**

Como hemos comentado anteriormente, los oncogenes producen alteración de la síntesis proteica que originará la aparición de dos grupos de antígenos tumorales: antígenos específicos del tumor, que a su vez pueden ser nuevos, selectivos o específicos de cada tumor o producidos por la modificación parcial de antígenos preexistente, y antígenos asociados al tumor que no están presentes (o solo a concentraciones mínimas) en los tejidos normales bien diferenciados, pero han existido fisiológicamente durante el desarrollo embrionario, y por ello son también denominados antígenos oncofetales (alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario). El sistema inmune de vigilancia, de la misma forma que detecta antígenos exógenos (bacterias, virus, etc.), es capaz de identificar y destruir las células neoplásicas recién formadas. Así pues, si el primer paso en la defensa anticancerosa del organismo lo constituyen los genes supresores tumorales, la respuesta inmune va a constituir la segunda barrera defensiva.

### **6.2.2. RESPUESTA INMUNE ANTITUMORAL (Bast Jr RC *et al.*, 1997; Tomatis L, 1988)**

Los antígenos tumorales, fundamentalmente los específicos, inducen dos tipos de respuesta inmune, la humoral y la celular, siendo esta última la clave en la destrucción final de las células neoplásicas, especialmente a través de los linfocitos T citotóxicos.

La respuesta inmune antitumoral se desarrolla de la siguiente forma: los antígenos tumorales secretados o presentados en la membrana de la célula neoplásica son captados por las células presentadoras de antígenos del sistema fagocitario (macrófagos, células dendríticas, histiocitos, monocitos, etc.) y fragmentados a péptidos simples que son ligados

a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y colocados en la superficie de sus membranas celulares. Los linfocitos T poseen receptores que reconocen a los péptidos y tras su unión se activan y movilizan a la población de linfocitos T citotóxicos, CD8+, o asesinos (natural killer). También la población de linfocitos T auxiliares (helper), CD4+, segregan linfoquinas que estimulan a los linfocitos B. Estos últimos, responsables de la respuesta humoral, sintetizan los anticuerpos específicos antitumorales. Hay una subpoblación de linfocitos B que poseen receptores antigénicos en su membrana y son capaces de reconocer antígenos tumorales directamente sin necesidad de la mediación del sistema fagocitario mononuclear. La interacción de estas células activa el sistema de complemento, incrementándose la citotoxicidad celular antitumoral.

## **7. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEONATALES**

La inmadurez anatómica, y especialmente la fisiología propia del neonato, condicionan que el tratamiento multidisciplinario, que habitualmente se aplica en las enfermedades neoplásicas, deba ser modificado sustancialmente en los tumores neonatales para evitar toxicidades y secuelas, máxime teniendo en cuenta las posibilidades reales de supervivencia a largo plazo y curación que se deben de obtener si se tratan en centros especializados y experimentados (Weitzman S y Grant R, 1997).

El tratamiento más utilizado es la cirugía (Gale GB *et al.*, 1982; Lorimier AA y Harrison MR, 1981; Aigrain Y y Philippe-Chomette P, 2001), que requiere una preparación preoperatoria y unos cuidados postoperatorios meticulosos de acuerdo con la edad del paciente, estando sus limitaciones condicionadas por la localización anatómica de las tumoraciones, que en algunas ocasiones afectan órganos vitales.

Le sigue en frecuencia, aunque muy distanciada, la quimioterapia (Gale GB *et al.*, 1982; Siegel SE y Moran RG, 1981; Zucker JM, 2001) y el pediatra debe conocer las limitaciones de la fisiología del recién nacido para elegir las dosis y vía de administración de las diversas drogas quimioterápicas de forma adecuada. La absorción, biotransformación y excreción de estos fármacos, son diferentes a las de otras edades; así, la disminución del pH gástrico prolonga el vaciado gástrico, y los constantes cambios en las resistencias vasculares mesentéricas y periféricas hacen variable el flujo sanguíneo, modificando la absorción y distribución de drogas, ya sea por vía oral o intravenosa; la inmadurez hepática y renal altera la tasa de eliminación de los diversos agentes quimioterápicos (metrotexate, cisplatino y ciclofosfamida; vincristina y actinomicina D respectivamente); y las proteínas plasmáticas,



especialmente la albúmina, que normalmente transportan y modulan la toxicidad de las drogas quimioterápicas (metrotexate, mercaptopurina, prednisona etc.), suelen estar saturadas por la mayor afinidad y exceso de bilirrubina y ácidos grasos libres, alterándose la distribución y aumentando la toxicidad de diversos antineoplásicos; el relativo aumento del volumen extracelular y los excesos de grasa en el recién nacido producen un aumento de la biodisponibilidad de muchos agentes quimioterápicos. Para mantener la efectividad y minimizar la toxicidad, algunos autores y centros médicos especializados utilizan la mitad de la dosis habitualmente recomendadas en pediatría y la calculan en vez de por superficie corporal, por Kg de peso.

La radioterapia (Gale GB *et al.*, 1982; Littman P y D'Angio GJ, 1981) normalmente se omite, ya que lesiona gravemente los tejidos normales, ocasionando graves problemas a corto plazo, así como secuelas por deformidad intensas, y sin olvidar el mayor poder oncogénico.

## **8. PRONÓSTICO**

Por todo lo comentado, en el periodo neonatal la incidencia de un tumor no es sinónimo de mortalidad, ya que además de los casos que responden satisfactoriamente a la cirugía y quimioterapia, otros maduran (citodiferenciación) o regresan espontáneamente (regresión espontánea). Cuando analizan la mortalidad tumoral durante el periodo neonatal, Bader y Miller (Bader JL y Miller RW, 1979) objetivan que la leucemia es la neoplasia que más frecuentemente origina la muerte, seguida del neuroblastoma, tumor cerebral, tumor renal y sarcoma, aunque por incidencia es el neuroblastoma, seguido por los tumores del SNC y leucemias los más frecuentes. La mortalidad de la leucemia es 1/5 de la incidencia y la del neuroblastoma 1/10. Globalmente, la tasa de mortalidad de las neoplasias neonatales, según el Third United States Cancer Survey, (Isaacs H Jr, 1997) es 1/5 de la incidencia, lo cual probablemente refleja el buen pronóstico de neoplasias malignas del recién nacido. La tasa de supervivencia ha mejorado con el tiempo; en el Danish Cancer Registry constituye el 25 % (Borch K *et al.*, 1992), resultados similares a los recogidos en otros estudios (Gale GB *et al.*, 1982; Isaacs H Jr, 1987; Campbell AN *et al.*, 1987; Davis CF *et al.*, 1988). Individuos con neuroblastomas registran la supervivencia más alta, pero casi todos los tumores cerebrales y leucemias fallecen. El Children's Hospital de Birmingham con una supervivencia global del 55% (Parkes SE *et al.*, 1994) y el St Jude Children's Hospital del 68% a los 11 años, constituyen las dos instituciones médicas con mayor supervivencia descrita. En este último hospital destacamos que tan sólo 4 de 28 tumores sólidos

fallecieron en contraposición a un único superviviente de seis leucemias (afecto de síndrome de Down) (Crom DB *et al.*, 1989). En la tabla 1 de la página 6, se recogen los datos de mortalidad anual publicados en un reciente estudio (Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

***MATERIALES Y MÉTODOS.  
OBJETIVOS***



Todos los aspectos que hemos comentado en la introducción apenas han sido tratados en la bibliografía médica de nuestro país. Pensamos, que las peculiaridades culturales, socioeconómicas, geográficas y ambientales de cada comunidad, pueden condicionar modificaciones en los agentes etiopatogénicos implicados en estas tumoraciones. Además, la positividad o negatividad de muchos de los factores hipotéticamente implicados, si no son conocidos por los médicos y preguntados a los padres, no se reflejan habitualmente en las historias clínicas neonatológicas ni oncológicas. Por lo tanto una investigación dirigida a obtener estos factores puede ser de utilidad para conocer mejor estas patologías y programar actuaciones preventivas eficaces.

Así mismo, consideramos de suma importancia conocer la frecuencia y las características clínicas de los tumores neonatales en nuestro medio, describir el estado actual de supervivencia y morbilidad tras la aplicación de tratamientos condicionados por las características fisiológicas propias del neonato, y realizar una comparación de los datos obtenidos con los descritos por otros autores.

## 1. OBJETIVOS

Con el fin de profundizar en todos estos aspectos, hemos planteado los siguientes objetivos en este trabajo:

**PRIMERO.-** Descripción de las características clínicas, terapéuticas y evolutivas de estos tumores, como entidad propia en comparación con la época post-neonatal.

**SEGUNDO.-** Comparación de los datos obtenidos en nuestra comunidad con los descritos en la década anterior a la del estudio.

**TERCERO.-** Revisión bibliográfica sistemática de los factores de riesgo relacionados con los tumores neonatales y resto de cánceres pediátricos, obtenida del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase.

**CUARTO.-** Descripción de los factores de riesgo presentes en la población seleccionada.

El trabajo que presentamos pretende, además de los objetivos que acabamos de enumerar, concienciar a todo el colectivo pediátrico de su importante implicación en una

patología infrecuente, pero de un enorme impacto personal, familiar y social. Así mismo, el conocimiento y obtención de los factores de riesgo implicados en la etiopatogenia de los tumores neonatales, plantean la necesidad de documentar la historia medioambiental en los cánceres pediátricos. Estos factores de riesgo constituyen uno de los principales objetivos de las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica (Ortega García JA *et al.*, 2004).

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO**

Estudio de todos los tumores cuya sintomatología se inició en el periodo neonatal y fueron atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica y Neonatología del Hospital Infantil La Fe de Valencia, desde enero de 1990 a diciembre de 1999. Descripción de los factores etiopatogénicos, patrones biológicos en cuanto a clínica, tipo, localización y extensión, así como tratamiento aplicado, características evolutivas y estado actual de supervivencia y morbilidad (secuelas), siempre desde la perspectiva que les confiere la edad de aparición. Comparación de los datos obtenidos con los descritos en la década anterior. Para ello, se realizó un estudio retrospectivo a partir de las historias clínicas y se concertaron entrevistas con los pacientes y sus familiares; así mismo, se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 25 años obtenida del Medline, Cancerlit, Index Citation Science y Embase, seleccionando los más importantes y entre sus referencias, los más relevantes publicados previamente a la búsqueda.

### **2.2. TIPO DE ESTUDIO SELECCIONADO**

Estudio transversal descriptivo, tipo serie de casos clínicos.

#### **2.2.1. JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN**

Constituye la forma más habitual de mantener una vigilancia de fenómenos clínicos poco frecuentes, siendo una fuente de ideas sobre la frecuencia, el riesgo o el pronóstico de una enfermedad. Como en los otros estudios descriptivos, las observaciones realizadas en un grupo de pacientes, o incluso en un solo caso, pueden conducir a la formulación de hipótesis etiológicas. En ocasiones, la observación seminal que describe una relación entre la enfermedad y la exposición no proviene de investigaciones epidemiológicas, sino de clínicos preceptivos. Así fue, cómo Herbst y Scully describieron por primera vez la asociación entre

el tratamiento materno durante el embarazo con dietilestilbestrol, y el aumento de riesgo subsiguiente de adenocarcinoma vaginal de células claras en seis adolescentes y adultas del sexo femenino, de 14 a 21 años (DeBaun MR y Gurney JG, 2001).

## **2.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO**

### **2.2.2.1. Criterios de inclusión**

Inicialmente se seleccionaron todos los pacientes con patología tumoral benigna o maligna, menores de tres meses de vida, atendidos en el Hospital Infantil La Fe de Valencia (unidad de Oncología Pediátrica y Neonatología) desde enero de 1990 a diciembre de 1999, y de ellos se escogieron aquellos cuya sintomatología estaba ya presente durante el periodo neonatal. Incluye a los nacidos en nuestra maternidad, así como a los remitidos desde otros centros hospitalarios, tanto de la Comunidad Valenciana como de otras comunidades autónomas limítrofes para las que nuestro hospital es centro de referencia.

### **2.2.2.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio las siguientes patologías tumorales:

1. Lesiones hamartomatosas.
2. Hemangiomas planos y cavernosos.
3. Nevus.
4. Lipomas.
5. Fibromas subcutáneos.
6. Linfangiomas.
7. Quistes epidérmicos.

Así como todos aquellos que no cumplían con los criterios descritos en el apartado anterior.

### **2.2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Estudiamos toda la población neonatal que cumplía los criterios anteriormente expuestos.

#### **2.2.4. MÉTODO DE CAPTACIÓN Y/O SELECCIÓN DE SUJETOS**

La captación de sujetos se hizo a partir de la información obtenida del Servicio de Documentación y Archivo de historias clínicas del Hospital Infantil La Fe, realizando una búsqueda según el diagnóstico de tumor y/o de sus diferentes tipos específicos, y recogiendo aquellos pacientes que cumplían los criterios anteriormente expuestos. A partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos, averiguamos la historia clínica materna acudiendo al mismo Servicio del Hospital Maternal.

La información obtenida se completó mediante la realización de entrevistas personales a los padres de los pacientes, previo contacto telefónico y/o por correo. Dicha entrevista se realizó en la Unidad de Oncología Pediátrica o en los domicilios particulares de los sujetos del estudio.

La hoja de recogida de datos figura en el anexo I.

#### **2.2.5. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación de las series de casos, como es este estudio, es la falta de un grupo control y, aunque sean muy útiles para generar hipótesis, no lo son para evaluarlas, siendo la presencia de cualquier factor de riesgo una mera coincidencia. Algunos de los tumores de aparición en el periodo neonatal no se manifiestan clínicamente hasta pasados los tres primeros meses de vida y por ello no quedarían registrados en nuestro estudio. Además, muchos de los factores de riesgo prenatales originan tumores en épocas posteriores.

Otra limitación importante de nuestro estudio la constituye el sesgo de memoria que podía aparecer en la realización de las entrevistas.

#### **2.2.6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES**

Consideramos que constituye un paso imprescindible para avanzar en el conocimiento de esta patología y de sus formas de prevención, y es el inicio de un proceso que brinda la oportunidad de transformar las impresiones en observaciones medibles y que pueden ser interpretadas. Estas observaciones, y las hipótesis que se desprenden de ellas, deberán ser contrastadas en estudios analíticos o experimentales. Por esta razón, una vez formulada la hipótesis se realizará un estudio analítico, generalmente un estudio de casos y controles y



de cohortes, para comparar la historia de los casos con la de un grupo de individuos que no han desarrollado la enfermedad, con el fin de identificar posibles agentes etiológicos, objetivo de futuras investigaciones.

### **2.2.7. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS PREVISTA**

Nuestro estudio es descriptivo, tipo serie de casos clínicos, por lo tanto la estrategia de análisis prevista es meramente descriptiva sin realizar un estudio comparativo posterior mediante análisis de relación simple o multivariante.



## ***RESULTADOS Y DISCUSIÓN***



ACLARACIÓN:

Debido a la gran diversidad de aspectos clínicos y etiopatogénicos de los diferentes y numerosos grupos histológicos, hemos expuesto de manera conjunta los resultados obtenidos y la discusión que ellos generan para “cada grupo tumoral específico” con el objetivo de una mejor lectura y comprensión del texto. De forma global, los aspectos clínicos se exponen en el punto 1.1 del apartado A (páginas 47-54), y los aspectos etiopatogénicos en el apartado C (páginas 305-310).

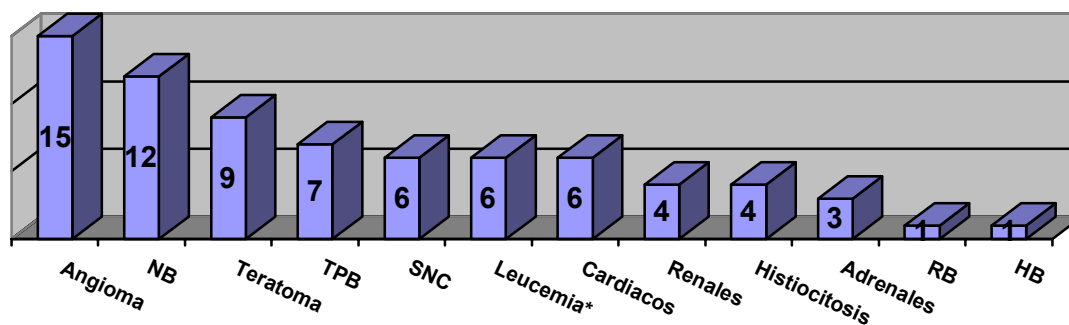


## A) GENERALIDADES

### 1. RESULTADOS

#### 1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Se registran 74 tumores neonatales que cumplían los criterios de inclusión. La distribución de las diferentes variedades tumorales por orden de frecuencia se representan en la figura 4. Los hemangiomas son los tumores neonatales más frecuentes constituyendo el 20.3% del total (15 casos), seguido por los neuroblastomas (16.2%, 12 casos), teratomas (12.2%, 9 casos) y tumores de partes blandas (9.5%, 7 casos). Menos frecuentes son los tumores del SNC, las leucemias - síndromes mieloproliferativos transitorios y los tumores cardíacos, con 6 casos en cada grupo histológico y representando cada uno de ellos el 8.1% del total; le siguen en frecuencia los tumores renales e histiocitosis X con 4 casos en cada grupo y representando el 5.4% cada uno. Variedades tumorales menos frecuentes son los tumores adrenales (4.1%, 3 casos), retinoblastoma (1.3%, un caso) y hepatoblastoma (1.3%, un caso).



**Figura 4. Distribución de los diferentes grupos tumorales.** En la figura se representa el número de casos ordenados por orden de frecuencia. NB: neuroblastoma; TPB: tumores de partes blandas; SNC: sistema nervioso central; RB: retinoblastoma; HB: hepatoblastoma. \* en este grupo se incluyen a las leucemias (4 casos) y los síndromes mieloproliferativos transitorios (2 casos).

Como ya se ha hecho referencia en la introducción, durante la exposición de este trabajo intentaremos obviar el término de "tumor benigno" y "tumor maligno" dado que como ya hemos comentado la variedad histológica no suele corresponderse con el comportamiento

## Resultados y discusión. Generalidades

clínico-biológico. No obstante y como excepción, podemos decir que los hemangiomas constituyen los tumores "benignos" más frecuentes y los neuroblastomas los "malignos".

En la siguiente tabla queda reflejada la distribución de los casos en los diferentes años del estudio y según el grupo histológico.

**Tabla 12. Distribución de los tumores según el año del diagnóstico.**

TUMOR	Casos	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
		Angiomas	15 (20.3%)	2	-	1	2	1	1	1	4
Neuroblastomas	12 (16.2%)	1	-	1	1	2	2	1	1	1	2
Teratomas	9 (12.2%)	1	2	1	1	1	1	1	-	1	-
T. Partes blandas	7 (9.5%)	1	-	1	-	1	-	2	1	1	-
T. S.N.C	6 (8.1%)	-	-	1	1	1	1	-	-	-	2
Leucemias*	6 (8.1%)	1	1	-	-	1	1	1	-	-	1
T. Cardiacos	6 (8.1%)	1	-	-	-	1	-	2	1	1	-
T. Renales	4 (5.4%)	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Histiocitosis X	4 (5.4%)	-	1	-	-	2	-	-	-	1	-
T. Adrenales	3 (4.1%)	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1
Retinoblastoma	1 (1.3%)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepatoblastoma	1 (1.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
TOTAL	74	10	4	5	6	13	6	8	7	8	7

\* en este grupo se incluyen a las leucemias (4 casos) y a los síndromes mieloproliferativos transitorios (2 casos). SNC: sistema nervioso central

De forma gráfica puede objetivarse que el número de casos se distribuye homogéneamente en los últimos cinco años, existiendo un mayor número de casos en 1990, y sobre todo en 1994, en que se registran 13 tumores, que representan el 17.6% del total.



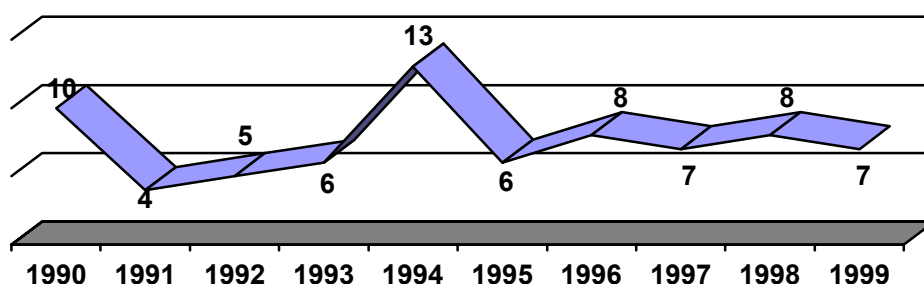


Figura 5. Distribución de los tumores según el año de diagnóstico.

En dependencia de los diferentes grupos tumorales existe un predominio de sexo diferente como queda reflejado en la tabla 13; no obstante en la distribución de nuestros casos puede objetivarse de forma global que el número de casos varones (42 casos) supera al de mujeres (32 casos).

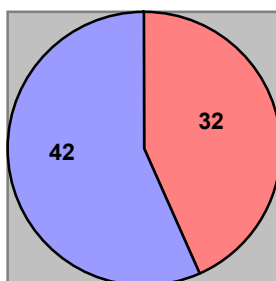


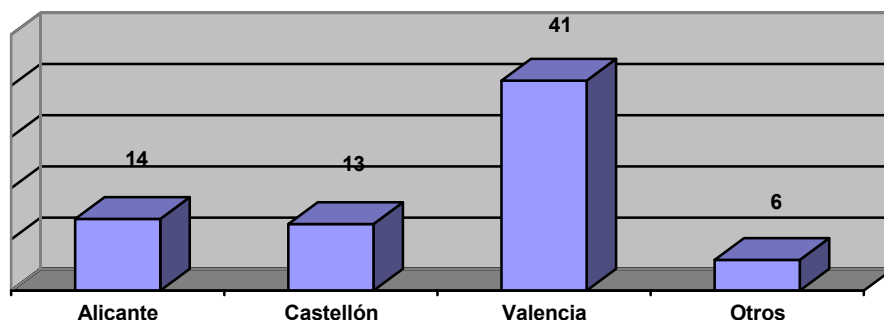
Figura 6. Distribución por sexos de los 74 casos.

Tabla 13. Distribución por sexos de los diferentes grupos tumorales.

	Mujeres	Varones
Angiomas	7	8
Neuroblastomas	4	8
Teratomas	9	0
Tumores de partes blandas	2	5
Tumores del S.N.C	3	3
Leucemias / SMPT	2	4
Tumores cardiacos	2	4
Tumores renales	1	3
Histiocitosis X	0	4
Tumores adrenales	1	2
Retinoblastoma	0	1
Hepatoblastoma	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>42</b>

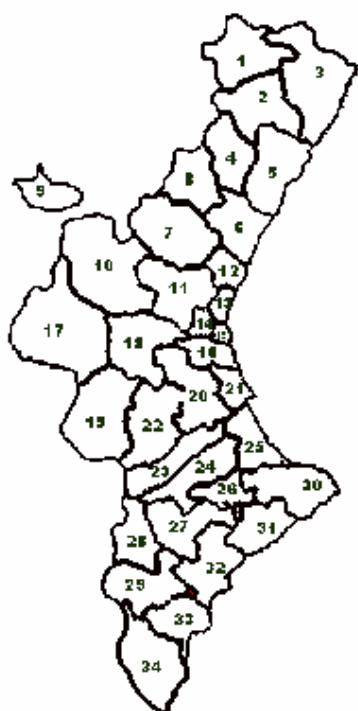
S.N.C: sistema nervioso central; SMPT: síndrome mieloproliferativo transitorio

Todos los pacientes de nuestro estudio eran de raza blanca y de nacionalidad española. Por provincias existía un predominio de casos de la provincia de Valencia en la que se registraron más de la mitad (41 casos), seguida de Alicante y Castellón con 14 y 13 casos respectivamente, y solo 6 casos pertenecían a provincias fuera de la Comunidad Valenciana.



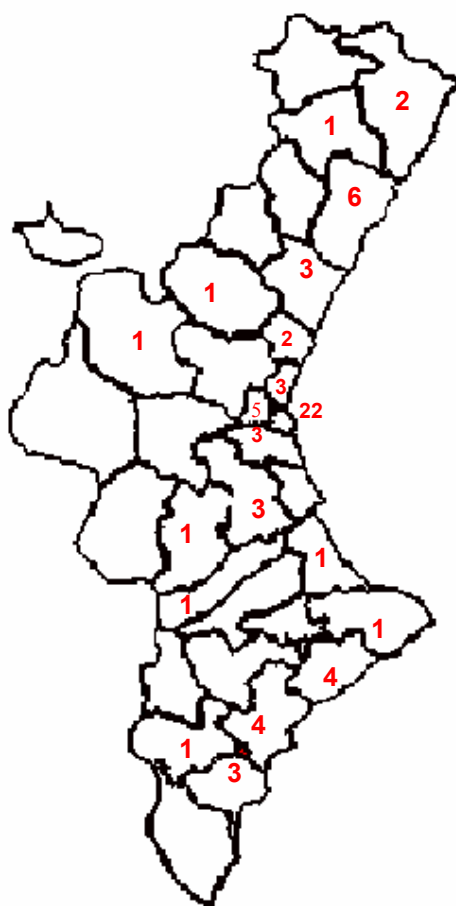
**Figura 7. Distribución por provincias.** En otros se incluyen 3 casos de la provincia de Albacete y un caso de la provincia de Cuenca, Murcia y Canarias.

La distribución comarcal de los 68 casos de la Comunidad Valenciana se refleja en las figuras siguientes. Puede objetivarse que la mayoría de los casos se sitúan en las comarcas de la costa; así, en la provincia de Valencia 33 de los 41 casos se sitúan en las comarcas de València y limítrofes, como son L´Horta Nort, L´Horta Oest y L´Horta Sud; en la provincia de Castellón en La plana Alta y La plana Baixa; y en la provincia de Alicante en las comarcas de La Marina Alta, L´Alacantí y Baix Vinalopo, todas ellas con la mayor densidad poblacional.



**Figura 8. Mapa comarcal de la Comunidad Valenciana.**

- |                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------------|
| 1- Els Ports                 | 18- La Foya de Buñol               |
| 2- L'Alt Maestrat            | 19- La Vall d'Aiora o de Cofrentes |
| 3- El Baix Maestrat          | 20- La Ribera Alta                 |
| 4- L'Alcalaten               | 21- La Ribera Baixa                |
| 5- La Plana Alta             | 22- La Canal de Navarrés           |
| 6- La Plana Baixa            | 23- La Costera                     |
| 7- Alt Palancia              | 24- La Vall de Albaida             |
| 8- Alt Millars               | 25- La Xafor                       |
| 9- El Racó de A demuz        | 26- El Comptat                     |
| 10- Los Serranos             | 27- L'Alcoia                       |
| 11- El Camp del Turia        | 28- Alt Vinalopo                   |
| 12- El Camp de Morvedre      | 29- Vinalopo Mitja                 |
| 13- L'Horta Nort             | 30- La Marina Alta                 |
| 14- L'Horta Oest             | 31- La Marina Baixa                |
| 15- Valencia                 | 32- L'Alacantí                     |
| 16- L'Horta Sud              | 33- Baix Vinalopo                  |
| 17- La Plana Utiel - Requena | 34- Baix Segura – La Vega Baixa    |



**Figura 9. Distribución de los casos de la Comunidad Valenciana ( 68 casos ) por comarcas.**

El inicio de las manifestaciones clínicas se objetivó mayoritariamente en el momento del nacimiento en más de la mitad de los casos (42 casos), seguido en orden de frecuencia por el diagnóstico prenatal en 16 casos (21.6%). En el 85% de los casos (63 casos) el diagnóstico se realizó antes de la primera semana de vida.

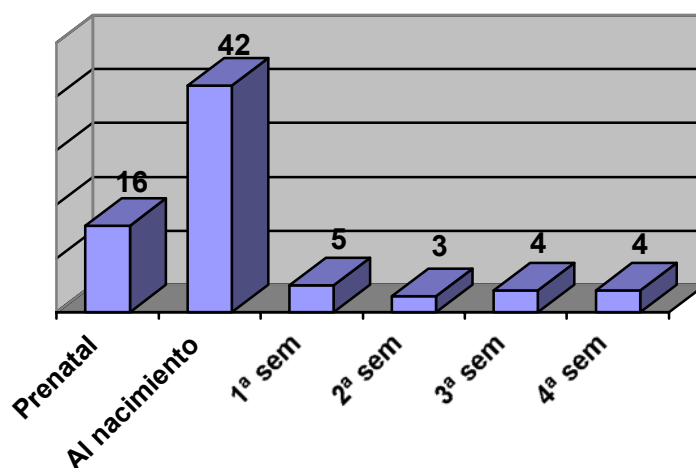


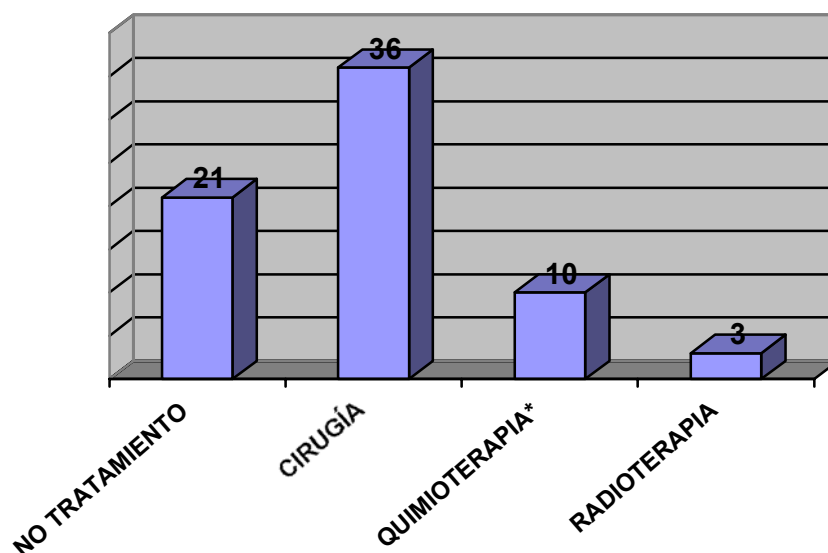
Figura 10. Momento de inicio de las manifestaciones clínicas.

Aunque en el 21.6% (16 casos) el diagnóstico fue prenatal, la sintomatología predominante durante el periodo neonatal fue la visualización de una tumoración o lesión cutánea en 24 casos (32.4%), la presencia de una masa abdominal o hepatomegalia en 13 casos (17.6%) y la sintomatología respiratoria en 9 casos (12.2%), siendo otras manifestaciones clínicas menos frecuentes: vómitos, hidrocefalia, estrabismo y shock hemorrágico, entre las más destacables, y tan solo en 4 casos el hallazgo fue casual.

En una cuarta parte de los casos (18 casos) existía alguna malformación, enfermedad o síndrome asociado. Las cardiopatías congénitas y la esclerosis tuberosa fueron las más frecuentes, aunque existía una gran variedad de las mismas, que describiremos en los diferentes grupos histológicos.

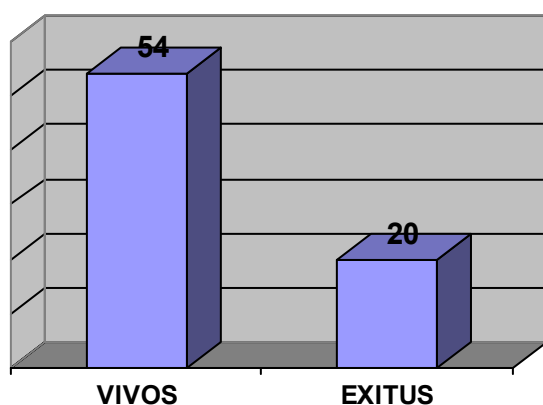
De las diferentes modalidades terapéuticas, la cirugía ha sido la opción más empleada, aplicándose en el 48.7% de nuestros pacientes (36 casos). En 10 casos (13.5%) se administró tratamiento quimioterápico en monoterapia o con carácter coadyuvante. Otros tratamientos aplicados con menor frecuencia fueron la radioterapia (3 casos), interferon (3 casos), trasplante de médula o progenitores hematopoyéticos (2 casos) y láser CO<sub>2</sub> (3

casos). No se aplicó tratamiento en el 28.4% (21 casos) y fue el seguimiento evolutivo el que se aplicó en estos casos.



**Figura 11. Tratamientos aplicados.** \* excluidos el tratamiento corticoideo en monoterapia. En la figura no constan los tratamientos minoritarios aplicados como interferon (3 casos), láser CO<sub>2</sub> (3 casos), crioterapia (un caso), mitotane (un caso) y trasplante de médula o progenitores hematopoyéticos (2 casos).

El número de fallecimientos ascendió a 20, es decir, una cuarta parte de los casos (27%). El mayor número de casos fallecidos lo registraron los tumores del SNC (5 casos), las leucemias (3 casos) y los tumores cardiacos (3 casos). La mayor mortalidad por grupos histológicos, excluyendo a los hepatoblastomas y retinoblastomas, que con un único caso recogido fallecieron, la registró las leucemias (75%) (sin incluir los síndromes mieloproliferativos transitorios) y los tumores del SNC (83.3%), seguidos de los pacientes afectados de histiocitosis X y tumores cardiacos en los que la mitad también fallecieron. Por el contrario, ninguno de los hemangiomas y teratomas fallecieron, destacando una mortalidad baja de los neuroblastomas (8.3%). Estos datos quedan reflejados en la figura 12 de forma global y en la tabla 14 para los diferentes grupos tumorales. Para la totalidad de los casos, la supervivencia al momento del estudio se sitúa en el 73%, con un seguimiento medio de 6.2 años (mediana: 6 años; rango: 0-13 años).



**Figura 12. Estado actual de supervivencia (mortalidad).** De forma gráfica puede objetivarse la elevada mortalidad de nuestra serie, en la que más de la cuarta parte fallecieron.

**Tabla 14. Estado de supervivencia de los diferentes grupos tumorales.**

TUMOR	Casos	EXITUS
Angiomas	15	0
Neuroblastomas	12	1 (8.3%)
Teratomas	9	0
T. Partes blandas	7	2 (29%)
T. S.N.C	6	5 (83.3%)
Leucemias *	6	3 (50%)
T. Cardiacos	6	3 (50%)
T. Renales	4	1 (25%)
Histiocitosis X	4	2 (50%)
T. Adrenales	3	1 (33.3%)
Retinoblastoma	1	1
Hepatoblastoma	1	1

\* Está reflejada la mortalidad del grupo constituido por las 4 leucemias y los 2 síndromes mieloproliferativos transitorios. Esta mortalidad ascendió al 75% si excluimos a los 2 últimos. SNC: sistema nervioso central.

## 1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

De los 74 pacientes seleccionados, aceptaron participar en la realización de la entrevista para recoger los posibles factores etiopatogénicos, 59 de ellos (80%). En los 15 pacientes en los que no se pudo realizar esta entrevista, los motivos principales fueron dos: uno, el deseo de los padres de no participar en el estudio para no recordar lo sucedido (7 casos); y dos, la imposibilidad de localización de los pacientes mediante contacto telefónico o por correo (8 casos).

De los 7 casos que no quisieron participar en el estudio para no recordar lo sucedido, y que se correspondían con un neuroblastoma, un teratoma, dos tumores del S.N.C, un tumor cardiaco y dos histiocitosis, 4 habían fallecido. De los 8 casos en los que no pudimos establecer contacto, cuatro teratomas, dos tumores del S.N.C, un angioma y un tumor renal, 3 habían fallecido, no pudiéndose conocer si la imposibilidad del contacto fue también por deseo de los padres, ya que no se nos notificó o bien nunca recibieron la carta por cambio de domicilio. Es decir, de los 20 casos fallecidos, en 7 (35%) no se realizó la entrevista, por expreso deseo de los padres en cuatro y posiblemente también en otros tres.

El número de pacientes a los que fue posible la realización de la entrevista para el estudio de los posibles factores etiopatogénicos y según los diferentes grupos tumorales figura en la siguiente tabla.

**Tabla 15. Pacientes en los que se realizó la entrevista.**

<b>TUMOR</b>	<b>Casos</b>	<b>Estudio FEP</b>
Angiomas	15	14 (93.3%)
Neuroblastomas	12	11 (91.7%)
Teratomas	9	4 (44.5%)
T. Partes blandas	7	7 (100%)
T. S.N.C	6	2 (33.3%)
Leucemias-SMPT	6	6 (100%)
T. Cardiacos	6	5 (83.3%)
T. Renales	4	3 (75%)
Histiocitosis	4	2 (50%)
T. Adrenales	3	3 (100%)
Retinoblastoma	1	1(100%)
Hepatoblastoma	1	1(100%)

SMPT: síndrome mieloproliferativo transitorio; FEP: factores etiopatogénicos; SNC: sistema nervioso central

No mencionaremos en este apartado y de forma global los diferentes factores etiopatogénicos de los tumores neonatales por la gran diversidad de los mismos, variedad de los diferentes grupos tumorales y por la no especificidad de ellos para grupos definidos. Se comentarán de manera separada en los apartados correspondientes en cada grupo histológico y de forma global en el apartado C (página 305).

## **2. ESTUDIO PREVIO EN NUESTRO HOSPITAL**

En 1988, J Ferrís i Tortajada y colaboradores (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1988a; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1988b) revisaron los tumores neonatales controlados en la Unidad de

Oncología Pediátrica de Hospital Infantil La Fe de Valencia entre 1971 y 1987. Dicho estudio fue completado con posterioridad por JA Martínez-Climent y colaboradores en 1993, ampliando el periodo de revisión hasta enero de 1992 (Martínez-Climent JA *et al.*, 1994; Martínez-Climent JA *et al.*, 1995). En referencia al segundo trabajo se recogían los tumores diagnosticados en los menores de 29 días de vida y el global de casos ascendió a 80, en un periodo de 21 años, dividiéndose en dos grupos según su histología en "tumores neonatales benignos" y "tumores neonatales malignos", independientemente de su comportamiento clínico-evolutivo.

En referencia a los *tumores neonatales benignos*, se registraron 40 casos, 25 en mujeres y 15 en varones, presentándose 26 casos al nacimiento. La estirpe histológica más frecuente fue el teratoma con 15 casos, seguido en orden de frecuencia por el hemangioma (ocho casos), el nefroma mesoblástico (cuatro casos), miofibromatosis (cuatro casos), quiste ovárico (tres casos), papiloma plexos coroideos (dos casos), xantogranuloma (dos casos), rabdomioma cardíaco (un caso) y nevus gigante diseminado (un caso). En cinco pacientes se asociaron a malformaciones: riñón multiquístico en un hemangioma hepático, clinodactilia de pies y manos en una miofibromatosis, acortamiento del fémur en un xantogranuloma, facies dismórfica en el rabdomioma cardíaco y la presencia de un ano ectópico en uno de los casos de quiste ovárico. La sintomatología predominante fue la existencia de una masa tumoral, presente en 28 casos (70%). A continuación, y con respecto a los diferentes grupos tumorales, se obtuvieron los siguientes datos relevantes:

Teratomas (15 casos). La localización predominante fue la sacrocoxígea en diez casos, siendo otras localizaciones menos frecuentes la cardíaca, abdominal, mediastínica y ovárica. Los 15 casos fueron tratados con cirugía radical, a excepción del teratoma de localización intracardiaca cuyo diagnóstico fue realizado en el estudio postmortem. En seis de ellos se asociaron complicaciones derivadas de la aplicación del tratamiento y consistieron en tres infecciones locales, un reflujo vesicoureteral y una fístula rectal. En el momento de la publicación, 13 niños estaban vivos con un tiempo medio de seguimiento de nueve años (8 meses - 20 años).

Hemangiomas (8 casos). La localización fue diversa, registrándose dos casos de localización facial, dos en miembros inferiores, dos hepáticos, uno cervical y uno parafaríngeo. Cuatro recibieron tratamiento quirúrgico consistente en la resección completa del tumor ante la presencia de sintomatología compresiva de órganos adyacentes en dos, compresión de la vía aérea en el parafaríngeo y en el cervical, o por su gran tamaño en los



dos angiomas gigantes de miembros inferiores. Uno de los hemangiomas hepáticos ocasionó una insuficiencia cardiaca que precisó, además del tratamiento sintomático de sostén, la administración de esteroides sistémicos. Todos permanecen vivos con una media de seguimiento de cinco años al momento del estudio (17 meses – 17 años).

Nefromas mesoblásticos (cuatro casos). Los cuatro casos fueron varones, se les aplicó tratamiento quirúrgico como única medida terapéutica sin la aplicación de quimioterapia, y ninguno de ellos falleció.

Miofibromatosis infantil (cuatro casos). Tres fueron localizados y uno multicéntrico con afectación en miembros, tórax y abdomen. Todos los localizados recibieron tratamiento quirúrgico, en dos resección total y en el tercero parcial; el caso de afectación multicéntrica ha regresado sin la aplicación de tratamiento, al igual que el localizado, en el que la resección fue parcial. Todos permanecen vivos sin recurrencia tumoral a los cuatro años (13 m - 6 años).

Papilomas de plexos coroideos (dos casos). Se presentaron con hidrocefalia y vómitos, recibiendo ambos tratamiento quirúrgico, en uno de ellos subtotal y en el otro radical, aunque en ambos casos existen, a los 15 y 16 años de evolución respectivamente, importantes secuelas neurológicas, una epilepsia secundaria en el primero, y una monoparesia y epilepsia focal secundaria en el segundo.

De los tres quistes ováricos, todos de diagnóstico prenatal, solo se resecó uno por su gran tamaño y los otros dos regresaron progresivamente.

El rabdomioma cardiaco permanece asintomático sin la aplicación de tratamiento. El paciente con el nevus gigante permanece vivo y los dos xantogranulomas, fueron extirpados, presentando uno de ellos una recidiva local a los cinco meses, que precisó posterior exéresis.

**Tabla 16. Tumores neonatales “benignos” entre 1971-1992.**

TUMORES NEONATALES "BENIGNOS"	
n=40	
TERATOMA	<b>15</b>
Sacrocoxígeo	10
Cardiaco	1
Cervical	1
Abdominal	1
Mediastínico	1
Ovárico	1
HEMANGIOMA	<b>8</b>
Facial	2
Cervical	1
Extremidad inferior	2
Hepático	2
Parafaríngeo	1
PAPILOMA ventrículos laterales	<b>2</b>
XANTOGRANULOMA	<b>2</b>
NEFROMA MESOBLÁSTICO	<b>4</b>
QUISTE OVÁRICO	<b>3</b>
MIOFIBROMATOSIS INFANTIL	<b>4</b>
RABDOMIOMA CARDIACO	<b>1</b>
NEVUS GIGANTE DISEMINADO.	<b>1</b>

En referencia a los *tumores neonatales malignos*, se registraron 40 casos, 15 en mujeres y 25 en varones, presentándose 10 de ellos al nacimiento. La extirpe histológica más frecuente registrada fue el neuroblastoma con 17 casos, seguido en orden de frecuencia por retinoblastoma (cinco casos), leucemia (cinco casos), tumores del SNC (cinco casos), tumores de partes blandas (cuatro casos), histiocitosis X (dos casos), tumor de Wilms (un caso) y tumor del seno endodérmico (un caso). Ninguno de los pacientes asoció una malformación congénita y la sintomatología predominante fue la existencia de una masa tumoral o sintomatología compresiva local en 24 casos (60%), coincidiendo en ocho de ellos con sintomatología neoplásica general (anorexia, pérdida de peso, mal estado general, etc.). Los tumores intracraneales se presentaron con hidrocefalia y los cinco retinoblastomas fueron diagnosticados, dos por la presencia de leucocoria y tres en una revisión

oftalmológica por los antecedentes familiares de retinoblastoma. Con respecto a los diferentes grupos tumorales recogemos algunos datos de interés que a continuación exponemos.

Neuroblastoma (17 casos). El estadio predominante fue el IVs en diez casos, presentando nueve casos una elevación de catecolaminas en orina de veinticuatro horas. El tratamiento aplicado fue quirúrgico en 14, asociando dos de ellos tratamiento quimioterápico. Otros dos casos recibieron quimioterapia como única medida terapéutica y en el paciente restante no se aplicó tratamiento por presentar un síndrome hemorrágico que ocasionó su fallecimiento. En el momento del estudio tres pacientes habían fallecido, el comentado con anterioridad y dos casos tras la aplicación del tratamiento quirúrgico; los 14 restantes se encuentran libres de la enfermedad y sólo un paciente presenta una secuela del tratamiento aplicado: escoliosis. La media de seguimiento es de ocho años (12 meses - 18 años).

Retinoblastoma (cinco casos). En cuatro de ellos existe una historia familiar de retinoblastoma y en ellos la afectación es bilateral. Fueron tratados según la uni o bilateralidad del tumor y el estadio de Reese. El paciente con estadio IV unilateral fue tratado con cirugía (enucleación) del ojo afecto y actualmente vive sano, a los 17 años de edad en el momento del estudio. Los cuatro retinoblastomas bilaterales fueron tratados con cirugía del ojo más afecto y tratamiento conservador del ojo restante (crioterapia, fototerapia e irradiación), a pesar de lo cual un paciente sufrió una segunda enucleación por persistir la actividad tumoral. Tres de ellos permanecen sin evidencia de enfermedad y uno está vivo pero con enfermedad (1-7 años).

Leucemias (cinco casos). Todas se corresponden con formas agudas y existe un predominio de la variedad mieloide, en tres casos (dos megacarioblástica y la otra en un paciente con síndrome de Down); las dos restantes son linfoides. Dos fallecieron antes del inicio de tratamiento y los otros tres son supervivientes, aunque un caso presenta secuelas neurológicas por el tratamiento y recidiva tumoral a los 12 años en el momento del estudio, otro con una forma mieloide está en su segunda remisión y el tercero se encuentra en remisión a los 20 meses de seguimiento.

Tumores intracraneales (cinco casos). Fueron tratados con cirugía cuatro de ellos, falleciendo un paciente durante el postoperatorio inmediato, y dos después de varias recidivas locales. Dos viven sin evidencia tumoral en el momento del estudio, aunque uno de ellos con graves secuelas neurológicas (hemiparesia con epilepsia focal). El quinto paciente

presentaba un astrocitoma del quiasma óptico intratable y se retrasó la radioterapia hasta los tres años de vida.

Otras variedades menos frecuentes: el paciente afecto de angiosarcoma falleció a las cuatro semanas de vida por un síndrome hemorrágico y los otros tres tumores de partes blandas en los que se aplicó tratamiento quirúrgico y quimioterápico permanecen sin enfermedad a los 6, 8 y 13 años de edad en el momento del estudio. Una de las histiocitosis X murió en el primer mes por un cuadro séptico y la otra permanece viva a los 17 años. El tumor de seno endodérmico vive a los 3 años y el tumor de Wilms a los 4 años.

**Tabla 17. Tumores neonatales “malignos” entre 1971-1992.**

TUMORES NEONATALES "MALIGNOS"		
		n=40
NEUROBLASTOMA		<b>17</b>
	I	5
	II	2
	IV-S	10
RETINOBLASTOMA		<b>5</b>
	Unilateral	1
	Bilateral	4
TUMORES del SNC		<b>5</b>
	Astrocitoma	3
	Meduloblastoma	1
	Tumor neuroectodérmico primitivo	1
LEUCEMIAS		<b>5</b>
	Mieloide	3
	Linfoide	2
TUMORES PARTES BLANDAS		<b>4</b>
	Fibrosarcoma	2
	Hemangiosarcoma	1
	Liposarcoma	1
HISTIOCITOSIS		<b>2</b>
TUMOR de WILMS		<b>1</b>
TUMOR SENO ENDODERMICO		<b>1</b>

En este estudio también se recogieron algunos datos epidemiológicos y factores etiopatogénicos registrados en las historias clínicas de los pacientes. Así, se obtuvieron

datos referentes a la localización geográfica, profesión de los padres, edad de los mismos y problemas gestacionales y antecedentes familiares tumorales.

En los tumores clasificados como "benignos" la patología gestacional fue la siguiente: seis infecciones documentadas, cuatro gestosis moderadas y un parto prematuro; tres fueron involuntariamente expuestas a radiaciones ionizantes; cinco pacientes se asociaron a malformaciones congénitas, como hemos comentado anteriormente; y diferentes medicaciones fueron administradas durante el periodo gestacional: contraceptivos los dos primeros meses de embarazo en un hemangioma hepático, cuatro recibieron antibióticos, dos antiinflamatorios no esteroideos y uno codeína.

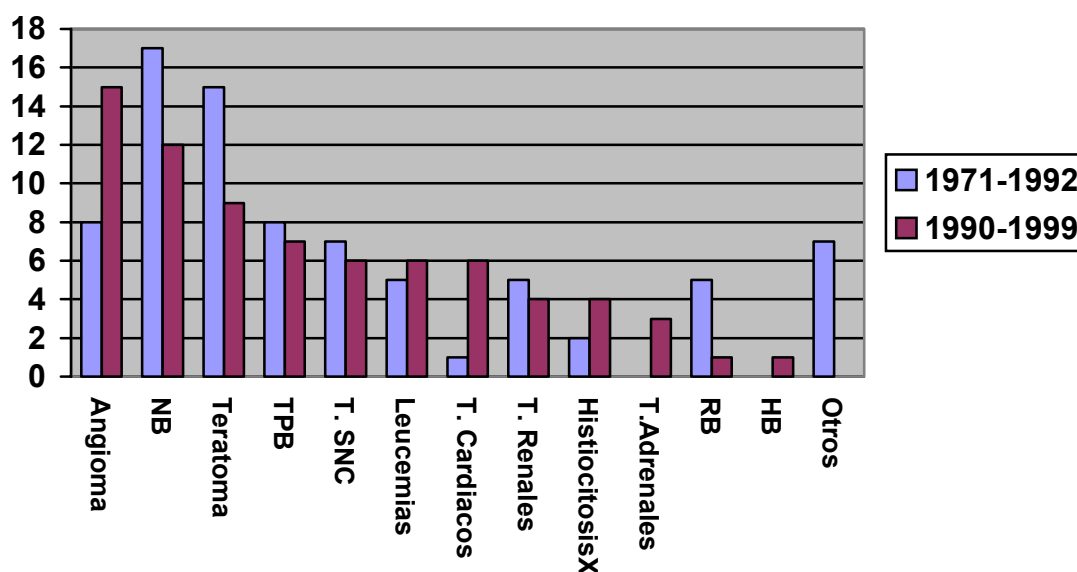
En los tumores clasificados como "malignos" presentaron problemas gestacionales siete casos: cinco infecciones documentadas y dos gestosis; tres embarazos estuvieron expuestos a drogas potencialmente carcinogénicas, que no se especifican; cuatro de los cinco pacientes con retinoblastoma presentaron antecedentes familiares positivos para dicho tumor y en ningún caso se asociaron malformaciones congénitas.

En la tabla 18 y figura 13 se muestran los resultados de la agrupación de ambas series anteriores y los datos de nuestra casuística.

**Tabla 18. Tumores neonatales durante los periodos de 1971-1992 y 1990-1999.**

SNC: sistema nervioso central

TUMOR	1971-1992	1990-1999
Angiomas	8 (10%)	15 (20.3%)
Neuroblastomas	17 (21.3%)	12 (16.2%)
Teratomas	15 (18.8%)	9 (12.2%)
T. Partes Blandas	8 (10%)	7 (9.5%)
T. SNC	7 (8.8%)	6 (8.1%)
Leucemias	5 (6.3%)	6 (8.1%)
T. Cardiacos	1 (1.3%)	6 (8.1%)
T. Renales	5 (6.3%)	4 (5.4%)
Histiocitosis X	2 (2.5%)	4 (5.4%)
T. Adrenales	-	3 (4.1%)
Retinoblastoma	5 (6.3%)	1 (1.3%)
Hepatoblastoma	-	1 (1.3%)
OTROS	7 (8.8%)	-
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>74</b>
Nº tumores / año	3.8	7.4



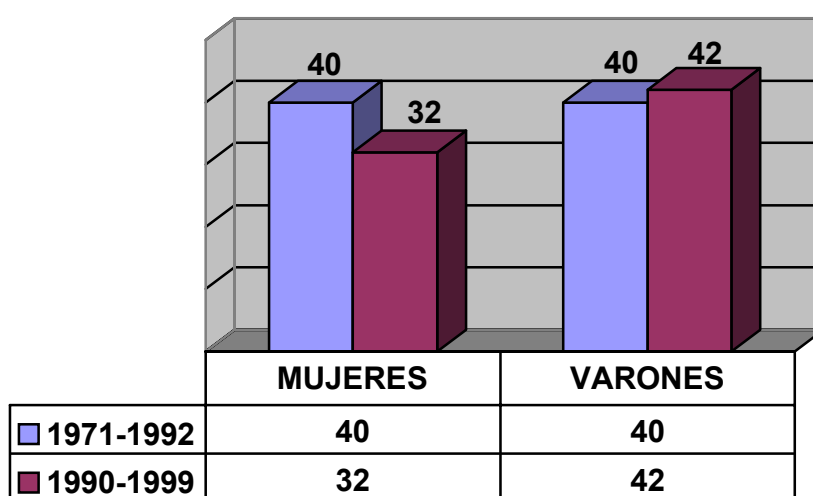
**Figura 13. Grupos tumorales durante los periodos de 1971-1992 y 1990-1999 (n° casos).**

NB: neuroblastoma; TPB: tumores de partes blandas; SNC: sistema nervioso central; RB: retinoblastoma; HB: hepatoblastoma.

La primera consideración que debemos hacer es que la comparación entre ambos grupos es difícil, primero, por el diferente periodo de tiempo que abarcan, 21 años frente a 10, y segundo, porque durante los años 1990 y 1991 (más el mes de enero de 1992) existe un solapamiento de casos. No obstante y una vez aclarado estos puntos, podemos decir que el número de casos por año ha aumentado, pasando de 3.8 tumores por año en el periodo de 1971-1992 a casi el doble, 7.4 tumores por año en el periodo de 1990-1999. Independientemente de factores epidemiológicos, atribuimos este incremento en el número de casos por año a diferentes motivos entre los que destacamos: uno, la mejoría en las pruebas diagnósticas en la última década; y dos, en el último periodo la selección de pacientes ha sido más exhaustiva utilizando como fuentes de documentación no sólo los archivos de la Unidad de Oncología Pediátrica, sino también los de Neonatología y el General del Hospital Infantil. Aunque existe un incremento en el número de casos, el porcentaje de distribución de los grupos histológicos se mantiene relativamente estable a excepción de los angiomas, quizás el grupo que más ha sufrido este desbalance en la selección de pacientes, pues muchos de ellos (subglóticos, faríngeos) son controlados por el Servicio de ORL y no por Oncología, representando el 8% de los tumores neonatales diagnosticados entre 1971-1992 y siendo el tumor neonatal más frecuente con un 20.3% en

el periodo 1990-1999. Por otra parte, los criterios de inclusión no son del todo homogéneos; así por ejemplo, nosotros no hemos incluido los quistes ováricos ni los nevus en nuestra casuística.

Aunque en dependencia del tipo tumoral existe un predominio de sexo diferente, de forma global el número de casos varones y mujeres en el periodo entre 1971-1992 es similar y se corresponde con la mitad para cada sexo, a diferencia de lo recogido en nuestra casuística (1990-1999) en la que existe un ligero predominio de varones (56.8%).

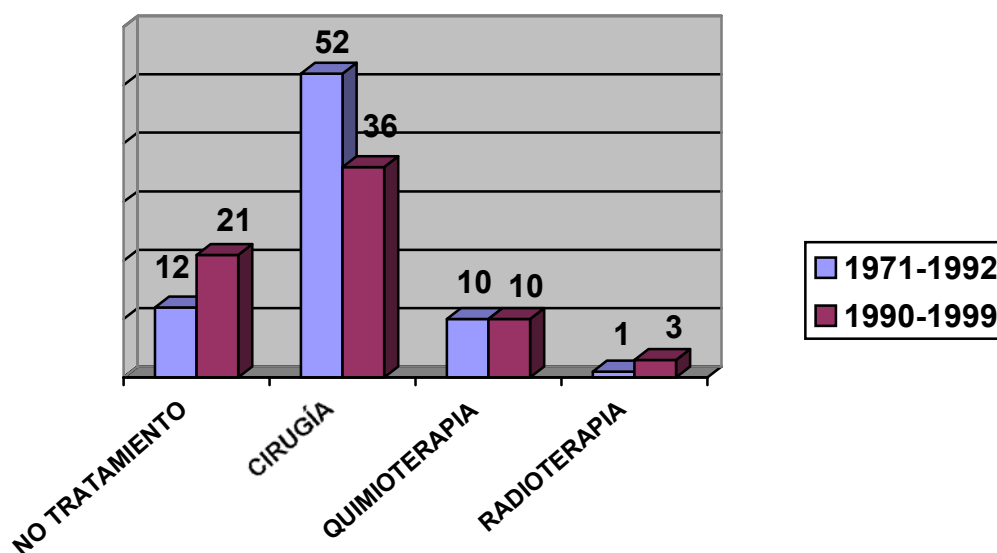


**Figura 14.** Distribución del número de casos según el sexo en los periodos de 1971-1992 y 1990-1999.

El inicio de las manifestaciones clínicas se objetivó mayoritariamente en el momento del nacimiento (congénito) en ambos periodos, 36 (45%) y 42 casos (56.8%) en el periodo 1971-1992 y 1990-1999 respectivamente.

La sintomatología predominante fue, en ambos periodos, la presencia de una masa tumoral, 65% (52 casos) en el periodo entre 1971-1992, frente al 50% (37 casos) de nuestra casuística, en la que la visualización o palpación de una tumoración o lesión cutánea ocupa el primer lugar. El número de casos en los que existe una malformación asociada es inferior en el primer periodo, situándose en el 6.3% (5 casos) frente al 24.3% (18 casos) entre 1990-1999.

De las diferentes modalidades terapéuticas, la cirugía ha sido la opción más empleada en ambos periodos, aplicándose en el 70% (56 casos) y 48.7% (36 casos) en 1971-1992 y 1990-1999 respectivamente. De la misma forma, en 12 (15%) y 10 casos (13.5%) respectivamente se administró tratamiento quimioterápico, siendo la aplicación de radioterapia escasa. El 28.4% de los pacientes de nuestra casuística (21 casos) no recibieron tratamiento, siendo menor esta actitud en el periodo 1971-1992, traduciendo una discreta actitud conservadora actual, marcado por el comportamiento evolutivo como determinante en la actitud terapéutica neonatal.



**Figura 15. Modalidades de tratamiento en los periodos de 1971-1992 y 1990-1999.**

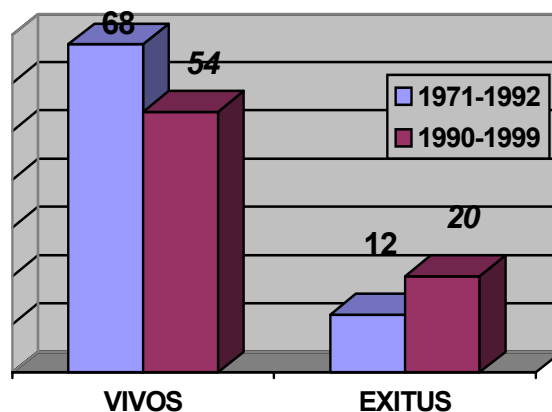
Los datos de tratamiento del primer periodo son en algunos grupos tumorales inexactos, por no reflejarse en el artículo publicado. En esta figura no quedan reflejados otros tratamientos minoritarios.

Si excluimos los dos pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio que regresaron evolutivamente, en 6 casos adicionales se produjo un Regresión Espontánea, sin la aplicación de tratamiento, y se corresponden con dos neuroblastomas, dos tumores de partes blandas y dos histiocitosis X.

La mortalidad es discretamente inferior en el periodo 1971-1992, registrándose una mortalidad global del 15% (12 casos) frente al 27% (20 casos) del periodo 1990-1999. De los 12 casos fallecidos durante el primer periodo, tres fueron tumores del SNC, tres neuroblastomas y dos leucemias, y como ya hemos comentado con anterioridad, en nuestra



casuística son los tumores del SNC y las leucemias los que presentan un mayor porcentaje de casos fallecidos, 83.3% y 75% respectivamente.



**Figura 16. Supervivencia y mortalidad en los periodos de 1971-1992 y 1990-1999.**

Cada uno de estos aspectos clínicos se comentarán en el apartado correspondiente de cada grupo tumoral específico.

En relación a los diferentes factores etiopatogénicos y aunque en el periodo de 1971-1992 se describen algunos posibles factores etiopatogénicos a partir de los datos que figuraban en la historia clínica del paciente, no se ha realizado una búsqueda exhaustiva ni entrevistas con los padres de manera detallada para documentar su presencia o ausencia, por lo que no es posible una comparación entre ambos periodos.



## **B) GRUPOS TUMORALES**

### **1. HEMANGIOMAS**

#### **1.1. RESULTADOS**

##### **1.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

###### **1.1.1.1. Introducción**

Es el tumor más frecuente de la infancia y del periodo neonatal, afectando al 10-12% de los recién nacidos a término y al 20% de los prematuros menores de 1.000 gramos de peso al nacimiento. De predominio en mujeres (ratio 3-7:1), los hemangiomas cutáneos son visibles en las dos primeras semanas de vida y raramente se objetivan prenatalmente; experimentan un crecimiento acelerado (fase proliferativa) hasta los doce meses de edad y tras una fase variable de estabilización, regresan lentamente (fase involutiva) hasta los 5-7 años. Típicamente se localizan en cabeza y cuello (60%), tronco (25%) y extremidades (15%), siendo la localización hepática menos frecuente. Aunque son histológicamente benignos, pueden causar la muerte por complicaciones atribuidas a su localización (subglóticos), o por ocasionar insuficiencia cardiaca de alto gasto por shunt vascular de un único o múltiple hemangioma cutáneo o hepático. La mortalidad del hemangioma hepático, antes denominado hemangioendotelioma, oscila entre un 30 y 80%. Otras manifestaciones clínicas graves de estos tumores pueden ser: hemorragia digestiva por hemangiomas múltiples gastrointestinales; manifestaciones oculares ocasionadas por un hemangioma periorbitario: ambliopía (deformación cornea), estrabismo (infiltración músculos extraoculares) o incluso pérdida de visión (obstrucción); síndrome Kasabach-Merritt o hipertrofias por aumento de vascularización local. La denominada angiomatosis múltiple implica una afectación cutánea asociada a hemangiomas en diferentes órganos, principalmente hepáticos y pulmonares, y aunque su mortalidad ha descendido en los últimos años, por el tratamiento (esteroideo e interferón alfa) y la mejora en la calidad de los cuidados intensivos, sigue siendo elevada, cercana al 50% de los casos (Lopriore E y Markhorst DG, 1999). Para su diagnóstico se requiere, además de una exploración clínica minuciosa, la realización de una ecografía de la lesión o tumoración y en algunas ocasiones una RNM. No suele ser necesaria la aplicación de terapéutica alguna salvo en casos seleccionados, y en relación a su tamaño y localización, constituyendo los corticoides el tratamiento de elección, administrados vía oral durante varias semanas a dosis de 2-5

mg/kg/día, y a dosis menor durante un año. Cuando fracasa este tratamiento puede utilizarse interferón alfa vía subcutánea y a dosis diaria de 2-3 millones de unidades por m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 9-12 meses. La respuesta a estos tratamientos es variable, así como sus efectos secundarios (Drolet BA *et al.*, 1999; Enjolras O y Mulliken JB, 1993; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Mueller BU y Mulliken JB, 1999).

Dentro de las diferentes localizaciones destaca el hemangioma hepático, que constituye el tumor hepático más frecuente. Puede cursar de manera silente y ser descubierto de forma casual en la exploración, tras estudios de imagen o en estudios postmortem por otros motivos; algunos ocasionan hepatomegalia o masa hepática, mientras otros pueden causar la muerte si sufren una ruptura (hemoperitoneo) durante el parto, o tras insuficiencia cardíaca de alto gasto por el shunt vascular. El 50% de los casos se asocian a hemangiomas en piel u otros órganos, pudiendo ser detectados prenatalmente mediante el estudio ecográfico (pueden ser únicos, múltiples, hipo o hiperecoicos o mixtos, dependiendo de la cantidad de fibrosis o estado de involución). Se han descrito asociaciones con otras malformaciones entre las que destacan el onfalocele, anencefalia, raquisquisis, malrotación intestinal y arteria umbilical única entre otras. Generalmente, para su diagnóstico no es necesaria la realización de exploraciones invasivas, aunque en algunas ocasiones y sobre todo cuando existen dudas diagnósticas con el hepatoblastoma, puede requerirse la realización de una biopsia hepática. Además de las medidas terapéuticas anteriormente comentadas, pueden hacerse embolizaciones o ligaduras arteriales, en aquellos casos graves y resistentes (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Mueller BU y Mulliken JB, 1999).

### 1.1.1.2. Casuística

En nuestro estudio registramos 15 pacientes con hemangioma, constituyendo la variedad tumoral neonatal más frecuente de nuestra serie (20.3%). Para su mejor exposición vamos a dividirlos en tres grupos según su localización predominante.

En el primer grupo situamos los **Hemangiomas Únicos (excepto hepáticos)** asociados o no a hemangiomas cutáneos. Este grupo lo constituyen siete pacientes, dos en 1997 y uno en los años 1990, 1992, 1993, 1995 y 1998. Existe un ligero predominio en mujeres (cuatro casos) y sus localizaciones son las siguientes: tres subglóticos, dos de ellos asociados a hemangiomas cutáneos, uno en lengua, uno en faringe, uno en parótida y otro intraorbitario, asociándose los dos últimos a lesiones cutáneas. En ninguno de los pacientes se realizó un diagnóstico prenatal. Dos pacientes asociaban una cardiopatía congénita, y un tercero a una

laringomalacia, no registrándose otras malformaciones. El momento del diagnóstico oscila desde el nacimiento hasta el final del periodo neonatal, siendo la forma de presentación variable.

En los hemangiomas subglóticos fue la sintomatología respiratoria, estridor o dificultad respiratoria, la forma de presentación, realizándose el diagnóstico mediante la realización de una fibrolaringoscopia. En los tres pacientes se aplicó tratamiento de crioterapia con láser CO<sub>2</sub> a los tres meses de vida, precisando uno de ellos una segunda aplicación a los ocho meses, por recidiva tumoral. Uno de los pacientes recibió concomitantemente prednisona desde los dos a los nueve meses de vida y otro, y en relación a los diferentes episodios respiratorios, recibió corticoterapia intermitente por este motivo. Los tres pacientes han sido dados de alta, persistiendo las lesiones cutáneas.

Los pacientes con hemangioma localizado en lengua y faringe se diagnosticaron al nacimiento. Se realizó exéresis quirúrgica de la lesión a los 15 y 18 días de vida respectivamente. El segundo precisó reintervención quirúrgica a los dos meses por recidiva tumoral y traqueotomía durante cinco días por la gran masa tumoral. Ambos pacientes han sido dados de alta sin secuelas.

Un paciente presentó al nacimiento hemangiomas cutáneos en la región frontal izquierda, lengua, zona perianal y occipital. A los 36 días de vida presentó un aumento parotídeo bilateral objetivándose en la TAC-RNM de parótidas unas masas heterogéneas nodulares que deformaban la vía aérea. Se administró tratamiento con ciclos de 4-6 semanas de corticoides (2 mg/kg/día) con buena respuesta, interferón alfa (1.000.000 u/m<sup>2</sup>/día) durante 3 meses sin respuesta, y tratamiento homeopático con calcánea carbónica durante un tiempo no definido y de respuesta no valorable. A los 6 años de vida se administran corticoides intermitentes, ante incrementos parotídeos esporádicos.

El último paciente de este primer grupo se corresponde con una niña que ingresó a los 29 días de vida por estancamiento ponderal y crisis de atragantamiento, observándose un hemangioma en el labio inferior. A los tres meses se evidenció una tumoración en el párpado inferior izquierdo con extensión intraorbitaria en la TAC. Se aplicó tratamiento con prednisona (1-2 mg/kg/día) desde los tres meses, produciéndose la disminución progresiva de ambas lesiones aunque persistiendo a los 5 años de vida.

En el segundo grupo situamos la **Angiomatosis Múltiple**. Este grupo lo forman tres pacientes, dos varones y una mujer, diagnosticados en 1994, 1996 y 1997. En ningún paciente se realizó el diagnóstico durante el periodo prenatal.

Dos pacientes presentaron al nacimiento múltiples lesiones cutáneas, siendo diagnosticada la afectación orgánica con posterioridad. En un paciente, tras el diagnóstico inicial se mantuvo una actitud expectante y fue a las tres semanas de vida cuando presentó un hemotórax y sangrado digestivo, que le ocasionaron un shock hipovolémico, y motivó la realización del estudio de extensión, objetivándose hemangiomas a nivel subpleural, hepático, esplénico (el de mayor tamaño, 3 x 3 cm) y muscular múltiple. El otro paciente presentó al nacimiento tres lesiones cutáneas, al mes se intervino de estenosis hipertrófica de píloro y se realizó ooforectomía izquierda por sospecha de quiste hemorrágico, siendo el diagnóstico anatomopatológico de hemangioma y procediéndose al estudio de extensión: múltiples nódulos hepáticos, torácicos, subcutáneos y subpleural. En ambos pacientes se aplicó tratamiento con interferon alfa (1-3 millones u/m<sup>2</sup>/día), en el primero desde los 25 días hasta los cinco meses y en el segundo desde los tres a los 15 meses. Ambos pacientes, a los 9 y 6 años de vida respectivamente solo presentan lesiones cutáneas.

El tercer paciente de este grupo debuta a los dos meses de vida por crecimiento de una tumoración infraorbitaria izquierda presente desde el nacimiento, con hiperemia cutánea que llega al borde inferior del maxilar superior y objetivándose una afectación ósea en sacabocados en el estudio de imagen. A los siete años, sin aplicación de ninguna medida terapéutica, no se han producido cambios clínicos.

En el tercer grupo situamos los **Hemangiomas Hepáticos** asociados o no a hemangiomas cutáneos. Este grupo lo constituyen cinco pacientes, diagnosticados en 1990, 1993, 1997, 1998 y 1999, con un predominio en varones (3:2), sin diagnóstico prenatal en ningún paciente y diagnosticándose precozmente, antes de los once días de vida.

La manifestación clínica más frecuente y presente en cuatro pacientes es la hepatomegalia, asociada a vómitos en dos de ellos. Un paciente presentó una masa abdominal al nacimiento como manifestación inicial. Dos pacientes asociaban hemangiomas cutáneos. El tamaño tumoral osciló entre 4 y 8.5 cm y en un caso se evidenció una gran hepatomegalia multinodular sin objetivarse lesión única.

Se aplicó tratamiento en dos pacientes mediante la administración de corticoides a dosis estándar durante uno y dos meses respectivamente. En los cinco pacientes, independientemente del tratamiento, se produjo la disminución del tamaño tumoral.

Las características clínicas de los 15 pacientes con hemangioma quedan reflejadas en las figuras 17-22 y en la tabla 19, siendo complemento a lo reflejado en el texto anterior.

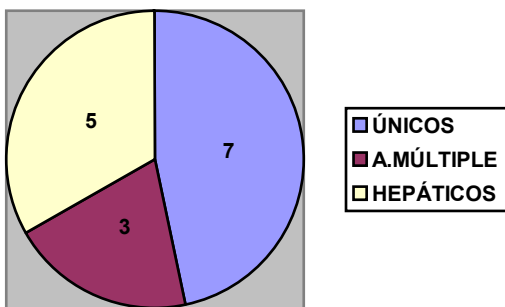


Figura 17. Grupos clínicos.

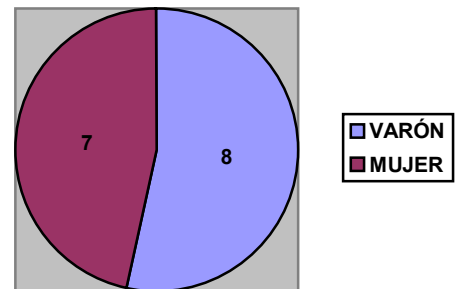


Figura 18. Distribución por sexo.

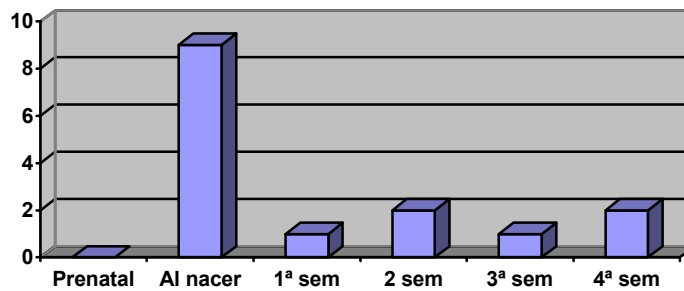


Figura 19. Inicio de las manifestaciones clínicas. La mayoría de las lesiones aparecen antes de la 1ª semana de vida.

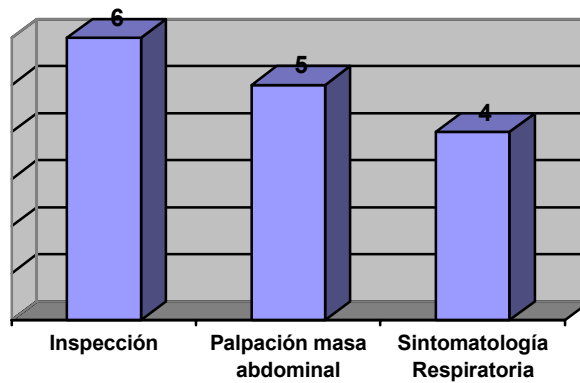


Figura 20. Sintomatología al debut.

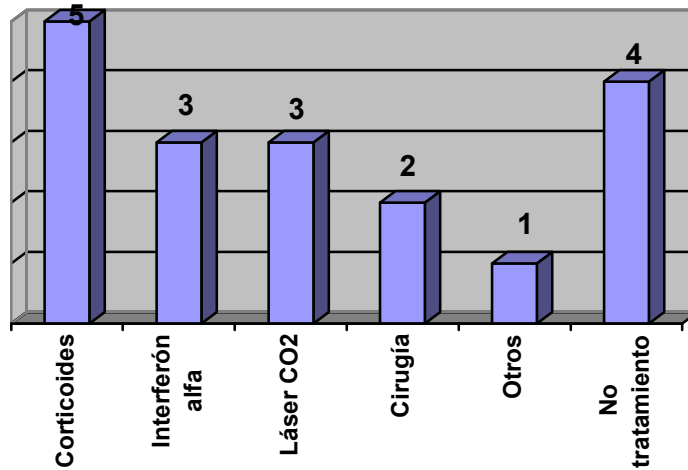


Figura 21. Modalidades de tratamientos aplicados. Algunos pacientes recibieron diferentes medidas terapéuticas y solo en una cuarta parte de los pacientes no se aplicó tratamiento.

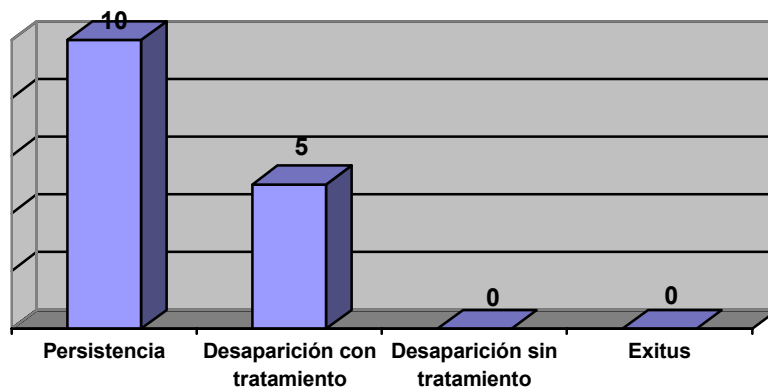


Figura 22. Estado actual de supervivencia, mortalidad. Ninguno de los pacientes falleció, aunque en la mayoría de los casos persisten las lesiones. Supervivencia media y rango (años): 7.9 (4-13).



Tabla 19. Características clínicas de los pacientes con hemangiomas.

	H-1	H-2	H-3	H-4
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer	Mujer	Varón
<b>Año diagnóstico</b>	1992	1990	1993	1997
<b>Localización</b>	Lengua	Faringe	Subglótico + cutáneos	Subglótico + cutáneos
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	Al nacer	3ª semana	14 días
<b>Presentación</b>	2 tumoraciones en dorso lengua	Tumor en cavidad bucal	Diagnosticado de bronquiolitis y crup. Hemangioma en costado y espalda	Estridor y dificultad respiratoria. Hemangioma ala nasal izquierda desde nacimiento
<b>Prenatal</b>	No	No	No	No
<b>Malformaciones</b>	D-TGA, estenosis coana derecha	No	No	PDA, CIA
<b>ECO abdominal</b>	Normal	Normal	-	-
<b>TAC-RNM</b>	-	Cavum: gran masa (5x5) desde rinofaringe hasta parte superior traquea, que desplaza la vía aérea	-	-
<b>Fibrolaringoscopia</b>	-	-	Estenosis subglótica excéntrica	Masa de gran tamaño en región postero- lateral derecha región subglótica
<b>Alfafetoproteína</b>	-	-	-	-
<b>BIOPSIA</b>	-	-	-	-
<b>TRATAMIENTO</b>				
<b>Corticoides</b>		5 días	Por los crup	De los 2 a 9 meses
<b>Interferón</b>				
<b>Láser CO<sub>2</sub></b>			A los 3 meses x 2	A los 3 y 8 meses
<b>Cirugía</b>	A los 15 días	A los 18 días y a los 2 meses por recidiva		
<b>Otros</b>		Traqueotomía 5 días		
<b>Estado actual</b>	ALTA, a los 3 años	ALTA, a los 3 años	ALTA, sólo persiste el hemangioma de espalda a los 3 años	ALTA, persiste el hemangioma cutáneo a los 19 meses

ECO: ecografía; D-TGA: trasposición grandes arterias; PDA: persistencia ductus arterioso; CIA: comunicación interauricular

Tabla 19. Características clínicas de los pacientes con hemangiomas (continuación).

	H-5	H-6	H-7
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer	Mujer
<b>Año Diagnóstico</b>	1995	1997	1998
<b>Localización</b>	Subglótico	Parótida + cutáneo	Intraorbitario + cutáneo
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	Al nacer cutáneos A los 36 días parótida	29 días
<b>Presentación</b>	Estridor	Lesiones cutáneas en frontal izquierdo, lengua, perianal y occipital. Aumento parotídeo bilateral	Estancamiento ponderal y crisis de atragantamiento: hemangioma labio inferior. A los 3 meses: tumoración párpado inferior izquierdo
<b>Prenatal</b>	No	No	No
<b>Malformaciones</b>	Laringomalacia	No	No
<b>ECO abdominal</b>	-	-	Normal
<b>TAC-RNM</b>	-	Cervical-parótida: captación de masas heterogéneas a nivel parótida de tipo nodular-parcheado, deformando vía aérea	Craneal: masa palpebral izquierda con extensión intraorbitaria
<b>Fibrolaringoscopia</b>	Pequeña tumoración en región postero-lateral derecha	-	Normal
<b>Alfafetoproteína</b>	-	-	-
<b>BIOPSIA</b>	-	-	-
<b>TRATAMIENTO</b>			
<b>Corticoides</b>		2 mg/k/d ciclos 4-6 semanas (buena respuesta)	1-2 mg/k/d desde los 3 meses
<b>Interferón</b>		1 millón u/m <sup>2</sup> /d x 3 m (no respuesta)	
<b>Láser CO<sub>2</sub></b>	A los 3 meses		
<b>Cirugía</b>			
<b>Otros</b>		A los 16 meses homeopatía (calcánea carbónica) por un tiempo no definido	
<b>Estado actual</b>	Alta, a los 3 años	A los 6 años, corticoides a demanda si aumentan parótidas	A los 5 años, con corticoides han disminuido de tamaño ambas lesiones

ECO: ecografía

Tabla 19. Características clínicas de los pacientes con hemangiomas (continuación).

	<b>H-8</b>	<b>H-9</b>	<b>H-10</b>
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Mujer
<b>Año Diagnóstico</b>	1996	1994	1997
<b>Localización</b>	Múltiple (tejidos blandos + hueso)	Múltiple (cutáneos y multiorgánico)	Múltiple (cutáneos y multiorgánico)
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	1 mes	Al nacer	Al nacer
<b>Presentación</b>	Tumoración infraorbitaria izquierda con hiperemia cutánea que llega a ala nariz y borde inferior maxilar superior	Múltiples lesiones cutáneas generalizadas. A las 3 semanas: hemotórax y sangrado digestivo = shock hipovolémico	Los 3 cutáneos (espinas ilíacas, 2 glúteos). Al mes EHP y ooforectomía por sospecha quiste hemorrágico: Hemangioma
<b>Prenatal</b>	No	No	No
<b>Malformaciones</b>	No	No	No
<b>ECO abdominal</b>	Normal	Ver TAC	Ver TAC
<b>TAC-RNM</b>	Facial: lesión de partes blandas en tejido celular subcutáneo que se extiende desde nivel infraorbitario hasta mandíbula. Hueso adyacente afectado en sacabocados	Craneal, torácico y abdominal: afectación subpleural, hepática, esplénica y muscular múltiple	Torácico y abdominal: múltiples nódulos hepáticos, torácicos subcutáneos y subpleural
<b>Fibrolaringoscopia</b>	-	-	-
<b>Alfafetoproteína</b>	-	-	-
<b>BIOPSIA</b>	No material	-	-
<b>TRATAMIENTO</b>			
<b>Corticoides</b>			
<b>Interferón</b>		1 millón u/m <sup>2</sup> /d desde los 25 días a 5 meses (buena respuesta)	3 millones u/m <sup>2</sup> /d desde los 3 a los 15 meses
<b>Láser CO2</b>			
<b>Cirugía</b>			
<b>Otros</b>			
<b>Estado actual</b>	A los 7 años sin tratamiento, no cambios (aumenta con IRS)	A los 9 años solo quedan las lesiones cutáneas, generalizadas < 3 mm	A los 6 años persisten las lesiones cutáneas

ECO: ecografía; EHP: estenosis hipertrófica de píloro; IRS: infección respiratoria superior

Tabla 19. Características clínicas de los pacientes con hemangiomas (continuación).

	H-11	H-12	H-13	H-14	H-15
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Mujer	Varón	Mujer
<b>Año Diagnóstico</b>	1990	1993	1997	1998	1999
<b>Localización</b>	Hepático	Hepático (+ cutáneo)	Hepático	Hepático (+ cutáneo)	Hepático
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	Al nacer	A los 11 días	A los 2 días	Al nacer
<b>Presentación</b>	Hepatomegalia	Hepatomegalia A los 4 meses hemangioma occipital	Hepatomegalia y vómitos	Hepatomegalia y vómitos. Al ingresar aparecen nódulos en muslo derecho, codo, costado derecho y cráneo	Masa abdominal
<b>Prenatal</b>	No	No	No	No	No
<b>Malformaciones</b>	No	No	No	No	No
<b>ECO abdominal</b>	Ver TAC	Ver TAC	Ver TAC	Ver TAC	Ver TAC
<b>TAC-RNM abdominal</b>	Tumoración 4x4x4 cm en lóbulo hepático derecho con calcificaciones	Tumoración 5 cm en lóbulo hepático derecho y segmentos medial y lateral del izquierdo que desplaza riñón derecho	Tumoración 8.5x5.5x5 cm en lóbulo hepático derecho y desplaza riñón derecho	Gran hepatomegalia multinodular	Masa hipodensa en lóbulo hepático izquierdo (6x.4.5 cm).
<b>Fibrolaringoscopia</b>	-	-	-	-	-
<b>Alfafetoproteína</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>BIOPSIA</b>	Contenido hemático	-	1 mes y medio	-	2 meses
<b>TRATAMIENTO</b>					
<b>Corticoides</b>		2 mg/k/d x 2 meses	3 mg/k/d x 1 mes (no respuesta)		
<b>Interferón</b>					
<b>Láser CO<sub>2</sub></b>					
<b>Cirugía</b>					
<b>Otros</b>					
<b>Estado actual</b>	Sin tratamiento va disminuyendo y a los 13 años solo se objetiva calcificación	A los 10 años ha disminuido a 1.5 cm. El cutáneo desaparece a los 10 meses	A los 6 años ha disminuido a 1.5-2 cm.	A los 5 años ha disminuido la hepatomegalia sin tratamiento. Codo y muslo desaparece a los 5 meses y persiste craneal y costado (<0.5 cm)	A los 4 años ha disminuido de tamaño

ECO: ecografía

### 1.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

La etiología de los tumores vasculares es desconocida (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Mueller BU y Mulliken JB, 1999). Los trabajos referentes a los distintos factores etiopatogénicos son escasos y hacen referencia a diferentes medicaciones administradas durante la gestación (Satgé D *et al.*, 1998) o factores demográficos (Chiller KG *et al.*, 2002).

De los 15 pacientes con hemangioma, describiremos los posibles factores etiopatogénicos en 14 de ellos, pues en un caso no pudo establecerse contacto telefónico o mediante correo (su lugar de residencia era Canarias).

La edad media de las madres y padres fue de 29 y 30 años respectivamente, no existiendo en ningún caso consanguinidad. Todos los pacientes eran de raza blanca y nacionalidad española. De forma global existe un ligero predominio en varones (ocho casos), aunque las mujeres predominan en el grupo correspondiente a los hemangiomas aislados no hepáticos. A continuación describimos los posibles factores etiopatogénicos presentes en los 14 pacientes en los que se realizó la entrevista, y los dividimos en aquellos de exposición preconcepcional y trasplacentaria. Se describen los antecedentes familiares de interés. Esta división será establecida para cada grupo tumoral.

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. Mayoritariamente pertenecían a la provincia de Valencia en diez casos, siendo uno de Alicante y los restantes de la provincia de Castellón, existiendo un predominio del entorno urbano en diez, y mixto (urbano/rural) en cuatro. En cuatro casos hay proximidad a diferentes fábricas e industrias entre las que destacan: fábrica papelera, de gas, azulejera, textil y de tintes, harina y tostadero de café y taller de automóviles. En un caso el lugar de residencia se sitúa en las cercanías de una central térmica, de una refinería de petróleo y de un aeroclub, y en otro caso el domicilio se sitúa encima de una empresa de radiodiagnóstico. Existe proximidad a líneas de alta tensión (transformadores eléctricos o líneas férreas) en seis casos y en ningún caso el grado de electrificación domiciliar fue alto (> 15 aparatos eléctricos). En seis existe proximidad a explotaciones agrícolas (hortalizas y frutales) y tan sólo un caso acumula pesticidas e insecticidas para uso doméstico.

Exposición ocupacional. Variada, destacando las siguientes profesiones: a) materna: empresa de limpieza en dos, laboratorio químico en empresa azulejera, telefonista en

polígono industrial y en industria textil; b) paterna: laboratorio químico de refinería de petróleo manipulando petróleo y benceno, vigilante en patrullera con elevado número de aparatos eléctricos y radar, empresa textil realizando acabados de las prendas mediante la utilización de tintes y diferentes productos químicos, mecánico electricista de coches, pescador con barca que lleva radar, sonda, sonar, fábrica de muebles, mecánico de mantenimiento de máquinas (grasas, aceites, teflón, soldadura), cocinero, electricista, en empresa de reciclajes de cartón y agricultor.

Drogas. Existe una intensa exposición al tabaco de carácter activo, entre 3 y 40 cigarrillos/día, en ocho madres y diez padres; y pasiva en el trabajo y en el domicilio, en diez padres y diez madres. Además, tres padres y tres madres son exfumadores. Solo tres casos no presentaban una exposición activa, materna ni paterna, y se correspondían con los tres padres/madres exfumadores. El consumo de alcohol se registra en diez padres y cuatro madres, siendo en todos los casos de carácter esporádico. Sólo en un caso existe consumo de marihuana y cocaína, materna y paterna.

Radiaciones ionizantes. No existe exposición preconcepcional materna o paterna intensa en la mayoría de los pacientes salvo en dos casos: en un padre con carácter anual por controles rutinarios de patología traumatológica en adolescencia (más de 20 rayos X), y en otro padre muy intensa por accidentes de tráfico que motivó ingreso hospitalario prolongado durante ocho meses con múltiples exploraciones radiológicas (no sabe precisar).

Existe exposición por problemas dermatológicos en un padre (dermatitis atópica) a diferentes inmunosupresores: corticoterapia en los brotes y ciclosporina durante dos años. Estas medicaciones fueron retiradas dos años antes de la gestación.

### Exposición Transplacentaria

No existe patología gestacional destacable en los diferentes pacientes, aunque se registró el antecedente de un aborto previo en tres casos, y de infecciones en uno, infección urinaria en el tercer trimestre de gestación. El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional, existiendo en un caso exposición a ondas electromagnéticas en una mano por afectación del túnel

carpiano desde el 7º mes de gestación. Solo en un caso existe una exposición, no intencionada, a radiaciones ionizantes dado que desconocía su gestación.

Exposición drogas y medicamentos. Exposición activa al tabaco en seis, entre 5 y 20 cigarrillos/día y durante todo el periodo gestacional; y pasiva, bien en su domicilio o en el trabajo en nueve casos; consumo de café en diez, entre 1 y 4 tazas/día; sólo en un caso se registró consumo de té y ninguno de alcohol; se aplicaron tintes capilares en seis, generalmente una vez por trimestre y se reflejó la existencia de la utilización de maquillaje facial en siete. Medicación: suplementos vitamínicos y de hierro en once; antiemético (doxilamina) en cuatro y sólo durante el primer trimestre; antiácido en cinco, almagato en el tercer trimestre en cuatro y almasilato en el primer mes en un caso; laxantes (lactulosa) en cuatro durante el último trimestre; antibióticos en tres, amoxicilina en dos y fosfomicina en uno; analgésicos en ocho, paracetamol en seis y con carácter esporádico en cinco de ellos, ácido acetilsalicílico en uno y naproxeno en otro; otras medicaciones administradas fueron: loracepam, tietilperacina, y aurantiáceas de diosmina (flavonoide) en un caso.

En relación con diferentes tratamientos hormonales podemos hacer los siguientes comentarios: a) sólo en un paciente existía la utilización de anticonceptivos hormonales durante el periodo gestacional; en dos fueron abandonados los tres meses antes a la gestación y en dos casos existía un periodo superior a dos años entre su retirada y la gestación; b) en un paciente y como tratamiento para la esterilidad, se produjo la gestación bajo el tratamiento con progesterona.

#### Antecedentes Familiares

En dos casos existía algún familiar con hemangiomas: en un caso la prima materna y el tío materno de la madre presentaban un angioma retroauricular y en espalda respectivamente; y en otro caso la madre presentaba un angioma en una mano.

## 1.2. DISCUSIÓN

### 1.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar los siguientes

comentarios: a) los hemangiomas constituyen uno de los grupos tumorales más frecuentes, ocupando el tercer lugar en frecuencia (10%), tras neuroblastomas y teratomas, entre 1971-1992, y el primer lugar en nuestro estudio (20.3%), estando posiblemente en relación con la búsqueda más exhaustiva realizada; así, durante el primer periodo la aparición de un hemangioma sucede cada cuatro años (0.24 tumor/año) y en el segundo tres cada dos años (1.5 tumor/año); y b) el momento de presentación, la sintomatología de inicio, las formas de diagnóstico, los tratamientos aplicados y el pronóstico es similar en ambos periodos evolutivos.

Comentaremos de manera resumida la experiencia de dos instituciones médicas con una amplia experiencia publicada en relación con hemangiomas hepáticos, y analizaremos un trabajo publicado en 1999 que realiza una revisión de los diferentes casos de angiomatosis múltiple publicados. No realizaremos comentarios adicionales a los ya vertidos en el apartado de resultados en referencia a los hemangiomas aislados no hepáticos.

El Children's Hospital de Boston (Boon LM *et al.*, 1996) registró en un periodo de 27 años, 39 hemangiomas hepáticos en menores de doce meses, incluyendo casos neonatales. Existe un predominio en mujeres (23 casos), siendo la edad media de presentación de dos semanas. Se documentaron 16 hemangiomas aislados, cuatro de forma casual tras realización de estudio de imagen hepático por otro motivo, en nueve por el hallazgo de una hepatomegalia e ictericia y solo tres casos presentaban insuficiencia cardiaca congestiva y anemia. Las lesiones hepáticas múltiples se dieron en 23 casos y el 83% de ellos se manifestaron por la tríada de hepatomegalia, insuficiencia cardiaca congestiva y anemia entre la primera y 13ª semana de vida. Diecisiete de estas formas múltiples se asociaban a hemangiomas cutáneos. El diagnóstico fue predominantemente ecográfico. Solo cinco casos no recibieron tratamiento y se correspondían con lesiones solitarias; en el resto se aplicaron diferentes modalidades de tratamiento, en ocasiones de forma combinada o secuencial, cirugía (diez casos), corticoides (22 casos) e interferón alfa (13 casos), con resultados dispares y con una mortalidad global del 18% (siete casos).

El Children's Hospital de Pittsburgh (Daller JA *et al.*, 1999) registró 14 hemangiomas hepáticos pediátricos, en un periodo de ocho años, y aunque abarcaba toda la edad pediátrica, incluyendo casos neonatales, solo dos tenían más de 12 meses. Existía un predominio en mujeres (nueve casos) y la mediana de edad de presentación fue de 14 días, siendo la forma más frecuente la presencia de una hepatomegalia y masa abdominal, e insuficiencia cardiaca congestiva. El diagnóstico fue principalmente ecográfico y en siete



existía un diagnóstico anatomopatológico. Al igual que en la institución médica anterior, se aplicó tratamiento en sus diferentes modalidades en la mayoría de los pacientes, siendo la mortalidad muy elevada (57%), secundaria al propio tumor o a los tratamientos aplicados.

En la tabla 20 se reflejan los datos de ambas instituciones norteamericanas y la de nuestros pacientes con hemangiomas hepáticos (5 casos).

**Tabla 20. Principales instituciones médicas con experiencia en hemangiomas neonatales hepáticos.** Entre paréntesis figura el número de casos. IC: insuficiencia cardiaca; TxH: trasplante hepático

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children's Hospital de Boston (Boon LM et al., 1996)</b>	<b>Children's Hospital de Pittsburgh (Daller JA et al., 1999)</b>
<b>Hemangiomas</b>	5	39	14
<b>Hepáticos</b>			
<b>Aislados / Múltiples</b>	5 / 0	16 / 23	4 / 0
<b>Periodo estudio (años)</b>	10	27	8
<b>Hemangiomas / año</b>	0.5	1.4	1.75
<b>Predominio Sexo</b>	Varón (3)	Mujer (23)	Mujer (9)
<b>Momento de presentación</b>	1ª semana de vida	2ª semana de vida	2ª semana de vida
<b>Forma presentación más frecuente</b>	Hepatomegalia (4) Masa abdominal (1)	Aislados: Hepatomegalia (9) Hallazgo casual (4) IC y anemia (3) Múltiples: Hepatomegalia, IC y Anemia (23)	Hepatomegalia (10) e IC (7)
<b>Hemangiomas cutáneos asociados</b>	2	17 / 23 múltiples	0
<b>Tratamiento</b>	Corticoides (2) No tratamiento (3)	Cirugía (10) Corticoides (22) Interferón (13) No tratamiento (5)	Embolización (6) Cirugía (5) Corticoides (8) Interferón (6) Tx H ortotópico (3) No tratamiento (¿?)
<b>Estado de supervivencia</b>	No exitus Disminución tamaño (no desaparición) (5)	Exitus 18%	Exitus 57%

Al comparar los datos de ambas instituciones en relación a nuestra casuística podemos realizar los siguientes comentarios:

El número total de casos, así como su distribución por año, es inferior a la de ambas instituciones médicas; no obstante, se trata de estudios que incluyen no exclusivamente hemangiomas del periodo neonatal, abarcando incluso los 12 meses de vida en el Children's Hospital de Boston, y toda la edad pediátrica en el Children's Hospital de Pittsburg. La totalidad de casos de nuestra institución, así como en el Children's Hospital de Pittsburg se corresponden con hemangiomas hepáticos únicos; en contraste, en el Children's Hospital de Boston un 59% de los casos se corresponden con hemangiomas hepáticos múltiples, sin afectación de otros órganos.

En contraposición a las dos instituciones norteamericanas en las que existe un predominio de casos en mujeres en torno al 60%, en nuestra casuística el 60% se correspondía con pacientes varones. El momento del diagnóstico fue similar a ambos, es decir precoz, así como la sintomatología más frecuente de debut, la hepatomegalia presente en la mayoría de los casos. Las manifestaciones atribuibles al secuestro sanguíneo fueron la norma en las formas múltiples y en tres hemangiomas hepáticos aislados del Children's Hospital de Boston y en siete casos del Children's Hospital de Pittsburg, no asociando ninguno de nuestros pacientes esta sintomatología.

Dos de nuestros casos asociaban hemangiomas cutáneos y no en otras localizaciones, y tan sólo las formas múltiples registradas en el Children's Hospital de Boston se asociaban también con hemangiomas cutáneos (74%).

A diferencia de las dos instituciones que aplicaron múltiples y variadas medidas terapéuticas, en nuestros casos solo se contempló el tratamiento con prednisona a la dosis estándar, quizás por la menor gravedad clínica. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes los consideramos óptimos, dado que, aunque no se ha conseguido la total remisión del hemangioma, sí se ha reducido su tamaño, permaneciendo clínicamente estables. Es difícil saber si esta disminución es atribuible al tratamiento o a la evolución natural de su enfermedad. No registramos ningún caso de fallecimiento, documentándose un 18% de mortalidad en el Children's Hospital de Boston y un 50% en el Children's Hospital de Pittsburg, secundaria a progresión tumoral o a los tratamientos aplicados, siendo en esta última institución de mayor agresividad terapéutica. Solo ocho casos de los 58

pacientes, es decir, menos de un 15%, registrados en las dos instituciones norteamericanas y la nuestra, no recibieron ningún tratamiento.

En el trabajo de Lopriore E y Markhorts DG (Lopriore E y Markhorts DG, 1999) se recogen los casos de angiomatosis múltiple publicados en la literatura médica en un periodo de 31 años, ascendiendo el número total a 68 casos, incluido uno de su propia experiencia. Todos los casos presentaban hemangiomas cutáneos, siendo la localización orgánica más frecuente la hepática (72%) y pulmonar (42.6%). La mortalidad fue del 50% a una edad media de 10 semanas de vida, siendo la insuficiencia cardíaca la causa más frecuente de la misma. Se aplicaron diferentes modalidades de tratamiento: corticoterapia, interferon, radioterapia y embolización en 37 casos de los 68 totales, objetivando que la mortalidad era inferior en este grupo (27%) que la del grupo restante, en el que en los 31 casos en los que no se aplicó tratamiento, exceptuando medidas de soporte general, la mortalidad ascendió al 77.4% (24 casos).

Los resultados recogidos en nuestro hospital son similares en cuanto a la edad de presentación y órganos afectados más frecuente, aplicándose en nuestros casos interferon como único tratamiento; en cambio, la gravedad es diferente, dado que ninguno de nuestros pacientes (dos tratados) ha fallecido, si bien nuestra casuística es muy escasa con tan sólo tres casos registrados.

### **1.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Como hemos comentado en el apartado de resultados, se desconoce la etiología de los tumores vasculares (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Mueller BU y Mulliken JB, 1999), siendo escasos los trabajos referentes a los distintos factores etiopatogénicos, haciendo referencia a diferentes medicaciones administradas durante la gestación (Satzgé D *et al.*, 1998) o factores demográficos (Chiller KG *et al.*, 2002).

En la revisión de Daniel Satzgé y colaboradores (Satzgé D *et al.*, 1998) se hace referencia a la asociación de los tumores vasculares con el tratamiento hormonal materno durante el embarazo. Describen seis casos en los que existió consumo de terapia hormonal, anticonceptivos orales en tres y utilización de progestágenos como antiabortivo en los tres restantes, durante la gestación. Revisaron diferentes estudios y no encontraron trabajos epidemiológicos relacionando el consumo de estas sustancias y el desarrollo de tumores en los lactantes. Hacen referencia a diferentes trabajos: 1) estudios experimentales que

objetivan un estímulo de la arteriogénesis por la administración de estrógenos a ratas; 2) trabajos en pacientes adultos relacionando la existencia de tumores vasculares benignos y el uso prolongado de anticonceptivos; y 3) estudio de 7681 lactantes con hemangiomas tuberosos que muestran un claro predominio en mujeres y con el antecedente de gestaciones prolongadas, traduciendo la posibilidad de un factor hormonal en el origen de estos hemangiomas. Basados en estas observaciones sugieren un posible efecto etiológico de las hormonas sexuales en los tumores vasculares en el periodo neonatal.

Chiller KG y colaboradores (Chiller KG *et al.*, 2002) relacionan las características clínicas de los hemangiomas en la infancia con factores demográficos. Analizaron los hemangiomas en menores de 22 años en el Departamento de Dermatología Pediátrica de la Universidad de California en un periodo de cuatro años. No encontraron diferencias de sexo, edad gestacional y peso al nacimiento entre los diferentes grupos étnicos, aunque los pacientes de origen hispano presentaban una edad gestacional y peso al nacimiento ligeramente superior a los pacientes no hispanos. Así mismo, en esta población hispana existía una mayor incidencia de hemangiomas con lesiones segmentarias y mucosas, mayor frecuencia de anomalías asociadas y complicaciones, así como mayor utilización de tratamiento sistémico. De forma global existía un predominio en mujeres, aunque con idénticas características clínicas y evolutivas.

Con respecto a estas asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura y en relación a los 14 pacientes con hemangioma en los que se estudiaron los potenciales factores etiopatogénicos, podemos realizar los siguientes comentarios:

En relación a los tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad) descritos en el primer trabajo comentado (Satgé D *et al.*, 1998), encontramos en nuestro estudio cuatro pacientes en los que se produjo la gestación bajo la influencia del tratamiento hormonal, uno bajo tratamiento para la esterilidad, otro bajo consumo de anticonceptivos orales, y en dos habían sido suspendidos unos meses antes.

Con respecto al segundo trabajo anteriormente citado (Chiller KG *et al.*, 2002), registramos un predominio de mujeres en los pacientes afectados de hemangioma aislado no hepático, siendo de forma global ligeramente más frecuente en varones, y mayor frecuencia en origen hispano, aunque este segundo dato carece de valor ya que la población adscrita a nuestro hospital en el tiempo de realización del estudio era homogénea y la existencia de

pacientes de otro origen étnico era excepcional, hecho que actualmente se ha modificado ostensiblemente.

Los posibles factores etiopatogénicos descritos en otras variedades tumorales, expuestas de forma general en el punto 5 de la introducción, y que a lo largo de este trabajo desarrollaremos, aparecen en algunos de nuestros pacientes, aunque no existen en nuestro conocimiento trabajos que los relacionen específicamente con los hemangiomas.

Dentro de las diferentes formas de exposición preconcepcional, adquiere una importancia relevante el entorno del domicilio, en relación con la exposición a diferentes agentes contaminantes ambientales (físicos o químicos). En nuestros casos existe un predominio urbano con proximidad a diferentes fábricas e industrias entre las que destacan las siguientes: central térmica, refinería de petróleo y empresa de radiodiagnóstico (radiaciones ionizantes). En el 43% se documenta proximidad a fuentes de radiación no ionizante, líneas de alta tensión (transformadores eléctricos o líneas férreas), aunque no existe un alto grado de electrificación domiciliaria (>15 aparatos eléctricos) en ninguno de ellos. Aunque existen estudios contradictorios, los trabajos que relacionan la exposición a radiaciones no ionizantes, lo hacen en referencia a la exposición ocupacional (textil) con el desarrollo de leucemias agudas en sus descendientes (página 20). También encontramos que en el 43% existe proximidad a explotaciones agrícolas.

Diferentes exposiciones ocupacionales, principalmente las paternas, se relacionan con diversas patologías tumorales, entre las que destacan los tumores del SNC y las leucemias (página 24). En nuestros pacientes existe una variada gama de profesiones, destacando de forma global la manipulación de diferentes productos químicos (productos de limpieza, laboratorio químico en empresa azulejera, laboratorio químico en refinería de petróleo, manipulación de tintes y otros productos químicos en industria textil, manipulación de grasas, aceites y teflón) y exposición a radiaciones electromagnéticas (aparatos eléctricos y radar en barco en dos casos, mecánico electricista y electricista). Algunos de los factores de riesgo de exposición ocupacional para los tumores del SNC y leucemias agudas, aparecen en nuestro pacientes con hemangiomas; así, existe una exposición a tintes, factor de exposición con fuerte evidencia, y otros cuya evidencia es menor, como son la exposición a hidrocarburos (un caso), vehículos a motor (un caso) y radiaciones no ionizantes (dos casos). Así mismo, dos de las madres trabajan en el sector de servicios, relacionado con la aparición de leucemias agudas en la descendencia (página 26).

La exposición preconcepcional y transplacentaria a diferentes drogas y medicaciones en relación a la aparición de tumores en la descendencia ha sido descrita ampliamente en diferentes artículos que a lo largo de este trabajo se exponen en los correspondientes apartados. Entre ellos destaca:

La exposición preconcepcional y trasplacentaria al tabaco se ha asociado con la aparición de diferentes variedades tumorales, leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no hodgkianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing en la descendencia (página 22), aunque no específicamente con los hemangiomas. En nuestros casos existe una intensa exposición al tabaco de carácter activo y pasivo durante el periodo preconcepcional (activa en ocho madres y diez padres, y pasiva en diez padres y diez madres, y tres padres y tres madres son exfumadores) y transplacentaria (activa en seis y pasiva en nueve). Tan solo ambos padres no presentan exposición al tabaco activo en tres casos, y se corresponden con los exfumadores.

El consumo materno de alcohol durante la gestación se ha relacionado con la aparición de leucemias en la descendencia (página 23). Registramos consumo de alcohol en diez padres y cuatro madres con carácter esporádico en el periodo preconcepcional, pero ninguna exposición transplacentaria.

Otras drogas como la marihuana y la cocaína se relacionan con tumores del SNC y leucemias, y tumores de partes blandas respectivamente en la descendencia. Solo en un caso existe consumo de marihuana y cocaína materna y paterna.

Otros agentes farmacológicos o tóxicos consumidos durante el periodo gestacional han sido descritos en relación a la aparición de tumores en la descendencia. Así, el café, té, utilización de tintes y cosméticos faciales, y diferentes medicamentos aparecen en los diferentes trabajos, que se comentan en otros grupos tumorales. En nuestra casuística registramos un alto consumo de estos agentes: café en diez (71%), té en uno (7%), tintes capilares en seis (43%), maquillaje facial en siete (50%) y diferentes fármacos como: doxilamina en cuatro (28.5%), almagato en cuatro (28.5%), almasilato en uno (7%), lactulosa en cuatro (28.5%), amoxicilina en dos (14.3%) y fosfomicina en uno (7%), paracetamol en seis (43%), ácido acetilsalicílico en uno (7%), naproxeno en uno (7%), loracepam, tietilperacina, y aurantiáceas de diosmina (flavanoide) en un caso (7%), pero ninguno relacionado con el hemangioma.

El consumo regular durante el periodo gestacional de complejos vitamínicos ha sido un factor protector descrito para diferentes tumores, principalmente los del SNC, retinoblastoma (página 22), y neuroblastoma (página 110). En la mayoría de los casos, 11 de nuestros casos (78.5%) existía consumo regular de suplementos vitamínicos.

La utilización de pesticidas e insecticidas se ha relacionado con diferentes patologías tumorales entre las que destacan leucemias agudas, tumores del SNC, tumor de Wilms y tumores de partes blandas (página 24). Tan solo en un caso existía la relación con ellos mediante el acúmulo de pesticidas e insecticidas para uso doméstico.

La radiación ionizante está considerada como un agente cancerígeno seguro a nivel de exposición transplacentaria (página 19) y su exposición se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar leucemias agudas y en menor grado tumores del SNC, tumor de Wilms y retinoblastoma. En un caso existe una única exposición transplacentaria a radiaciones ionizantes por desconocimiento de su estado de gestación; y en dos casos existía una exposición preconcepcional paterna intensa, por controles rutinarios de patología traumatológica en adolescencia y con carácter anual, consecuencia de un accidente de tráfico que motivó ingreso hospitalario prolongado durante ocho meses con múltiples exploraciones radiológicas, aunque en esta forma de exposición a radiaciones ionizantes la evidencia científica es menor (página 19).

Durante el periodo de exposición transplacentaria, además de la relación con diferentes drogas o fármacos y radiaciones ionizantes, existen diferentes trabajos que relacionan la patología tumoral, entre los que destacan leucemias y neuroblastoma, con diferentes eventos de la gestación (abortos, infecciones, peso al nacimiento, edad gestacional, etc.). En nuestros casos registramos el antecedente de aborto en 3 casos, y una gestación asoció una infección urinaria.

Aunque la patología tumoral hereditaria o familiar ha sido descrita ampliamente en la literatura médica (página 18), no se ha reflejado que exista asociación con los hemangiomas. Por ello hay que resaltar que en dos casos existía algún familiar con hemangiomas cutáneos, sugiriendo la posible influencia de factores genéticos en la angiogénesis.

De forma esquemática, en la tabla 21 se reflejan, con carácter numérico, los factores etiopatogénicos anteriormente comentados.

**Tabla 21. Principales factores etiopatogénicos de los Hemangiomas, presentes en los casos de nuestro hospital.** \* Relacionados con otros grupos tumorales; (a) 1 por exposición transplacentaria y 2 preconcepcional; (b) por el entorno; (c) Otros agentes durante el periodo gestacional incluye: café en diez (71%), té en uno (7%), tintes capilares en seis (43%), maquillaje facial en siete (50%) y diferentes fármacos como: doxilamina en cuatro (28.5%), almagato en cuatro (28.5%), almasilato en uno (7%), lactulosa en cuatro (28.5%), amoxicilina en dos (14.3%) y fosfomicina en uno (7%), paracetamol en seis (43%), ácido acetilsalicílico en uno (7%), naproxeno en uno (7%), loracepam, tietilperacina, y aurantiáceas de diosmina (flavanoide) en un caso (7%); (d) solo en tres pacientes no existía exposición materna ni paterna, y se correspondían con los tres exfumadores; m: madre; p: padre.

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 14)
<b>DESCRITOS PARA HEMANGIOMA</b>	
Tratamiento Hormonal Materno	
Anticonceptivos orales	3
Tratamiento para la esterilidad	1
Sexo mujer	7
Etnia hispana	14
<b>OTROS NO DESCRITOS PARA HEMANGIOMAS *</b>	
Radiación ionizante	3 <sup>a</sup>
Radiación no ionizante	6 <sup>b</sup>
Fármacos / medicaciones / drogas	
Marihuana y cocaína	1
Pesticidas / insecticidas	1
Otros	1-10 <sup>c</sup>
Tabaco	12 <sup>d</sup>
Alcohol	4 m; 10 p
Exposición ocupacional	4 m; 5 p

**En resumen**, para finalizar con este primer grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, y quizás sea la más rigurosa búsqueda de los casos y los diferentes criterios de inclusión lo que modifique su frecuencia de aparición y algunas de sus características. En referencia a los distintos



*factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos son escasos, y hacen referencia a factores concretos, como las medicaciones administradas durante la gestación y los factores demográficos, no refiriéndose a otros factores ambientales, ni genéticos. No obstante, estos factores de riesgo posibles, relacionados o no con los hemangiomas, aparecen en mayor o menor frecuencia en nuestros pacientes, como ha quedado reflejado a lo largo de esta exposición.



## **2. NEUROBLASTOMA**

### **2.1. RESULTADOS**

#### **2.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

##### **2.1.1.1. Introducción**

El neuroblastoma constituye la patología tumoral de histología maligna más frecuente del recién nacido, oscilando entre el 18% y el 60%, según las diferentes instituciones médicas, aunque datos recientes norteamericanos lo sitúan en el 54%, ocupando el primer lugar en la distribución del cáncer neonatal, con una incidencia y mortalidad de 19.7 y 1.8 casos por millón de recién nacidos vivos por año, respectivamente (Vasilatou-Kosmidis H, 2003). En Japón, el porcentaje de distribución de los neuroblastomas neonatales se sitúa en el 20% y su incidencia en 1/250.000 recién nacidos vivos por año (Tsuchida Y *et al.*, 2003).

Tiene su origen en las células derivadas de la cresta neural que emigran para formar la médula adrenal y ganglios simpáticos durante el periodo embrionario, siendo su forma de presentación y respuesta terapéutica, variable; así, mientras muchos neuroblastomas solo precisan seguimiento, otros requieren múltiples intervenciones terapéuticas. A pesar de los recientes avances en el conocimiento de las bases biológicas de su heterogeneidad clínica, el comportamiento del tumor es caprichoso e impredecible. Aproximadamente, el 30% son diagnosticados en el primer día de vida y un 20 % más en la 1ª semana, siendo su presentación en autopsias perinatales menos frecuente que el resto de tumores sólidos, ocurriendo de manera incidental.

Puede originarse a lo largo de la cadena ganglionar simpática, desde la región craneal a la pelvis, y aunque el 45% de los neuroblastomas congénitos nacen en médula adrenal, otros lo hacen desde los ganglios simpáticos paravertebrales en el cuello, mediastino, retroperitoneo o pelvis (órgano de Zuckerhandl). Cerca del 60% tiene metástasis al diagnóstico, por vía vascular y linfática, siendo los órganos más afectados: hígado, huesos (equimosis periorbitaria, "ojos en antifaz" y proptosis), médula ósea y piel. Pero, cualquier órgano o estructura puede verse afectada, SNC, corioide, pulmón, pleura, e incluso la placenta puede ser el lugar de asentamiento de metástasis del neuroblastoma.

Existen diferentes formas de presentación (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Lukens

JN, 1999; Moppett J *et al.*, 1999; Nadler E y Barksdale EM Jr, 2000), entre las que destacan:

a) *Ecografía prenatal anormal*: el desarrollo de la ecografía obstétrica ha marcado un incremento, en los últimos años, en la detección prenatal del neuroblastoma. El 90% son suprarrenales, aunque también han sido detectados en localizaciones ganglionares retroperitoneales, mediastínicas, y cervicales. Aproximadamente, el 70% son estadio I o II, el 20% estadio IVs, y solo el 4%-5% estadio IV. Al nacimiento, el examen físico es normal en 2/3 partes de los casos, al igual que la excreción urinaria de catecolaminas. Los tumores suelen tener casi siempre una histología favorable, ausencia de amplificación N-myc y de deleciones del cromosoma 1, e índice favorable ADN, con una supervivencia mayor del 90%. Debido a la regresión espontánea de muchos de estos tumores, la cirugía y quimioterapia no suelen estar justificadas. b) *Masa abdominal*: la distensión abdominal es el resultado de la infiltración hepática tumoral, siendo característica del estadio IVs, cuyo tumor primario se sitúa en la glándula suprarrenal. También afecta piel y médula ósea. c) *Paraplejia y paresia*: dado su origen paraespinal, el neuroblastoma puede penetrar por los agujeros de conjunción y presentar extensión intrarraquídea, pero extradural, constituyendo los clásicamente denominados "tumores en reloj de arena", siendo típica del neuroblastoma retroperitoneal o mediastínico posterior. d) *Masa cervical posterior*: dependiendo de qué estructuras estén afectas puede presentar estridor, dificultad deglución, síndrome de Claudio Bernard-Horner (miosis, enoftalmos y ptosis palpebral). e) *Masa mediastínica*: a menudo detectados en exploraciones radiológicas por problemas no relacionados. f) *Masas o nódulos inexplicables*: focos metastáticos que pueden constituir la forma inicial de presentación, afectando la piel, "blueberry muffin" e indistinguibles de leucemia congénita, propios del estadio IVs, o nódulos duros subcutáneos en cráneo u orbita que se corresponden con metástasis óseas, de un estadio IV.

Ocasionalmente, el neuroblastoma se asocia con otros síndromes: síndrome de Beckwith-Wiedemann, asociación CHARGE, síndrome de Di George, síndrome hidantoínico fetal, o síndrome alcohólico-fetal.

Existen diferentes tests diagnósticos entre los que destaca la determinación de catecolaminas, como el ácido vanilmandélico (VMA) y ácido homovanílico (HVA) en sangre y orina, cuya importancia no solo tiene interés para el diagnóstico y el pronóstico, sino también para el seguimiento evolutivo en la detección de recurrencias o metástasis. Programas de cribaje introducidos en Japón mediante la detección urinaria de VMA y HVA en niños de 6 meses reveló numerosos casos de neuroblastoma, pero a pesar de ello el número de casos en niños más mayores no disminuyó. Estos hallazgos sugieren que los

casos encontrados con la determinación de catecolaminas representan neuroblastomas en regresión espontánea y no aparecerían clínicamente. Se han realizado otros programas de cribaje en Canadá y Europa, con similares resultados (Hachitanda Y *et al.*, 1994; Woods WG *et al.*, 1996; Kawakami T *et al.*, 1998; Ater JL *et al.*, 1998; Parker L y Powel J, 1998; Nishihira H *et al.*, 2000).

Otros tests que apoyan el diagnóstico y que representan un gran significado pronóstico son los siguientes: amplificación del oncogen N-myc, ADN diploidía, incremento ferritina sérica y enolasa neuronal específica, incremento inhibición roseta E, descenso factor de crecimiento neuronal, aumento lactato deshidrogenasa, VMA/HVA urinario < 1.5, incremento de cistationina urinaria.

El estudio citogenético de los neuroblastomas detecta defectos cromosómicos específicos. Las células tumorales muestran deleciones del brazo corto del cromosoma 1 (banda 1p36), representando la deleción 1p la pérdida de un gen supresor. Los oncogenes, N-myc y ras también se encuentran en el neuroblastoma, pero no son tan específicos porque ambos están amplificados altamente en algunas especies tumorales. Existe una relación entre la amplificación del N-myc y pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 1p. La amplificación del N-myc se correlaciona con el pronóstico, la extensión de la enfermedad al diagnóstico y los hallazgos histológicos. Los estadios I y IVs presentan pequeñas copias de N-myc, mientras estadios III y IV tienen múltiples copias del gen (genomic amplification). La amplificación del N-myc se asocia con un patrón histológico desfavorable, con elevada actividad mitótica. La mayoría de los estudios muestra una "no" amplificación del N-myc en los neuroblastomas neonatales, lo que podría explicar el pronóstico favorable de estos tumores. El factor de crecimiento neuronal es el producto del proto-oncogene TRK, una proteína transmembrana tirosin quinasa. El TRK es expresado en muchos neuroblastomas y se correlaciona inversamente con la amplificación del N-myc. En otras palabras, el alto nivel de expresión del TRK se correlaciona con un bajo estadio y pronóstico favorable.

Los hallazgos histológicos más característicos muestran al neuroblastoma como una neoformación de un patrón de crecimiento vagamente nodular, con hemorragia y calcificación frecuentes. La necrosis es habitual, dejando un ribete de células conservadas alrededor de los vasos sanguíneos. Está constituida por una proliferación de células pequeñas y regulares, con elevada actividad mitótica y un núcleo hiperromático ligeramente mayor que el de un linfocito y un citoplasma mínimo mal definido. Las rosetas de Homer Wright están presentes en alrededor de un cuarto o un tercio de los casos; están

caracterizadas por colecciones de células tumorales sin relación con los vasos sanguíneos, dispuestas alrededor de un área central de material fibrilar. También se han descrito formas pleomórficas de neuroblastoma caracterizadas por la presencia de células gigantes bizarras. El neuroblastoma in situ está constituido por pequeños acúmulos de neuroblastos que se asemejan a pequeños neuroblastomas.

Contrariamente a los factores predisponentes de la oncogénesis, durante la primera fase de la época pediátrica ocurre un fenómeno antioncogénico denominado periodo de gracia oncológico-neonatal, concepto ya comentado con anterioridad (página 15). Abarca desde las últimas semanas de la gestación hasta los primeros meses de vida y condiciona que muchos tumores malignos y benignos diagnosticados antes de los 6-9 meses tengan un mejor pronóstico que cuando se presentan en épocas posteriores de la vida. El mecanismo implicado se denomina Regresión Espontánea (RE). La RE se define como la desaparición parcial o completa de un tumor benigno o maligno que ha sido biopsiado o extirpado parcialmente, pero que no ha recibido ningún tratamiento químico, físico ni inmunológico exclusivo o complementario. Genéricamente designa a dos fenómenos diferentes: a) RE en sentido estricto cuando corresponde a la desaparición total de las células tumorales, y b) Citodiferenciación cuando ocurre una maduración o diferenciación de células tumorales malignas a benignas. En su génesis se considera que la apoptosis o muerte celular programada juega un papel predominante, pero los múltiples y complejos mecanismos génicos, humorales e inmunes implicados todavía están por descubrir. El p53 y el bcl-2 son dos genes que intervienen activamente en la apoptosis. La RE puede ser confirmada histológicamente o establecida sobre la desaparición durante un tiempo suficientemente largo de los síntomas y con la negativización de los diferentes exámenes complementarios que habían permitido establecer el diagnóstico de su existencia (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998b). La RE no es infrecuente, caracterizándose el neuroblastoma neonatal por una natural inclinación a regresar espontáneamente o desaparecer, usualmente a los 2-6 meses del diagnóstico. Ocurre más frecuentemente que en ningún otro tumor, pero su frecuencia exacta es desconocida. Se relaciona con una supervivencia elevada de hasta 85% en el neonato comparado con el 19% en el 2º año de vida y el 5% en mayores de dos años. La RE se caracteriza por tres eventos principales: (1) necrosis, seguida de fibrosis y calcificación; (2) desaparición del tumor por citolisis; y (3) citodiferenciación (maduración) a ganglio-neuroma.

El tratamiento depende del diagnóstico y de la evolución clínica; así, en casos asintomáticos y detectados por ecografía, tanto la actitud expectante ("esperar y ver") como

la cirugía son opciones válidas. En los casos IVs sintomáticos con hepatomegalia progresiva el tratamiento quimioterápico con vincristina y ciclofosfamida puede completarse con radioterapia hepática a bajas dosis.

La edad del paciente y el estadio de la enfermedad son los dos factores pronósticos más importantes. El pronóstico del neuroblastoma neonatal es mejor que el de niños mayores, principalmente porque presentan más a menudo lesiones localizadas tratables. Además son frecuentes estadios IVs, con tendencia a regresión espontánea o tras leves medidas terapéuticas. Varias series muestran una supervivencia de 100% para estadios I, II, y III; aproximadamente 80% para estadio IVs y 50% para estadio IV. Otros factores, además de la edad y estadiaje, de buen pronóstico son: RE, hallazgos histológicos favorables, cromosoma 1 normal, aneuploidía, baja expresión del oncogen N-myc, y valores normales de ferritina sérica.

#### **2.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos 12 neuroblastomas, uno en 1990, 1992, 1993, 1996, 1997 y 1998, y dos en 1994, 1995 y 1999, ocupando el segundo lugar en frecuencia (16.2%) tras los hemangiomas.

Con un predominio en varones (ocho casos), la localización más frecuente es suprarrenal en siete casos, uno de ellos bilateral con afectación hepática y tejidos blandos (estadio IV), seguido de la presentación cervical y retroperitoneal con dos casos y la mediastínica en un único paciente.

Las formas de presentación fueron las siguientes: distrés respiratorio al nacimiento en los dos casos de localización cervical; en los suprarrenales, cuatro casos se diagnosticaron prenatalmente, uno a los diez días de vida por la presencia de una masa en fosa renal derecha, uno en la tercera semana de vida por un cuadro de vómitos ocasionados por compresión tumoral, y uno por la aparición al nacimiento de unas lesiones cutáneas en escroto, axila y vértex en el paciente afecto de neuroblastoma estadio IV anteriormente comentado; los dos casos retroperitoneales fueron diagnosticados al nacimiento al objetivarse una masa en hipocondrio izquierdo en un caso, y ante un cuadro de vómitos en el otro; el neuroblastoma de localización mediastínica se objetivó al mes de vida de forma casual, tras realizar una radiografía de tórax con motivo del estudio de la cardiopatía congénita que presentaba este paciente.

Un paciente presentaba un riñón en herradura asociado a un defecto de cierre de los arcos posteriores de L4 a sacro, que unido al paciente afecto de cardiopatía congénita, constituyen los dos únicos pacientes con malformaciones asociadas.

En todos los pacientes se realizó una ecografía y TAC de la zona afecta, completándose el estudio de extensión mediante la realización de una gammagrafía con MIBG y punción de médula ósea en el 75% y 58% de los casos respectivamente. Se monitorizaron las catecolaminas en orina, la enolasa neuronal específica y la ferritina en sangre.

Tan solo en seis casos de los diez en los que se obtuvo muestra histológica tumoral (ocho resecados y dos biopsiados) se realizó un estudio citogenético. Ninguno de ellos presentaba factores de mal pronóstico, ni amplificación del N-myc ni delección 1p.

El tratamiento aplicado fue mayoritariamente quirúrgico en el 66.7% de los pacientes (8 casos), asociándose en solo dos de ellos tratamiento quimioterápico con vincristina, ciclofosfamida, carboplatino, epiadriamicina o VP-16, correspondiente al paciente con estadio IV y a otro paciente con neuroblastoma cervical que tras la resección quirúrgica al mes de vida presentó una recidiva tumoral a las 72 horas. En los restantes, cuatro pacientes (33.7%) no se aplicó tratamiento: a) dos casos de localización suprarrenal de diagnóstico prenatal en los que se produjo la RE a los 10 y 16 meses; b) el paciente con la afectación mediastínica en el que tras la biopsia de la lesión se produjo una reducción en el tamaño tumoral objetivado en los últimos controles radiológicos; y c) un neuroblastoma cervical que tras su diagnóstico por biopsia se perdió, no acudiendo a los controles programados.

La supervivencia se sitúa en el 91.6% (11/12) tras un seguimiento entre 2 meses y 13 años. Sólo un paciente falleció a los tres meses de vida en el contexto de un cuadro séptico bajo el tratamiento quimioterápico instaurado por recidiva tumoral.

Las características clínicas de los 12 pacientes con neuroblastoma quedan reflejadas en las figuras 23-28 y en la tabla 22, siendo complemento a lo reflejado en el texto anterior.



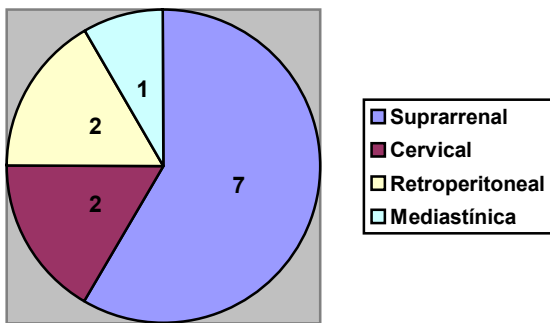


Figura 23. Localización.

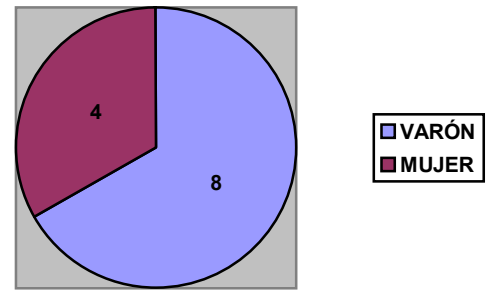


Figura 24. Distribución por sexos.

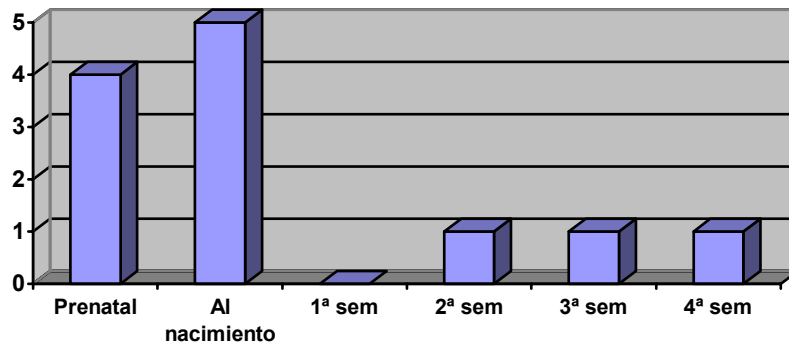


Figura 25. Inicio de las manifestaciones clínicas.

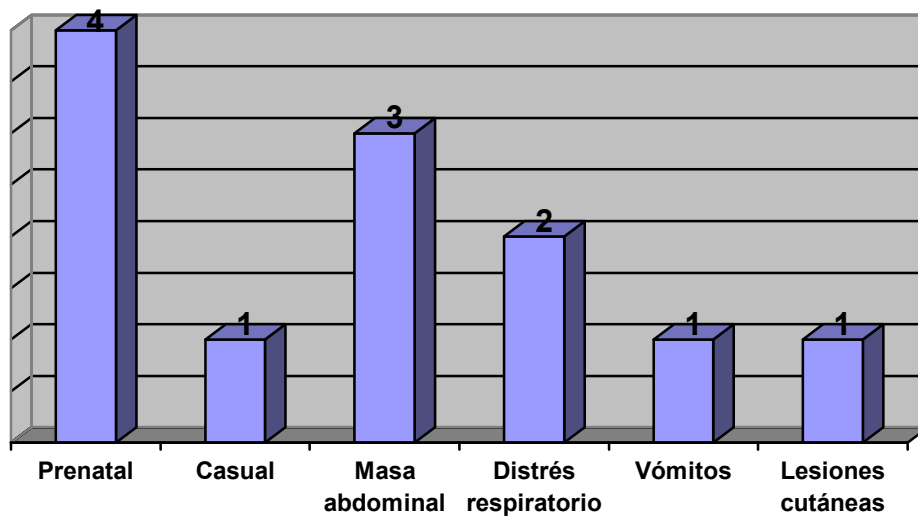
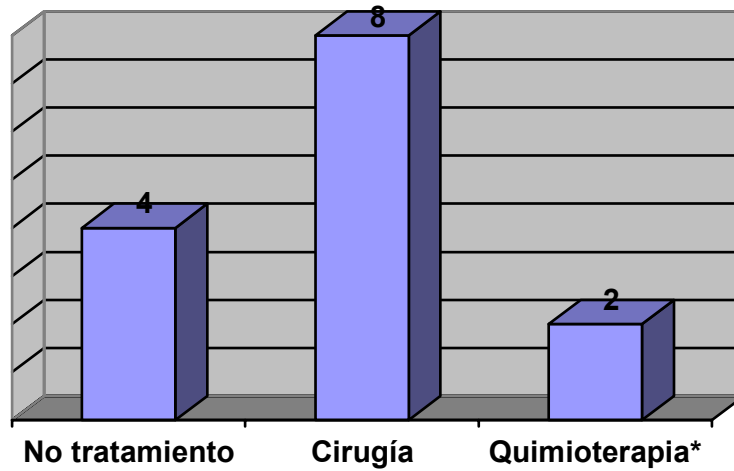
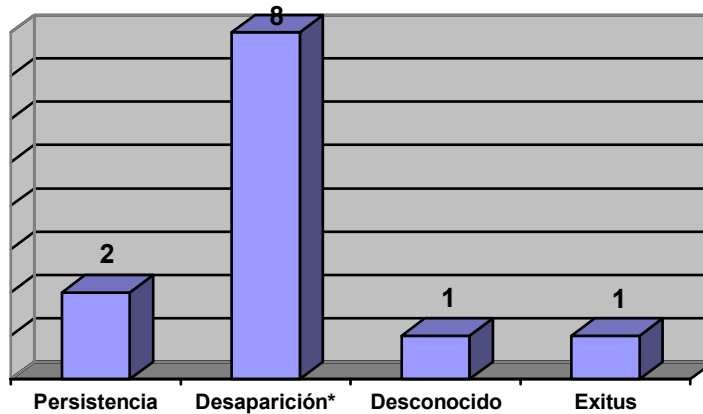


Figura 26. Sintomatología al debut.



**Figura 27. Modalidades terapéuticas aplicadas.** \* La quimioterapia ha sido administrada en los dos casos como tratamiento coadyuvante a la cirugía. Los 4 casos en los que no se aplicó tratamiento se corresponden con dos neuroblastomas suprarrenales que presentaron una regresión espontánea, un mediastínico con regresión parcial y un paciente con neuroblastoma cervical que se perdió su seguimiento.



**Figura 28. Estado actual de supervivencia.** \* La ausencia de tumor se ha producido en 6 casos por el tratamiento aplicado y en 2 casos por regresión espontánea sin la aplicación de ninguna medida terapéutica. Supervivencia media y rango: 6.5 años (2 meses-13años).

Tabla 22. Características clínicas de los pacientes con neuroblastomas.

	<b>NB-1</b>	<b>NB-2</b>	<b>NB-3</b>	<b>NB-4</b>
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer	Varón	Varón
<b>Año diagnóstico</b>	1990	1992	1993	1994
<b>Localización</b>	Suprarrenal derecha	Suprarrenal izquierda	Suprarrenal bilateral, hepática y tejidos blandos	Suprarrenal derecha
<b>Estadio</b>	I	I	IV	I
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	3ª semana	Prenatal	Al nacer	Prenatal
<b>Presentación</b>	Vómitos	Prenatal	Lesiones cutáneas (escroto, axila, vértex)	Prenatal
<b>Malformación</b>	No	No	No	No
<b>AVM/AHV</b>	-	1.07	0.24	0.3
<b>Enolasa<sup>a</sup></b>	12.3	42	60	41.3
<b>Ferritina<sup>b</sup></b>	577	207	86	150
<b>MIBG</b>	Si	No	Si	Si
<b>PMO</b>	Si	Si	Si	No
<b>Tratamiento</b>	Resección a los 2 meses	Resección a los 6 meses porque aunque había disminuido, la enolasa era elevada	Resección a los 4 meses más quimioterapia (VRC,CFM, carboplatino, epiadriamicina)	Resección al mes
<b>Estado actual</b>	13 años, no restos	11 años, no restos	10 años con resto calcificado en suprarrenal izquierda y un nódulo subcutáneo en miembro inferior izquierdo	9 años, no restos

a en mcgr/l; b en ngr/dl; MIBG: gammagrafía con metayodobencilguanidina; PMO: punción de médula ósea; VRC: vincristina; CFM: ciclofosfamida

Tabla 22. Características clínicas de los pacientes con neuroblastomas (continuación).

	<b>NB-5</b>	<b>NB-6</b>	<b>NB-7</b>	<b>NB-8</b>
<b>Sexo</b>	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
<b>Año</b>	1994	1995	1995	1996
<b>Localización</b>	Cervical izquierda	Retroperitoneal	Cervical izquierda	Retroperitoneal
<b>Estadio</b>	I o II A	III	I	II A
<b>Inicio de las manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	Al nacer	Al nacer	Al nacer
<b>Presentación</b>	Distrés respiratorio	Masa hipocondrio izquierdo	Distrés respiratorio	Vómitos
<b>Malformación</b>	No	Riñón herradura, defecto cierre arcos post L4-sacro	No	No
<b>AVM/AHV</b>	Normal	0.25	0.11	0.75
<b>Enolasa<sup>a</sup></b>	10.5	33	10.3	13
<b>Ferritina<sup>b</sup></b>	477	298	219	75
<b>MIBG</b>	Si	No	Si	Si
<b>PMO</b>	Si	Si	Si	No
<b>Tratamiento</b>	Resección al mes	Resección al mes y medio	Punción biopsia, no resección	Resección subtotal a los 4 meses
<b>Estado actual</b>	A las 72 h resección. Por recidiva tumoral se aplica quimioterapia (VCR,CFM,VP-16 carboplatino). EXITUS a los 3 meses por sepsis	8 años, no restos	Pérdida tras 2 meses de seguimiento	7 años, no restos

a en mcg/l; b en ngr/dl; MIBG: gammagrafía con metayodobencilguanidina; PMO: punción de médula ósea; VRC: vincristina; CFM: ciclofosfamida

Tabla 22. Características clínicas de los pacientes con neuroblastomas (continuación).

	<b>NB-9</b>	<b>NB-10</b>	<b>NB-11</b>	<b>NB-12</b>
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón	Varón
<b>Año</b>	1997	1998	1999	1999
<b>Localización</b>	Suprarrenal derecha	Mediastino posterior	Suprarrenal derecha	Suprarrenal derecha
<b>Estadio</b>	I	I	I	I
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Prenatal	4ª semana	Prenatal	10 días
<b>Presentación</b>	Prenatal	Hallazgo casual en radiografía de tórax por cardiopatía congénita	Prenatal	Masa Abdominal
<b>Malformación</b>	No	Síndrome dismórfico con cardiopatía congénita	No	No
<b>AVM/AHV</b>	0.7	1.3	0.46	1.6
<b>Enolasa<sup>a</sup></b>	8.4	-	31.8	20.5
<b>Ferritina<sup>b</sup></b>	70	43	118	245
<b>MIBG</b>	Si	Si	Si	No
<b>PMO</b>	No	Si	No	No
<b>Tratamiento</b>	Regresión a los 10 meses	Sólo biopsia y no ha disminuido	Regresión a los 16 meses	Resección a los 29 días de vida
<b>Estado actual</b>	6 años, no restos	5 años, sin cambios clínicos	4 años, no restos	4 años, no restos

a en mcg/l; b en ngr/dl; MIBG: gammagrafía con metayodobencilguanidina; PMO: punción de médula ósea.

### 2.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Describiremos los posibles factores etiopatogénicos en 11 pacientes, ya que un caso renunció a participar en el estudio para no recordar lo sucedido.

La edad media de las madres y padres fue de 32 y 34 años respectivamente, no existiendo en ningún caso consanguinidad. Todos los casos eran de nacionalidad española, con predominio de varones (ocho casos).

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. Mayoritariamente pertenecían a la provincia de Castellón en cinco casos, siendo dos de la provincia de Alicante (más el paciente que rehusó a participar en el estudio) y cuatro de Valencia. Existe predominio urbano en siete y rural en cuatro, con proximidad a diferentes fábricas o industrias: madereras y muebles en dos, goma y caucho (reciclaje de ruedas) en uno, gasolinera en uno, refinado, azulejos y fundición de hierro en uno, azulejera en uno, empaquetado y distribución de arena de silicato de Zirconio (utilizada en la fabricación de azulejos) en uno, almacenamiento de pesticidas en un caso. Proximidad a líneas de alta tensión o centrales eléctricas en cuatro y línea férrea en un caso, con un grado de electrificación del domicilio variable (entre 7 y 13 aparatos eléctricos); a central nuclear en un caso; y a explotaciones agrícolas (hortalizas, cereales, olivos y naranjas) en ocho. Se registra en dos casos el acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola.

Exposición ocupacional. Las profesiones más destacables maternas son: peluquería en dos, artes gráficas (montaje de máquinas diapositivas), fábrica maderera (exposición polvo y serrín), manipulación de colas (zapatos), almacén de abonos y pesticidas, electromedicina, confección textil industrial, limpiadora; y paternas: pescador con radar, restaurante, construcción, maquinista de tren, soldador, fábrica maderera (exposición polvo y serrín), médico, almacén de abonos y pesticidas, agricultor en dos, electromedicina y albañil.

Drogas. Existe una importante exposición al tabaco, activo y pasivo, siendo fumadores activos, diez padres y siete madres; y fumadores pasivos, nueve padres y nueve madres, con un consumo de tabaco elevado (10-40 cigarrillos/día) y durante largos periodos de tiempo. Sólo un caso no presentaba exposición activa materna ni paterna, y se correspondía con los únicos exfumadores. Consumo de alcohol con carácter esporádico en dos y con

carácter diario en cuatro, aunque con ingestas escasas (1-2 vasos de vino o cerveza con las comidas/día); sólo en cinco casos no existe consumo de alcohol. Consumo esporádico de hachís, marihuana y "speed" en los dos padres de un paciente.

Radiaciones ionizantes. Se objetiva una intensa exposición preconcepcional en una madre por su patología renal de base (litiasis renal recidivante), con más de 25 exposiciones a rayos X, y en dos padres por diferentes traumatismos y revisiones de empresa, más de 10 exposiciones a rayos X. Otras exposiciones leves se han recogido en siete padres y tres madres.

#### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable. Tres casos asociaron posibles infecciones durante la gestación (varicela, infección urinaria y candidiasis vaginal), e historia previa de abortos en otros cuatro casos. No existían características peculiares al nacimiento, sólo un caso fue un prematuro de 35 semanas de gestación con 1.805 gr al nacimiento. En dos casos se asociaron anomalías congénitas, consistentes en un síndrome dismórfico con cardiopatía congénita, y riñón en herradura con defecto de cierre de los arcos posteriores L4-sacro, como ya hemos comentado en la parte clínica.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad, y la exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional, no existiendo exposición a radiaciones ionizantes en ningún caso.

Exposición a drogas y medicamentos. Existe una importante exposición al tabaco, activo en seis (3-40 cigarrillos/día) y pasivo en diez; no se registra consumo durante el embarazo de alcohol ni té, aunque sí de café en cuatro (entre 1 y 3 tazas/día). Se aplicaron tintes capilares en dos casos con una perioricidad trimestral, y tres utilizaban maquillaje facial diario. Se recoge consumo de diferentes medicaciones: todos los casos recibieron suplementos vitamínicos durante los 9 meses de gestación; analgésicos en ocho (paracetamol en seis y metamizol magnésico en dos), laxantes en dos (lactulosa), antiácidos en tres (almagato), antiemético en uno (doxilamina) y antibiótico (?) en un caso. El uso ha sido variable, desde tomas esporádicas en los analgésicos a tomas prolongadas, incluso abarcando todo el periodo gestacional (antiácidos).

En relación a los diferentes tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento para

la esterilidad), registramos: la no utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación, aunque algunos nunca los habían utilizados y otros los habían abandonado desde cuatro meses hasta 5 años antes de la concepción. En un caso existía un tratamiento para la esterilidad (clomifeno).

#### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia excepto en un caso en el que existe un predominio del cáncer de mama a edad temprana.

## **2.2. DISCUSIÓN**

### **2.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar los siguientes comentarios: a) Constituye un tumor neonatal frecuente; así, ocupa el primer lugar en orden de frecuencia en el primer periodo (21.3%), y solo precedido por los hemangiomas en nuestro estudio (16.2%), por los motivos ya comentados con anterioridad. El número de casos por año es similar en ambos periodos, manteniéndose constante en aproximadamente un neuroblastoma por año. b) Existe una mayor agresividad terapéutica durante el primer periodo no relacionada con el estadio tumoral; así, tan sólo un caso no recibió tratamiento durante 1971-1992. c) Se registra una supervivencia elevada ligeramente superior en el último periodo, 82% frente a 92%.

Comentaremos de manera resumida la experiencia de algunas instituciones médicas con una amplia experiencia, y mayor casuística publicada en relación con neuroblastomas neonatales.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores diagnosticados en los 3 primeros meses de vida, de los que 31 (18%) fueron neuroblastomas, nueve estadio I, uno estadio II, cinco estadio III, siete estadio IV y nueve IVs. El tratamiento aplicado con mayor frecuencia es la cirugía en 19 casos (uno de ellos falleció en el acto quirúrgico), seguido de quimioterapia en 7 y radioterapia, como



coadyuvante de la cirugía en 5. Doce, incluyendo seis casos diagnosticados incidentalmente en el estudio postmortem, no recibieron tratamiento. Se registró una elevada mortalidad: sólo once sobrevivieron (35%).

El St. Jude Children's Research Hospital de Memphis (Crom DB *et al.*, 1989) registró 34 tumores neonatales, de los que 19 (55.9%) fueron neuroblastomas. La localización más frecuente fue la glándula suprarrenal (siete casos) y paraespinal (tres casos), siendo la localización abdominal (dos), mediastínica (dos), sacrocoxígea (dos), paravertebral (uno) y cervical (uno), menos frecuente. Un caso con estadio IVs, la localización primaria era desconocida. Ninguno se asoció a anomalías congénitas. En 15 casos se realizó cirugía, 15 recibieron quimioterapia (6 vincristina, 14 ciclofosfamida y 11 adriamicina) y 8 radioterapia. Cinco fallecieron, estando los restantes vivos con una media de seguimiento de 10 años (4 meses y 24 años).

El The Hospital for Sick Children's de Toronto (Campbell AN *et al.*, 1987) registró 102 tumores neonatales, de los que 48 (47%) fueron neuroblastomas, siendo el tumor más frecuente. Dieciseis casos tenían un neuroblastoma in situ y fueron diagnosticados en la autopsia por otros motivos no relacionados. La localización más frecuente fue la suprarrenal en catorce casos, siendo en cinco la afectación bilateral, siete cervicales (de los que dos presentaron un síndrome de Horner unilateral), ocho toracoabdominales paraespinales y tres pélvicos. La mortalidad directa dependía del estadio, registrándose un total de once fallecidos, correspondiendo cuatro a estadio IV (4/5) y seis a IVs (6/14). El 45% recibieron alguna modalidad terapéutica, cirugía, quimioterapia o radioterapia. De los 21 supervivientes con una media de seguimiento de 13 años (6-30 años), uno presentó 18 años después de la radioterapia un carcinoma papilar multifocal de tiroides y otro paciente falleció en accidente de tráfico.

El United Kingdom Children's Cancer Study Group (Moppett J *et al.*, 1999) que recoge la casuística de 22 centros de Gran Bretaña registró 33 casos de neuroblastomas en el periodo neonatal en un periodo de nueve años, y suponía el 4% de todos los neuroblastomas registrados por este grupo. En doce existía diagnóstico ecográfico prenatal y la mayoría tenían un origen adrenal (23 casos), estadio IVs y asintomáticos. El tratamiento aplicado de forma aislada o en combinación dependía de estadio tumoral; así, se aplicó cirugía en 21 casos, quimioterapia en 15, radioterapia en 2 y se realizó un trasplante de médula en un caso. La supervivencia fue del 91% con una media de seguimiento de dos años. Sólo tres casos fallecieron incluyendo un mortinato.

**Tabla 23. Principales instituciones médicas con experiencia en neuroblastomas neonatales.**

	<i>Hospital Infantil La Fe de Valencia</i>	<i>Children's Hospital Birmingham</i> <small>(Parkes SE et al., 1994)</small>	<i>St. Jude Children's Research H. Memphis</i> <small>(Crom DB et al., 1989)</small>	<i>The Hospital for Sick Children's Toronto</i> <small>(Campbell AN et al., 1987)</small>	<i>United Kingdom Children's Cancer Study Group</i> <small>(Moppett J et al., 1999)</small>
Total tumores	74	170	34	102	-
Neuroblastomas	12	31	19	48	33
Periodo (años)	10	29	26	60	9
% /tumores-año	16.2 / 1.2	18 / 1.06	56 / 0.73	47 / 0.8	- / 3.7
Localización	Suprarrenal	Suprarrenal	Suprarrenal	Suprarrenal	Suprarrenal
Prenatal	4	?	?	?	12
Estadío	I	I, IVs	III	?	IVs
Presentación más frecuente	Prenatal, masa abdominal	?	Masa abdominal	?	Asintomático
Tratamiento	Q (8) Qt (2) no tratamiento (4)	Q (19) Qt (7) Rt (5) No trat. (12)	Q (15) Qt (15) Rt (8)	Alguna modalidad de tratamiento con Q, Qt o Rt en el 45%	Q (21) Qt (15) Rt (2) Tmo (1)
Estado actual	Exitus 1 Supervivencia 91.7%	Exitus 20 Supervivencia 35%	Exitus 5 Supervivencia 73.7%	Exitus 11 Supervivencia 77%	Exitus 3 Supervivencia 91%

Q: cirugía; Qt: quimioterapia; Rt: radioterapia; Tmo: trasplante de médula. Las modalidades de tratamiento fueron aplicadas de forma aislada o coadyuvante

Como puede objetivarse en la tabla el número total de tumores resgistrados por las distintas instituciones médicas, así como el número de neuroblastomas, porcentaje de los mismos y número de casos por año, oscila considerablemente. Ello viene motivado por los diferentes criterios de selección de pacientes y los años de estudio. Así, el Children's Hospital de Birmingham recoge los tumores de histología benigna y maligna, en menores de tres meses desde 1960 a 1989 (29 años), el St. Jude Children's Research Hospital de Memphis solo los de histología maligna en el periodo neonatal durante 26 años (1962-1988), el Hospital for Sick Children's de Toronto igualmente sólo los de estirpe maligna del periodo neonatal durante 60 años (1922-1981) y el United Kingdom Children's Cancer Study Group solo incluye casos de neuroblastoma y no otras variedades tumorales, durante un periodo de nueve años (1986-1994). Aunque existe esta disparidad de criterios, sí podemos objetivar que en las dos instituciones que incluyen tumores de histología benigna y maligna, como son el Children's Hospital de Birmingham y nuestro hospital, el porcentaje de

neuroblastomas con respecto al total de tumores es similar, 18 y 16.2% respectivamente. Las tumoraciones de histología maligna, que no de comportamiento clínico, son los tumores más frecuentes del periodo neonatal, 56 y 47% en el St. Jude Children's Research Hospital de Memphis y Hospital for Sick Children's de Toronto respectivamente.

La localización más frecuente en todas las instituciones es la adrenal, correspondiendo principalmente a estadios I y IVs. El diagnóstico prenatal fue de aproximadamente un tercio de los casos del United Kingdom Children's Cancer Study Group (36.4%) y de nuestra casuística (33.4%), no referenciándose datos en las restantes publicaciones.

Se aplicaron diferentes pautas terapéuticas en las diferentes instituciones, siendo la cirugía la más utilizada. Cabe destacar que en dos de los estudios, todos los pacientes recibieron alguna modalidad de tratamiento sin que la observación de la tumoración desde el punto de vista clínico y ecográfico constituyera un forma de seguimiento evolutivo (St. Jude Children's Research Hospital de Memphis y United Kingdom Children's Cancer Study Group). En las restantes, incluida nuestro hospital, entre un tercio (33.4%) y la mitad (55%) de los pacientes se optó por realizar controles evolutivos clínicos y ecográficos sin aplicar ningún tratamiento.

A excepción del Children's Hospital de Birmingham que presenta una mortalidad elevada (20 casos) y escasa supervivencia (35%), el pronóstico del neuroblastoma en las restantes instituciones, y en la nuestra, es bueno con supervivencias entre el 74% del St. Jude Children's Research Hospital de Memphis y el 92% de nuestro hospital, en el que solo un paciente falleció.

### **2.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

La etiología del neuroblastoma es desconocida. Los trabajos referentes a los distintos factores etiopatogénicos son escasos y no hacen referencia exclusiva al periodo neonatal, abarcando diferentes periodos de la edad pediátrica e incluyendo casos neonatales, y sin encontrar los estudios epidemiológicos realizados suficiente evidencia científica sobre los diferentes factores de riesgo descritos. Diferentes medicaciones (Satgé D *et al.*, 1998; Bodeur GM, 1991; Kramer S *et al.*, 1987; Schwartzbaum JA, 1992) y la utilización de tratamiento hormonal durante la gestación (Kramer S *et al.*, 1987; Schwartzbaum JA, 1992; Michalek AM *et al.*, 1996; Olshan AF *et al.*, 1999b) son los factores más sugestivos relacionados con un incremento en el riesgo de neuroblastoma en la descendencia, aunque

no queda reflejado en todos los estudios. Se han evaluado diferentes características del nacimiento, anomalías congénitas, consumo de alcohol y tabaco, pesticidas y exposición ocupacional paterna y materna a diferentes factores (Bodeur GM, 1991; Kramer S *et al.*, 1987; Schwartzbaum JA, 1992; Johnson CC y Spitz MR, 1985; Neglia JP *et al.*, 1988; Kinney H *et al.*, 1980; Bunin GR *et al.*, 1990b; Spitz MR y Johnson CC, 1985; Wilkins JR y Hundley VD, 1990; Hamrick SE *et al.*, 2001; De Roos *et al.*, 2001; Daniels JL *et al.*, 2001; Yang Q *et al.*, 2000; Kerr MA *et al.*, 2000; Olshan AF *et al.*, 1999a; Olshan AF *et al.*, 1999b), pero con resultados inconsistentes. Algunos estudios encuentran que las infecciones durante la gestación no son factores etiopatogénicos relacionados con el desarrollo de neuroblastoma (Nyari TA *et al.*, 2003; Hamrick SE *et al.*, 2001), y otros han descrito el factor protector ejercido por el uso de suplementos vitamínicos durante la gestación (Olshan AF *et al.*, 2002). En la tabla 24 se recogen los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo del neuroblastoma, recogidos en el United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) y en los principales estudios publicados. Trabajos más recientes, utilizan las características clínicas y moleculares (amplificación oncogen N-myc, pérdida de la heterogocidad del brazo corto del cromosoma 1, e hiperploidía) para establecer subgrupos homogéneos para futuras investigaciones epidemiológicas (Brodeur GM y Castleberry RP, 1997).

**Tabla 24. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de los neuroblastomas, según datos del United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) y otros estudios relevantes.**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIAS
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Medicaciones durante la gestación o consumo preconcepcional	Riesgo incrementado durante la gestación: anfetaminas, diuréticos, tranquilizantes, relajantes musculares. Tintes capilares. Tratamiento materno con fenitoína.	Satgé D <i>et al.</i> , 1998; Bodeur GM, 1991; Kramer S <i>et al.</i> , 1987; Schwartzbaum JA, 1992
Hormonas (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad)	Varios estudios encuentran un incremento en el riesgo (uno de ellos x 10 en tratamientos para la infertilidad) aunque otros estudios no.	Kramer S <i>et al.</i> , 1987; Schwartzbaum JA, 1992; Michalek AM <i>et al.</i> , 1996; Losan AF <i>et al.</i> , 1999b

**Tabla 24. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de los neuroblastomas, según datos del United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) y otros estudios relevantes (continuación).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIAS
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Características del nacimiento	Algunos estudios recogen un aumento de riesgo con bajo peso al nacer, y un efecto protector de parto prematuro. No se ha confirmado en otros estudios.	Schwartzbaum JA, 1992; Johnson CC y Spitz MR, 1985; Neglia JP <i>et al.</i> , 1988; Hamrick SE <i>et al.</i> , 2001; De Roos <i>et al.</i> , 2001
Anomalías congénitas	Una variedad de anomalías congénitas han sido relacionadas en un pequeño número de casos, aunque el patrón de su asociación no se ha encontrado.	Bodeur GM, 1991
Abortos previos	Resultados dispares.	Schwartzbaum JA, 1992; Neglia JP <i>et al.</i> , 1988; Hamrick SE <i>et al.</i> , 2001;
Alcohol (página 24)	Algunos estudios registran una relación dosis-dependiente durante el embarazo, pero otros no. Se ha asociado con el síndrome alcohólico fetal. También datos dispares del consumo preconcepcional.	Kramer S <i>et al.</i> , 1987; Schwartzbaum JA, 1992; Kinney H <i>et al.</i> , 1980; Yang Q <i>et al.</i> , 2000
Tabaco (página 23)	Diferentes estudios han encontrado resultados dispares tanto a nivel preconcepcional como transplacentario	Kramer S <i>et al.</i> , 1987; Schwartzbaum JA, 1992; Buck GM <i>et al.</i> , 2001; Yang Q <i>et al.</i> , 2000 ; Ferris i Tortajada J <i>et al.</i> , 2004
Exposición ocupacional paterna y materna	Aunque los resultados no son concluyentes, se ha encontrado un incremento del riesgo en diferentes profesiones paternas y maternas: electrónico, agricultor, embalaje y manufacturaciones de materiales. Especificas asociaciones con campos electromagnéticos, pesticidas (también uso doméstico), hidrocarburos, polvo, goma, pintura y radiación, soldadores, peluqueras, jardineras y panaderas	Bunin GR <i>et al.</i> , 1990b; Spitz MR y Johnson CC <i>et al.</i> , 1985; Wilkins JR y Hundley VD, 1990; De Roos <i>et al.</i> , 2001; Daniels JL <i>et al.</i> , 2001; Kerr MA <i>et al.</i> , 2000; Olshan AF <i>et al.</i> , 1999 a y b
Radiaciones ionizantes (páginas 19-20)	Estudios dispares y no concluyentes	AAP, 1998; Doll R y Wakefard R, 1997

**Tabla 24. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de los neuroblastomas, según datos del United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) y otros estudios relevantes (continuación).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIAS
<b>FACTORES DE RIESGO NO RELACIONADOS</b>		
Infecciones durante la gestación	Varios estudios no encuentran asociación	Nyari TA <i>et al.</i> , 2003; Hamrick SE <i>et al.</i> , 2001
<b>FACTORES PROTECTORES</b>		
Vitaminas durante la gestación	Se ha descrito el factor protector	Olshan AF <i>et al.</i> , 2002

A continuación comentamos resumidamente tres publicaciones recientes de las reseñadas anteriormente.

Un estudio de casos y controles relacionó diferentes factores perinatales con el desarrollo de neuroblastoma. Se registraron 155 niños con diagnóstico histológico de neuroblastoma diagnosticado antes de los cinco años (incluye casos neonatales) y recogidos en el New York State Cancer Registry. Los prematuros y post-término fueron asociados con una disminución del riesgo (OR= 0.4, IC 95% 0,1-0,9 y OR= 0.3, IC 95% 0,1-0,7, respectivamente) en el análisis de regresión logística. Entre los diferentes factores relacionados con un riesgo aumentado, destaca el consumo de tabaco durante la gestación (OR= 1.6, IC 95% 0.9-2.8) (Buck GM *et al.*, 2001).

Un estudio multicéntrico de casos y controles, relacionó la exposición ocupacional de los padres a diferentes agentes químicos con el desarrollo de neuroblastoma. Se registraron 538 niños con diagnóstico histológico de neuroblastoma antes de los 19 años (incluye casos neonatales) y recogidos en el Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group en EE.UU y Canadá. Este estudio no objetivó una relación con la exposición materna. La exposición paterna a hidrocarburos como gasolina diesel (OR= 1.5, IC 95% 0.8-2.6), disolventes de lacas (OR= 3.5, IC 95% 1.6-7.8) y trementina (OR= 10.4, IC 95% 2.4-44.8) fueron asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar neuroblastoma en su descendencia, así como exposición a serrín (OR= 1.5, IC 95% 0.8-2.8) y soldadores (OR= 2.6, IC 95% 0.9-7.1) (De Roos AJ *et al.*, 2001).

En otro estudio a partir de los pacientes registrados en el Children's Cancer Group y Pediatric Oncology Group en EE.UU y Canadá, se relacionó el consumo de complejos vitamínicos durante la gestación y el riesgo a desarrollar neuroblastoma. Encontraron que el consumo diario de un complejo vitamínico en los meses previos y durante la gestación se asociaba con una reducción en el riesgo del 30-40% (Olshan AF *et al.*, 2002).

Con respecto a estas asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura y en relación a los 11 pacientes con neuroblastoma en los que se estudiaron los potenciales factores etiopatogénicos, podemos realizar los siguientes comentarios:

Medicaciones durante la gestación. Ninguna de las diferentes medicaciones utilizadas y comentadas en el apartado de resultados (paracetamol, metamizol magnésico, lactulosa, almagato, doxilamina y antibiótico) han sido asociadas con los neuroblastomas que figuran en la tabla 24; tan solo, la aplicación de tintes capilares durante la gestación, presente en dos casos, ha sido relacionado directamente con el neuroblastoma.

Hormonas (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad). En ninguno de los casos existía el uso de anticonceptivos hormonales durante la gestación, algunos nunca los habían utilizados y otros los habían abandonado desde 4 meses a 5 años antes de la concepción. En un caso existía un tratamiento contra la esterilidad (clomifeno).

No existían características peculiares al nacimiento, sólo un caso fue un prematuro de 35 semanas de gestación con 1.805 gr al nacimiento. Tan sólo dos pacientes asociaban anomalías congénitas. Aunque la existencia de abortos previos se ha relacionado con resultados dispares, más de un tercio de nuestros pacientes entrevistados (36.4%) habían presentado un aborto con anterioridad.

Consumo de alcohol. Aunque algunos estudios registran una relación dosis-dependiente durante el embarazo, otros no. Se ha asociado con síndrome alcohólico fetal. No existía consumo de alcohol durante el embarazo en nuestros casos. Aunque los datos del consumo preconcepcional son dispares, sólo en cinco casos no existía consumo del mismo, aunque en los seis restantes el consumo era esporádico o con carácter diario pero con ingestas escasas.

Tabaco. Diferentes estudios han encontrado resultados dispares tanto a nivel preconcepcional como transplacentario. En nuestra casuística existe una importante

exposición al tabaco, activo, pasivo, preconcepcional y gestacional. Destaca que en todos los casos existe exposición al tabaco en alguno de sus progenitores a excepción de un caso, cuya madre y padre son exfumadores, siendo el consumo cuantitativamente elevado y durante largos periodos de tiempo. Además, existe consumo esporádico de hachís, marihuana y speed en los dos padres de un caso, y aunque no ha sido relacionado directamente con el neuroblastoma, sí con tumores del SNC y leucemias.

Exposición ocupacional. Aunque los resultados no son concluyentes, se ha encontrado un incremento en el riesgo en diferentes profesiones paternas y maternas que figuran en la tabla 24. En nuestros pacientes existen múltiples exposiciones ocupacionales relacionadas con los neuroblastomas: agricultor dos, campos electromagnéticos en cinco (artes gráficas, electromedicina en dos, pescador con radar, maquinista de tren), pesticidas en uno, polvo (fábrica maderera con exposición a polvo y serrín en dos), soldador en un caso, peluquera en dos casos. Estos trabajos se han mantenido durante el periodo de gestación en la mayoría de los casos.

Radiaciones ionizantes. Como ya hemos comentado anteriormente, la radiación ionizante a nivel de exposición transplacentaria está considerada como un agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000) y se relaciona con un mayor riesgo a desarrollar leucemias agudas y otros tipos tumorales, entre los que destaca el neuroblastoma (páginas 19-20). En nuestra serie no hubo exposición gestacional en ningún caso. Si existe una intensa exposición preconcepcional en una madre, por patología renal de base, recibiendo un número de exposiciones a rayos X superior a 25, y en dos padres por diferentes traumatismos y revisiones de empresa (10 exposiciones a rayos X aproximadamente).

Infecciones durante la gestación. Varios estudios no encuentran asociación entre infecciones y neuroblastoma. En tres de nuestros casos se dieron infecciones durante el periodo gestacional (varicela, infección urinaria y candidiasis vaginal).

Aunque se ha descrito el factor protector del consumo de complejos vitamínicos durante la gestación, la mayoría de nuestros casos los habían ingerido durante los 9 meses de gestación.

Posibles factores etiopatogénicos descritos en otras variedades tumorales (y que a lo largo de este trabajo describimos), y no específicamente en los neuroblastomas, aparecen en nuestros pacientes en relación al entorno del domicilio y la carga genética familiar.



Dentro de las diferentes formas de exposición preconcepcional, adquiere una importancia relevante el entorno del domicilio, en relación con la exposición a diferentes agentes contaminantes ambientales (físicos o químicos). En nuestros casos existe un predominio urbano con proximidad a diferentes fábricas e industrias entre las que destacan industrias madereras y azulejeras, aunque la variedad de otras fábricas es amplia, como se ha comentado en el apartado de resultados. En el 45% se documenta proximidad a fuentes de radiación no ionizante, líneas de alta tensión (transformadores eléctricos o líneas férreas), aunque no existe un alto grado de electrificación del domicilio (>15 aparatos eléctricos) en ninguno de ellos. Aunque el predominio es urbano, en el 72.7% existe proximidad a explotaciones agrícolas y en dos casos existe acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola. Cercanía a central nuclear en un caso. Todo ello traduce una posible exposición a diferentes productos químicos entre los que destacan los pesticidas, así como proximidad a fuentes de radiación no ionizante. Este entorno se mantuvo durante la gestación.

La descripción de agrupamientos familiares de neuroblastoma y su desarrollo en sucesivas generaciones de un árbol genealógico, evidenció la existencia de un patrón de herencia autosómico dominante. La proporción de neuroblastomas hereditarios es del 1% y se presentan en personas con la primera mutación adquirida precigóticamente. Si estos pacientes sobreviven, la mitad de sus descendientes presentarán la mutación germinal con un riesgo de desarrollar un neuroblastoma del 63%. El gen y su localización cromosómica exacta no se ha podido establecer debido a la rareza de los casos hereditarios, sugiriéndose que podría afectar a los factores y/o receptores del crecimiento neural (TRK-A), el oncogén N-myc (brazo corto del cromosoma 2) o a la mutación del brazo corto del cromosoma 1(p 134-p 36.3). En ningún caso existía algún familiar con neuroblastoma. Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares, pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia, excepto en un caso con predominio de cáncer de mama a edad temprana.

De forma esquemática, en la tabla 25 se reflejan numéricamente los factores etiopatogénicos recogidos en nuestros pacientes.

**Tabla 25. Principales factores etiopatogénicos de los Neuroblastomas, presentes en los casos de nuestro hospital.**

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (n = 11)</b>
Medicaciones durante la gestación o consumo preconcepcional (anfetaminas, diuréticos, tranquilizantes, relajantes musculares), tintes capilares, tratamiento materno con fenitoína.	1
Hormonas (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad)	1
Características del nacimiento	1
Anomalías congénitas	2
Abortos previos	4
Alcohol	6
preconcepcional	0
transplacentario	0
Tabaco (preconcepcional y transplacentario)	11
Exposición ocupacional paterna y materna:	
electrónico	0
agricultor	2
manufacturaciones de materiales	0
campos electromagnéticos	5
pesticidas (también uso doméstico)	2
hidrocarburos	0
polvo	2
goma	0
pinturas	0
soldadores	1
peluqueras	2
jardineras	0
panaderas	0
Radiaciones ionizantes	
preconcepcional	3
transplacentaria	0
Radiaciones no ionizantes (entorno)	5
Infecciones durante la gestación	3
Complejos vitamínicos durante la gestación	11
Agrupamientos familiares	0

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral, podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio. No obstante, los diferentes criterios de selección de casos y la diferente amplitud de los periodos de estudio, hacen que existan diferencias en algunas de las características clínicas, y más concretamente en la supervivencia de las diferentes instituciones. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son escasos, abarcando diferentes periodos de la edad pediátrica e incluyendo casos neonatales. Son muchos los factores estudiados pero ninguno con una fuerte evidencia de asociación; no obstante, estos posibles factores etiopatogénicos aparecen en mayor o menor frecuencia en nuestros pacientes, destacando tres de ellos por su presencia en un número considerable de casos: aborto en una gestación previa, exposición al tabaco con carácter preconcepcional y transplacentario, y exposición ocupacional materna y paterna.



### **3. TERATOMAS**

#### **3.1. RESULTADOS**

##### **3.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

###### **3.1.1.1. Introducción**

Aunque los teratomas constituyen en algunas series los tumores más frecuentes del periodo neonatal, 29-37% (Parkes SE *et al.*, 1994; Isaacs H Jr, 1997; Davis CF *et al.*, 1988), los datos son dispares según se consideren la totalidad de los mismos o sólo se haga referencia a los de histología maligna. Así, en un estudio reciente que recoge la incidencia y distribución del cáncer en recién nacidos, y en menores de doce meses, sin incluir tumores de histología benigna, y del que ya se ha hecho referencia en los apartados anteriores y cuyos resultados figuran en las tablas 1 y 2 (página 6), no se registran datos de la incidencia o mortalidad de teratomas malignos durante el periodo neonatal, siendo el porcentaje de distribución escasamente del 3% para los menores de doce meses de vida, y no figurando casos en referencia al periodo neonatal (Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

Por definición, están compuestos por tejidos derivados de las 3 capas del disco embrionario (ectodermo, mesodermo y endodermo), siendo en muchas ocasiones difícil diferenciarlos de malformaciones. El principal rasgo diferencial entre ambos es que los teratomas son capaces de crecer independientemente, mientras que las estructuras malformativas tienen limitada su capacidad de crecimiento de forma similar a cualquier parte del organismo.

Pueden localizarse en diferentes regiones anatómicas, pero los lugares de presentación neonatal más frecuentes son las áreas sacrocoxígea y cervical. Otros lugares de asentamiento son: cerebro, retroperitoneo, mediastino, corazón, pleura, faringe, tiroides, base del cráneo, columna, pelvis, hígado y tejido celular subcutáneo.

Se presenta como una masa, y su sintomatología varía según su localización anatómica. Aunque histológicamente está considerado como un tumor benigno, puede causar la muerte si afecta a estructuras vitales, como cerebro y corazón, o si compromete la vía aérea.

De la misma forma que otros tumores del periodo neonatal, pueden diagnosticarse intrauterinamente mediante el estudio ecográfico, y pueden asociarse a anomalías congénitas, dependiendo de la localización y tamaño del teratoma. Así, son frecuentes las malformaciones del tracto genitourinario, recto, ano, vértebras y médula espinal en los teratomas sacrocoxígeos; y defectos del paladar en los teratomas gigantes craneales y nasofaríngeos.

Se comentan a continuación brevemente sus principales localizaciones (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002):

*Teratoma sacrocoxígeo.* De predominio en mujeres (2:1-4:1), constituye la localización más frecuente, y aunque la mayoría son esporádicos se han documentado casos familiares y de presentación en gemelos. En algunos estudios se cifra su asociación a anomalías congénitas en un 18%, entre las que destacan: fístula traqueoesofágica, ano imperforado, estenosis anorrectal, espina bífida, anomalías genitourinarias, meningocele y anencefalia. Muchos teratomas sacrocoxígeos son pequeños y asintomáticos durante el embarazo y no son descubiertos hasta el nacimiento; en cambio, los de mayor tamaño pueden diagnosticarse con el estudio ecográfico prenatal. Las principales formas de presentación son las siguientes: polihidramnios, hidrops fetal no inmune, placenta grande, distocia y feto muerto. La mayoría son diagnosticados entre la 22 y 34 semanas de gestación, presentando los detectados más allá de la semana 30 de gestación una supervivencia del 75% en contraposición al 7% en los diagnosticados con anterioridad. La determinación de alfafetoproteína y acetilcolinesterasa en el líquido amniótico puede estar elevada, y no es posible su diferenciación de un defecto del tubo neural, ya que la imagen ecográfica puede ser similar.

*Teratoma cervical.* El cuello constituye el segundo lugar más frecuente de asentamiento de los teratomas neonatales. Ocasionalmente se asocian a diferentes anomalías congénitas como ano imperforado, cardiopatía, condrodiasplasia, hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, trisomía 13, fibrosis quística, pero en menor proporción que en los teratomas sacrocoxígeos. El hallazgo principal es la presencia de una masa cervical, pudiendo comprimir la vía respiratoria si son de gran tamaño, debiéndose realizar el diagnóstico diferencial con los linfangiomas. La inmediata intervención quirúrgica de recién nacidos con teratomas cervicales ha reducido significativamente la mortalidad, de un 80% en los casos no operables al 10%-15% en los casos operados.

Otras localizaciones menos frecuentes son: a) *Teratoma del paladar o nasofaríngeo*. Generalmente ocupan la cavidad bucal y se extienden sobre la lengua, aunque también pueden crecer hacia la cavidad craneal. Los de gran tamaño se asocian a polihidramnios (dificultad de deglución), siendo un signo de mal pronóstico. Menos del 10% se asocian a anomalías congénitas, entre las que destacan los defectos del paladar, hipertelorismo, anomalías faciales, hernia umbilical y hemangiomas faciales. El diagnóstico diferencial de lesiones congénitas orofaríngeas incluye entre otras al encefalocele, quiste dermoide, quiste gastrointestinal, tiroides lingual y tumor dermoide. b) *Teratoma gástrico*. Es infrecuente y puede presentarse como una masa abdominal neonatal acompañada de vómitos o sangrado intestinal (hematemesis o melena), o puede producir dificultad respiratoria si comprime el diafragma. Su tratamiento es la extirpación y reconstrucción gástrica, siendo el pronóstico excelente. c) *Teratoma mediastínico*. Supone el 7-10% de los teratomas neonatales, y aunque puede identificarse con estudios de imagen, el diagnóstico definitivo debe hacerse con la exéresis tumoral. El diagnóstico prenatal es probable, siendo el hídrops fetal o la dificultad respiratoria las primeras manifestaciones. El tratamiento de elección es el quirúrgico con un pronóstico favorable. d) *Teratoma intrapericárdico*. Algunos pueden ser detectados mediante la ecografía prenatal y otros por presentar polihidramnios, distrés respiratorio y problemas en la alimentación, así como ser un hallazgo casual en la evaluación radiológica de una neumonía. e) *Teratoma cerebral*. Nace desde la región pineal en la base del cráneo, y constituye el tumor cerebral neonatal más frecuente (ver apartado 5). h) *Teratoma retroperitoneal, orbitario, testicular y placentario* son infrecuentes.

Las principales características histológicas son las siguientes: los teratomas histológicamente benignos están constituidos por diferentes tejidos maduros, de origen epitelial o mesenquimal, con ocasionales formaciones quísticas, pueden presentar focos de tejidos inmaduros que han de ser evaluados con cautela para detectar malignidad. Existen también los teratomas malignos que presentan áreas de tumor de seno endodérmico, con un predominio mayor en relación a otros tipos histológicos.

Pronóstico y tratamiento. La realización de ecografías prenatales seriadas monitorizan el tamaño tumoral, líquido amniótico y el estado del feto. Generalmente, los teratomas sacrocoxígeos y cervicales se asocian a partos prematuros condicionados por la placentomegalia, polihidramnios y tamaño tumoral, pudiendo estar indicada una cesárea, ya que el tratamiento prenatal no está justificado. La mayoría de los teratomas son clasificados histológicamente como maduros, siendo la localización sacrocoxígea la más relacionada con malignidad. La histología maligna en el neonato es del 10%, siendo casi del 100% en los

niños mayores de 3 años. Las recomendaciones en el tratamiento del teratoma sacrocoxígeo son un diagnóstico precoz y una resección completa tumoral, incluyendo el cóxis tan pronto como sea posible. Puede existir recurrencia tumoral, atribuyéndose a una resección incompleta o a la aparición de un segundo tumor primario, recomendándose un seguimiento mínimo de 3 años tras la resección quirúrgica, con monitorización ecográfica y de alfafetoproteína. En los teratomas de otras localizaciones, el tratamiento de elección es también la resección tumoral.

### **3.1.1.2. Casuística**

Si excluimos los teratomas de localización cardiaca (un caso) y cerebral (un caso), cuyos aspectos clínicos serán comentados en los apartados correspondientes, en nuestro estudio registramos nueve teratomas, uno en 1990, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996 y 1998 y dos en 1991, suponiendo el 12.2 % del total de tumores de nuestra casuística y ocupando el tercer lugar en porcentaje de distribución tras los hemangiomas y los neuroblastomas. Si incluimos el teratoma cardiaco y el cerebral, este porcentaje asciende al 14.9%, acercándose al neuroblastoma. A continuación, sólo haremos referencia a los nueve teratomas anteriormente comentados, excluyendo el cardiaco y cerebral, cuyo comportamiento clínico es determinado por su localización anatómica y no por su histología.

Todos los casos se dieron en mujeres de raza blanca y eran histológicamente benignos, maduros con componente predominante quístico en ocho de ellos, sin diagnosticarse ningún caso con histología maligna. La localización más frecuente fue sacrocoxígea en cinco casos, siendo los restantes a nivel cervical, abdominal, mediastínico, y bucal y faríngeo.

La forma de presentación más frecuente fue la objetivación de una tumoración o masa en cinco de los casos al nacimiento, y los cuatro restantes fueron diagnosticados prenatalmente, entre la 25 y 33 semana de gestación. Dos pacientes fueron prematuros y no se asociaron a polihidramnios en ningún caso. Tres de los pacientes asociaban alguna anomalía congénita: angioma en el labio en un caso, un síndrome dismórfico no filiado con fisura palatina, lengua bilobulada y anomalías vertebrales cervicales en el paciente con el teratoma bucal y faríngeo, y una deformidad en el pie (metatarso varo) en otro caso.

El tratamiento fue la resección completa en todos los casos, oscilando el momento de la misma, desde el primer día de vida al final del periodo neonatal. Tres pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas (paresia diafragmática izquierda en el teratoma mediastínico, ascitis quilosa y sepsis por E. Coli en el caso abdominal y una epifisiolisis traumática femoral



derecha en un caso de teratoma sacrocoxígeo), produciéndose la resolución posterior de las mismas en los tres casos. En cuatro de los seis casos cuya resección se realizó pasada la primera semana de vida, se analizó la alfafetoproteína plasmática, siendo elevada en todos ellos. En ninguno de los pacientes se aplicó otra modalidad terapéutica.

Ninguno de los pacientes falleció, registrándose por lo tanto una supervivencia del 100%, lo que unido a la resolución de las complicaciones postquirúrgicas hacen que el pronóstico sea muy favorable.

Las características clínicas de los 9 pacientes con teratoma quedan reflejadas en las figuras 29-34 y en la tabla 26, complementando el texto anterior.

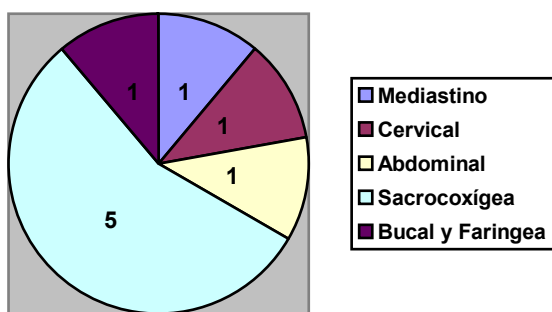


Figura 29. Localización.

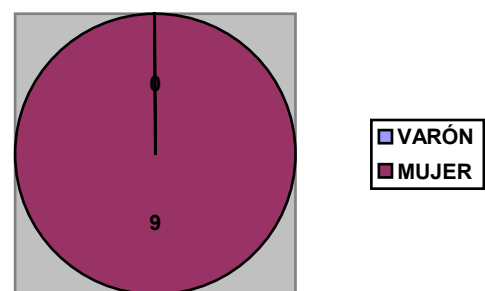


Figura 30. Distribución por sexos.

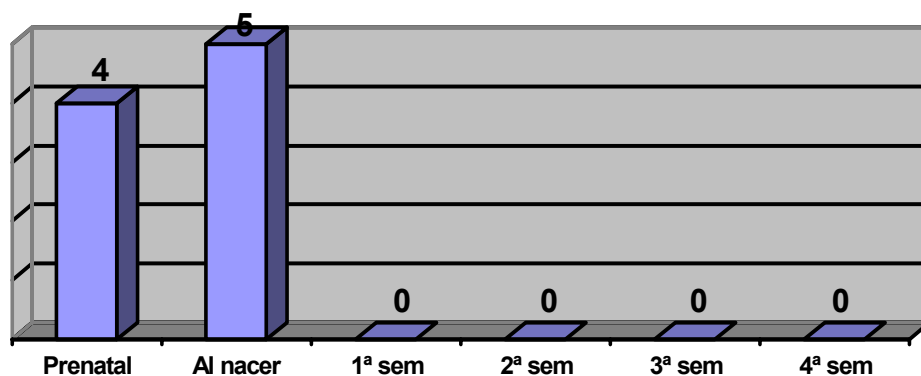


Figura 31. Inicio de las manifestaciones clínicas. Todos los casos fueron diagnosticados prenatalmente o al nacimiento.

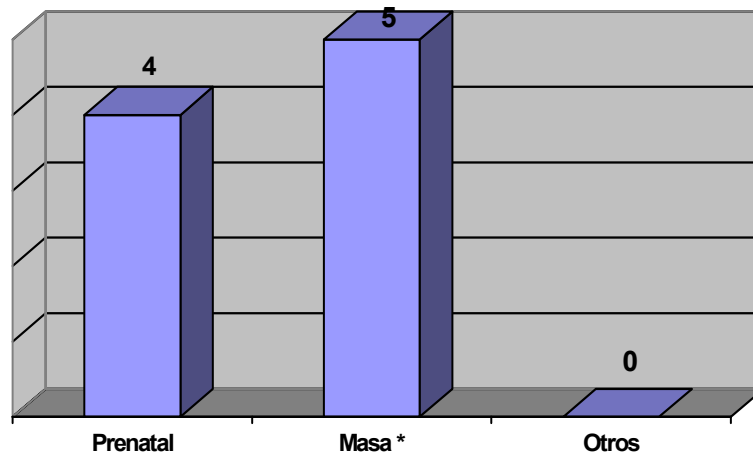


Figura 32. Sintomatología de debut. \* en un caso de localización abdominal.

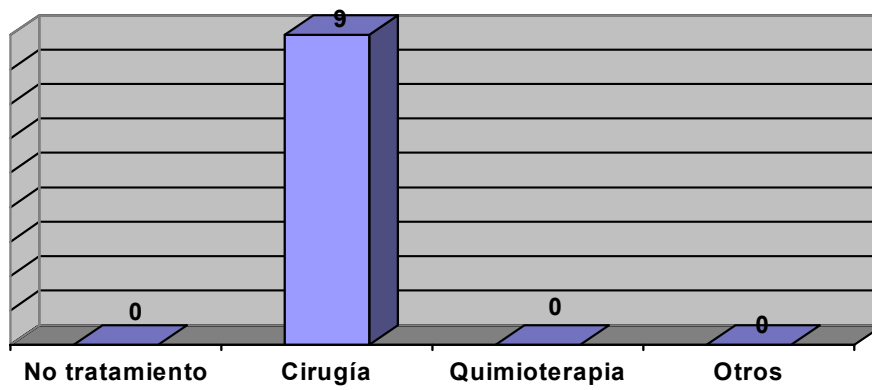


Figura 33. Modalidades de tratamientos aplicados. El único tratamiento aplicado fue la cirugía.

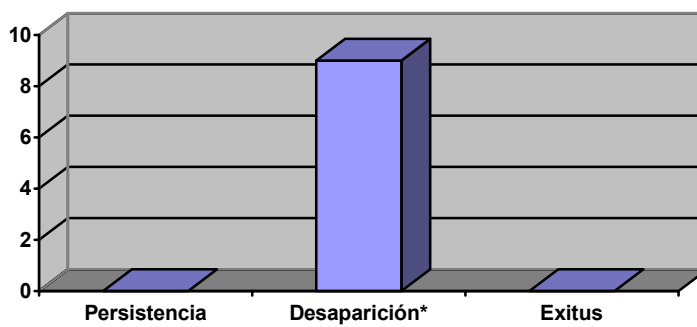


Figura 34. Estado actual de supervivencia. \* Con el tratamiento quirúrgico aplicado. Supervivencia media y rango (años): 9.7 (3-13).

Tabla 26. Características clínicas de los pacientes con teratomas.

	<b>T-1</b>	<b>T-2</b>	<b>T-3</b>	<b>T-4</b>
<b>Diagnóstico</b>	Teratoma	Teratoma	Teratoma	Teratoma
<b>Variedad</b>	Quístico maduro	Quístico maduro	Quístico maduro	Quístico maduro
<b>Localización</b>	Mediastino	Abdominal	Sacrocoxígea	Cervical
<b>Año diagnóstico</b>	1990	1991	1991	1992
<b>Sexo</b>	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
<b>Momento diagnóstico</b>	Prenatal	1º día	1º día	1º día
<b>Presentación</b>	Prenatal (sem 25)	Masa	Masa	Masa
<b>Prematuridad</b>	No	No	No	No
<b>Malformaciones</b>	Angioma en labio	No	No	No
<b>Alfafetoproteína</b>	Elevada	-	Elevada	-
<b>Tratamiento</b>	Resección completa (al mes)	Resección completa (3º día)	Resección completa (6º día)	Resección completa (16º día)
<b>Otros tratamientos</b>	No	No	No	No
<b>Complicaciones</b>	Paresia diafragmática izquierda	Ascitis quillosa, sepsis por E. Coli	No	No
<b>Estado actual</b>	Ausencia de enfermedad a los 13 años	Ausencia de enfermedad a los 12 años	Ausencia de enfermedad a los 12 años	Ausencia de enfermedad a los 11 años

Tabla 26. Características clínicas de los pacientes con teratomas (continuación).

	<b>T-5</b>	<b>T-6</b>	<b>T-7</b>	<b>T-8</b>	<b>T-9</b>
<b>Diagnóstico</b>	Teratoma	Teratoma	Teratoma	Teratoma	Teratoma
<b>Variedad</b>	Quístico maduro	Quístico maduro	Quístico maduro	Maduro	Quístico maduro
<b>Localización</b>	Sacrocoxígea	Sacrocoxígea	Sacrocoxígea	Bucal y faríngea	Sacrocoxígea
<b>Año Diagnóstico</b>	1993	1994	1995	1996	1998
<b>Sexo</b>	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
<b>Momento diagnóstico</b>	1º día	Prenatal	Prenatal	1º día	Prenatal
<b>Presentación</b>	Masa	Masa prenatal	Masa prenatal	Masas	Masa prenatal (33 sem)
<b>Prematuridad</b>	No	No	No	Sí (32 sem)	Sí (36 sem)
<b>Malformación</b>	No	Metatarso varo	No	Fisura palatina, lengua bilobulada, anomalías vértebras cervicales	No
<b>Alfafetoproteína</b>	Elevada	-	Elevada	-	-
<b>Tratamiento</b>	Resección completa (12º día)	Resección completa (1º día)	Resección completa (11º día)	Resección completa (al mes)	Resección completa (1º día)
<b>Otros tratamientos</b>	No	No	No	No	No
<b>Complicaciones</b>	No	Epifisiolisis traumática femoral derecha	No	No	No
<b>Estado actual</b>	Ausencia de enfermedad a los 10 años	Ausencia de enfermedad a los 9 años	Ausencia de enfermedad a los 8 años	Ausencia de enfermedad a los 7 años	Ausencia de enfermedad a los 5 años

### 3.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Aunque en el apartado de aspectos clínicos hemos excluido los teratomas de localización cardiaca y cerebral, en este apartado comentaremos de forma global la totalidad de los teratomas, independientemente de su localización, dado que los diferentes factores etiopatogénicos se relacionan con una extirpe tumoral y no con la localización anatómica.

De los 11 pacientes con teratoma, a continuación describiremos los posibles factores etiopatogénicos en 5 de ellos (uno de ellos el teratoma cardiaco), dado que en los 6 restantes no pudo realizarse la entrevista, al no establecerse contacto en 4 y al rehusar la participación en el estudio en dos; uno de ellos era el teratoma cerebral.

La edad media de las madres y padres fue de 28 y 29 años respectivamente, no existiendo consanguinidad en ninguno de ellos. Todos eran de nacionalidad española y de forma global existía un predominio en mujeres, registrándose solo un paciente varón (teratoma de localización cerebral).

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. La distribución geográfica por provincias de los 11 pacientes era la siguiente: 7 de la provincia de Valencia, 3 de Alicante y uno de Castellón; no obstante, los 5 casos entrevistados pertenecían dos a la provincia de Valencia, dos a la de Alicante y uno a la de Castellón. El predominio era urbano en cuatro y rural en el restante, con proximidad a diferentes fábricas o industrias en tres de ellos: cerámica y metal en uno, polígono industrial (almacenes, artes gráficas) en otro, y a fábricas de mármol, talleres de coches, panificadora, reparaciones de antenas de televisión, desratización y productos químicos en el tercero. Existe proximidad a líneas de alta tensión o centrales eléctricas en cuatro, y a línea férrea en dos, con un grado de electrificación del domicilio variable, entre 6 y 13 aparatos eléctricos. Proximidad a explotaciones agrícolas (tomates y naranjas) en dos y sólo en un caso existe acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso agrícola.

Exposición ocupacional. Las profesiones más destacables de cada una de las madres son: sus labores, aunque seis años antes trabajó en una serrería (tratamiento de madera con colas); cocinera en un bar dos años, aunque con anterioridad trabajó en una carnicería, montaje de cerraduras de ventanas y cremalleras, motores de juguetes, taller textil con máquina de coser durante cinco años y serigrafía con manipulación de disolventes;

dependiente de tienda de ropa dos años y con anterioridad en una joyería durante tres años donde manipulaba pinturas, sierra y soldadura; agente comercial de tienda de regalos; y camarera. Las profesiones más destacables de los cinco padres son: fábrica azulejera desde los 15 años con esmaltadora, elevado nivel de plomo y hierro, así como gases de fuel (presentó diferentes bajas laborales por intoxicación por plomo); camionero, transportando piezas de coches, pescado o madera, también trabajó asfaltando calles, mecánico de camiones y recolección de naranjas; conserje de edificios de apartamentos y representante de tienda de regalos, además es aficionado al bricolaje con utilización diaria de colas y barnices; y cocinero en dos casos.

Drogas. Existe una importante exposición al tabaco, activo y pasivo, registrándose fumadores activos, tres padres y cinco madres; fumadores pasivos, cuatro padres y cinco madres, con consumo de tabaco elevado (20-40 cigarrillos/día) y durante largos periodos de tiempo. Ninguno de los pacientes estaba libre de exposición activa materna y paterna al tabaco. No existe consumo de alcohol materno ni paterno en dos, siendo esporádico en uno y con carácter diario en dos (1-2 copas de coñac/día). En ningún caso consumo de hachís, marihuana u otras drogas ilegales.

Radiaciones ionizantes. Intensa exposición preconcepcional en una madre y en un padre por patología traumatológica, registrándose más de 15 exposiciones a rayos X. Otras exposiciones leves se han recogido en tres padres y tres madres.

### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable, no documentándose ninguna infección durante la gestación ni historia previa de abortos. Como ya comentamos en el apartado clínico, dos pacientes fueron prematuros y ninguno de ellos se asoció a polihidramnios. Tres casos se asociaron a anomalías congénitas: angioma en el labio (teratoma mediastínico), síndrome dismórfico no filiado con fisura palatina, lengua bilobulada y anomalías vertebrales cervicales (teratoma bucal y faríngeo) y metatarso varo (teratoma sacrocoxígeo).

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional, no existiendo exposición a radiaciones ionizantes en ningún caso.

Exposición a drogas y medicamentos. Existe una importante exposición al tabaco, activo en cuatro (6-20 cigarrillos/día) y pasivo en cuatro, no existiendo consumo durante el embarazo de alcohol ni té, aunque sí de café en cuatro, entre 2 y 6 tazas/día. Se aplicaron tintes capilares en tres casos con una periodicidad trimestral, y en ningún caso se registró utilización de maquillaje facial diario. Medicaciones: todos los casos recibieron suplementos vitamínicos durante los 9 meses de gestación; analgésicos en dos (paracetamol), antiácidos en dos (almagato) y antiemético en uno (doxilamina). El uso ha sido variable, desde tomas esporádicas en los antiácidos y antieméticos, a un consumo diario durante toda la gestación de analgésico por cefaleas.

En relación a diferentes tratamientos hormonales, registramos la utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación en un caso, y en dos adicionales se habían abandonado un mes antes. En ningún caso se había instaurado un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

#### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna de ellas, no existiendo historia de tumores de células germinales en ninguna familia de nuestros pacientes.

### **3.2. DISCUSIÓN**

#### **3.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar los siguientes comentarios: a) constituye un tumor neonatal frecuente, ya que ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia en el primer periodo (18.8%) tras los neuroblastomas, y sólo precedido por los hemangiomas y neuroblastomas en nuestro estudio (12.2%); b) la localización y manifestaciones clínicas son similares en ambos periodos, destacando por su frecuencia la presencia de una tumoración o masa de localización sacrocoxígea, siendo la actitud

terapéutica en ambos periodos similar, es decir, la resección quirúrgica tumoral, aplicada en la mayoría de los pacientes de ambos periodos; y c) se registra una supervivencia elevada en ambos periodos, 92.9% (si excluimos el teratoma de localización intracardiaca) frente al 100% de nuestra serie.

Comentaremos de manera resumida la experiencia de algunas instituciones médicas con amplia experiencia, y una mayor casuística publicada en relación con teratomas neonatales. Algunas de ellas ya han sido comentadas en otros grupos tumorales.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró todos los tumores diagnosticados en los tres primeros meses de vida. El número total de casos registrados ascendió a 170, de los que 49 (29%) fueron teratomas, siendo el tumor más frecuente por encima del neuroblastoma (18%). En 46 de ellos (94%) el diagnóstico se realizó en el primer mes de vida. Existía predominio de mujeres 2:1 y la localización más frecuente fue sacrocoxígea en 35 casos (71%), cabeza y cuello (4 casos), intrabdominal (2 casos) y renal (un caso). La histología fue de teratomas maduros en todos los casos. En cuatro casos se documentó recurrencia tumoral, en tres de los cuales se había realizado una resección completa. Globalmente, fallecieron once niños (22%), nueve de ellos durante el primer mes de vida; seis fallecieron el primer día de vida antes de aplicar el tratamiento quirúrgico, uno durante la cirugía y los restantes tras ella.

Un registro similar fue recogido por el Children's Hospital de Los Angeles (Isaacs H Jr, 1997), en el que 62 de 167 casos (37.1%) se correspondían con teratomas, siendo el tumor más frecuente por encima del neuroblastoma. Predominó en mujeres, con histología madura. Las localizaciones más frecuentes fueron la sacrocoxígea (72.6%), cervical (8.1%) y retroperitoneal (8.1%).

El Royal for Sick Children de Glasgow (Davis CF *et al.*, 1988) en un periodo de 31 años, registró 51 tumores neonatales de los que 19 (37.2%) fueron teratomas, y al igual que en las dos instituciones médicas anteriores, era el tumor más frecuente. Todos los casos a excepción de uno, presentaban una histología benigna. El teratoma de histología maligna tenía una elevación de alfafetoproteína en plasma. La localización fue sacrocoxígea en 18, con predominio en mujeres. La supervivencia fue del 83% (15 casos) y los que fallecieron lo hicieron por procesos infecciosos y en un caso por hemorragia intraventricular. No se documentaron localizaciones cervicales, y el caso restante correspondía a un teratoma retroperitoneal que debutó con una masa abdominal, y aunque la histología era benigna



falleció a los tres años de edad por metástasis. Los datos de estas tres instituciones y de nuestra casuística figuran en la tabla siguiente.

**Tabla 27. Principales instituciones médicas con experiencia en teratomas neonatales.**

	Hospital Infantil La Fe de Valencia	Children's Hospital Birmingham <i>(Parkes SE et al, 1994)</i>	Children's Hospital de Los Angeles <i>(Isaacs H Jr, 1997)</i>	Royal for Sick Children de Glasgow <i>(Davis CF et al, 1988)</i>
Total tumores	74	170	167	51
Teratomas	9	49	62	19
Periodo (años)	10	29	31	31
% / tumores-año	12.2 / 0.9	29 / 1.7	37.1 / 2	37.2 / 0.6
Predominio sexo	Mujeres (100%)	Mujeres (50%)	Mujeres (67.8%)	Mujeres (79%)
Localización *	Sacrocoxígea (55.6%)	Sacrocoxígea (71%)	Sacrocoxígea (72.6%)	Sacrocoxígea (95%)
Prenatal	4	?	?	1
Histología maligna	0	0	0	1
Presentación *	Masa	Masa	Masa	Masa
Tratamiento	Cirugía (9)	?	?	Cirugía (19)
Estado actual	Exitus 0 Supervivencia 100%	Exitus 11 Supervivencia 77.5%	?	Exitus 4 Supervivencia 83%

\* se indica la localización y forma de presentación más frecuente

En la tabla siguiente se muestra la casuística del Children's Hospital Medical Center de Boston en un periodo de 54 años (1928-1982), registrándose 128 teratomas (Tapper D y Lack EE, 1983).

**Tabla 28. Teratomas registrados en el Children's Hospital Medical Center de Boston (1928-1982).**

Localización	Nº	Maduro	Inmaduro	Varón	Mujer	%
Sacrocoxígea	102	82	20	13	89	79.7
Cervical	6	1	5			4.7
Retroperitoneal	4	2	2			3.1
Mediastínica	4	3	1			3.1
Facial	4	3	1			3.1
Orbitaria	2	2				1.6
Faringea	2	2				1.6
Hepática	2	2		1	1	1.6
Pared Abdominal	1	1		1		0.8
Canal espinal	1	1				0.8
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>99</b>	<b>29</b>			<b>100</b>

Existen otras publicaciones en las que el número de casos registrados es inferior, aunque las características clínicas y tratamientos aplicados son similares (Perrelli L *et al.*, 2002).

Aunque como ya hemos comentado en otros apartados el Children's Hospital de Birmingham no recoge exclusivamente los tumores del periodo neonatal y extiende su periodo de inclusión hasta los tres meses, en esta institución, así como en las otras dos que figuran en la tabla y en nuestra casuística, se recogen las tumoraciones con histología benigna y maligna, lo que unido a la similitud en el número de años de estudio, cercano a 30 en todas ellas, a excepción de los diez años de nuestro estudio, hace posible una comparación en cuanto a la frecuencia de los mismos. Así, el teratoma constituye el tumor más frecuente en ellas (29-37%) y el tercero en la nuestra (12.2%), cifrándose en dos casos el promedio de teratomas por año en el Children's Hospital de Birmingham y Children's Hospital de Los Angeles, en contraposición a los 0.6 del Royal for Sick Children de Glasgow, institución que también recoge una menor casuística de tumores neonatales en general, posiblemente por ser el estudio más antiguo. En nuestros pacientes, y a pesar del mayor diagnóstico prenatal, como luego veremos, constituye el tercer tumor en frecuencia, tras los hemangiomas y los neuroblastomas, diagnosticándose de promedio un teratoma por año.

En todas las instituciones existe un predominio del sexo femenino, siendo la totalidad de nuestros casos de aparición en mujeres.

La localización más frecuente en todas las instituciones, incluida la del Children's Hospital Medical Center de Boston, es la sacrocoxígea, suponiendo entre el 55.6% de nuestra casuística y el 95% del Royal for Sick Children de Glasgow. Sólo se hace referencia al diagnóstico prenatal en el Royal for Sick Children de Glasgow en el que tan solo un paciente (5.3%) fue diagnosticado intraútero, datos diferentes a lo encontrado en nuestros pacientes en los que cerca del 45% (4 casos) fueron diagnosticados durante el periodo gestacional, hecho que posiblemente esté en relación a las mejoras en el estudio ecográfico determinado por el periodo de estudio, muy anterior en el Royal for Sick Children de Glasgow (1955-1986) que en el nuestro.

De los 139 teratomas diagnosticados en las tres instituciones médicas que figuran en la tabla y en nuestro hospital, tan sólo un caso presentaba una histología "maligna", siendo el resto de los casos teratomas maduros. Por el contrario, en el Children's Hospital Medical Center de Boston, el 22.7% de los teratomas presentaban una histología inmadura, sobre todo los de localización cervical, en los que cinco de los seis casos registrados presentaban

signos de malignidad. Por ello, en los registros que sólo incluyen tumores de estirpe maligna (cáncer neonatal) el porcentaje de casos es casi inexistente, como queda reflejado en las tablas 1 y 2 (página 6) (Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

Aunque no se hace referencia directa a las diferentes modalidades terapéuticas, en el Children's Hospital Birmingham ni en el Children's Hospital de Los Angeles, se intuye que el único tratamiento aplicado en estas instituciones, al igual que en el Royal for Sick Children de Glasgow y en la nuestra, es la cirugía, no recibiendo tratamiento quimioterápico coadyuvante.

A excepción del Children's Hospital de Los Angeles en la que no se hace referencia a la supervivencia, en el resto de las instituciones médicas se cifra en torno al 75-80%, registrándose la más alta en nuestra institución en la que ninguno de los pacientes falleció tras la aplicación del tratamiento quirúrgico.

### **3.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Aunque en el punto 5.2 de la introducción (página 19), donde se describen los principales factores ambientales asociados a los cánceres pediátricos, no se hace referencia a la asociación concreta entre algún factor y los teratomas, vamos a exponer los conocimientos actuales publicados sobre este aspecto. Las publicaciones en torno a los factores etiopatogénicos de los teratomas son escasas y la mayoría de ellas hacen referencia de forma global, a los tumores de células germinales testiculares. Se han sugerido diferentes factores de riesgo de los tumores de células germinales, principalmente basados en los hallazgos de estudios en cáncer testicular en población adulta, e incluyéndose el uso hormonal exógeno materno y los altos niveles hormonales durante el embarazo, la prematuridad, un elevado peso al nacimiento, hernia, traumatismo, exposición prenatal a radiaciones ionizantes, infecciones virales, exposición ocupacional y ciertas anomalías cromosómicas constitucionales.

En la siguiente tabla figuran los factores más destacados, registrados en el USA SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999). Hemos eliminado de esta exposición los factores propios y característicos de los tumores testiculares, como por ejemplo la criptorquidia, único factor considerado con una evidencia segura. Indicamos el tipo de tumor al que hacen referencia los factores y destacamos las citas bibliográficas más relevantes.

Como ya hemos comentado en el apartado de neuroblastomas, los casos registrados en el USA SEER Program se corresponden con tumoraciones diagnosticadas desde 0 a 20 años de edad, incluyendo por tanto a los tumores neonatales.

**Tabla 29. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de los tumores de células germinales en la edad pediátrica (Ries LAG *et al.*, 1999).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>		
Niveles hormonales maternos durante el embarazo	Uso de anticonceptivos durante el embarazo, elevado peso embarazo, sangrado, hiperemesis y spotting, indicando niveles hormonales elevados	Artículos sobre teratomas testiculares y ováricos
Hª familiar de tumor células germinales	Suele ser el mismo tipo histológico	Testiculares
Anomalías congénitas	Se han descrito hernia, anomalías del SNC y genitourinarias	Testiculares
Prematuridad		Testiculares y en general (Shu XO <i>et al.</i> , 1995)
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Infecciones víricas (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus B19)		Testiculares y en general (Birch JM <i>et al.</i> , 1982)
Alto peso al nacimiento		Testiculares y generales (Shu XO <i>et al.</i> , 1995)
Exposición prenatal a rayos-X		Testiculares
Ocupación parental	Exposición paterna: gasolineras, industria aeronáutica y exposición a radiaciones ionizantes Exposición materna: solventes, plásticos, resinas y área médica	Generales y testiculares (Shu XO <i>et al.</i> , 1995; Johnston HE <i>et al.</i> , 1986)
Anomalías cromosómicas		Gonadales y generales

Por su importancia y relativa reciente publicación, describiremos más detalladamente el trabajo de Shu XO y colaboradores (Shu XO *et al.*, 1995). Realizaron un estudio en 105 pacientes menores de 15 años, siendo el 17% diagnosticados en los primeros doce meses de vida y fueron comparados con un grupo control de 639 niños. Se utilizaron los datos del Childrens Cancer Group (EE.UU y Canadá) en el que se recogía la exposición a diferentes

factores en un cuestionario. Coincidiendo con datos publicados en tumores de células germinales en adultos, la edad gestacional fue asociada inversamente con el riesgo de estos tumores, con un 70-75% de reducción del riesgo para niños nacidos a término comparado con los prematuros. La exposición ocupacional de los padres, particularmente materna, a agentes químicos y solventes (OR = 4.6, IC 95% = 1.9-11.3 y OR = 2.2, IC 95% = 1.1-4.7, para materna y paterna exposición respectivamente) y humos de plásticos o resinas (OR = 12.0, IC 95% = 1.9-75.0 y OR = 2.5, IC 95% = 1.0-6.5, para exposición materna y paterna respectivamente) fueron asociados con un riesgo elevado de desarrollar estos tumores. Otros factores asociados a un mayor riesgo fueron el elevado peso al nacimiento, el número de cigarrillos fumados durante la gestación, e infecciones urinarias en el embarazo. Finalmente, se considera que estos hallazgos necesitan confirmación en próximos estudios y sugieren una potencial influencia de la exposición intrauterina a factores hormonales maternos, exposición ambiental de los padres y enfermedades maternas durante la gestación con el desarrollo de estos tumores en su descendencia.

En la revisión bibliográfica realizada por Satgé D y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998) se hace referencia a la asociación de estos tumores con anticonceptivos, antieméticos, diuréticos, antiácidos y antibióticos, aunque con una evidencia inconsistente o limitada.

Como hemos comentado anteriormente, haremos referencia de forma global a la totalidad de los teratomas, independientemente de su localización, por lo que a diferencia de los aspectos clínicos en los que excluimos al teratoma cardíaco y al cerebral, aquí los incluiremos dado que los diferentes factores etiopatogénicos se relacionan con una variedad histológica, independientemente de su localización anatómica. Con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura médica, y en los cinco pacientes en los que se realizó la entrevista, podemos realizar los siguientes comentarios:

Niveles hormonales maternos durante el embarazo. Una gestación se produjo bajo tratamiento anticonceptivo por desconocimiento de su estado de gestación, y en dos casos se habían suspendido un mes antes de la concepción. Ninguno estaba sometido a un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

Historia familiar de tumor de células germinales. No se registró historia familiar de tumores de células germinales en ninguna de las familias, aunque sí patología tumoral de diferente estirpe histológica que no enumeramos.

Anomalías congénitas. Aunque en tres casos existía asociación con anomalías malformativas, ninguna de ellas son las típicas descritas en los estudios previos, ya que no son anomalías del sistema genitourinario ni del SNC, y además la presencia de un hemangioma, como sucede en un caso de teratoma mediastínico es más propia del teratoma de localización cervical.

Prematuridad. Se registraron dos partos prematuros en la semana 32 y 36 de gestación.

Infecciones víricas. No se documentó patología obstétrica relevante y en ningún caso fueron gestaciones con procesos intercurrentes infecciosos.

Alto peso al nacimiento. El peso al nacimiento osciló entre los diferentes pacientes, siendo inferior a 2.500 gramos en los dos casos prematuros, pero en ninguno de ellos existía un alto peso al nacimiento, considerado factor de riesgo en algunas publicaciones.

Exposición prenatal a rayos X. La exposición prenatal a radiaciones ionizantes se ha descrito en relación principalmente a los tumores de células germinales testiculares. En nuestros pacientes existe una exposición intensa a rayos X en un padre y una madre, por problemas traumatológicos.

Ocupación parental. Entre las diferentes exposiciones descritas en los trabajos previos, ninguno de nuestro casos registraba una exposición paterna típica, ya que ninguno de ellos trabajaba en gasolineras, industria de la aviación o exposición a radiaciones ionizantes con carácter ocupacional, si bien sí existen diferentes oficios considerados de riesgo para otras estirpes histológicas. Dentro de las diferentes exposiciones ocupacionales maternas asociadas con un mayor riesgo de tumores de células germinales destacan la exposición a solventes, plásticos y resinas, y en relación al área médica. En dos de nuestros pacientes existía exposición materna de riesgo.

Anomalías cromosómicas. Ninguno de los pacientes presentaba una anomalía cromosómica; así, el paciente afecto de un síndrome dismórfico sin filiación, presentaba un cariotipo normal.

Medicaciones durante la gestación. De las diferentes medicaciones de consumo gestacional relacionadas con los teratomas en el trabajo de Daniel Satgé y colaboradores

(Satgé D *et al.*, 1998), en nuestros pacientes registramos un consumo gestacional de medicación antiemética en un caso y de antiácidos en dos.

Otros posibles factores etiopatogénicos descritos en otras variedades tumorales, y que a lo largo de este trabajo describimos, y no específicamente en los teratomas, aparecen en nuestros pacientes en relación al entorno del domicilio, la exposición a radiaciones electromagnéticas y exposición al tabaco.

Como ya se ha hecho referencia en otros grupos tumorales, dentro de las diferentes formas de exposición preconcepcional, adquiere una importancia relevante el entorno del domicilio, en relación con exposición a diferentes agentes contaminantes ambientales (físicos o químicos). En nuestros casos existe un predominio urbano con proximidad a diferentes fábricas e industrias en algunos casos. La exposición a radiaciones no ionizantes es frecuente dado que en cuatro de los cinco casos se documenta proximidad a líneas de alta tensión, transformadores eléctricos o líneas férreas, aunque no existe un alto grado de electrificación domiciliaria en ninguno de ellos. En el paciente cuya localización tumoral es cardíaca y de entorno rural, la zona urbanizada de residencia dispone de una torre de alta tensión que cruza por la mitad la urbanización, y se rodea de cuatro transformadores, uno por cada fase; además, el cableado telefónico es aéreo. En esta situación se han generado múltiples denuncias al ayuntamiento correspondiente con motivo de la elevada frecuencia en las mujeres de esta urbanización de trastornos del sueño y diferentes patologías tiroideas. Este entorno se mantuvo durante la gestación en todos los pacientes.

Como ya se ha hecho referencia en apartados previos, la exposición preconcepcional y transplacentaria al tabaco se ha asociado con la aparición de diferentes variedades tumorales, aunque no expresamente en los teratomas (página 22). En nuestros casos existe una intensa exposición al tabaco de carácter activo y pasivo durante el periodo preconcepcional (activa en todas las madres y en tres padres, y pasiva en cuatro padres y las cinco madres) y transplacentario (activa y pasiva en cuatro), es decir, que ninguno de los pacientes se presentaba libre de exposición.

De forma esquemática, en la tabla 30 se reflejan los principales factores etiopatogénicos presentes en los pacientes con teratomas de nuestro estudio.

**Tabla 30. Principales factores etiopatogénicos de los Teratomas, presentes en los casos de nuestro hospital.**

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 5)
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Niveles hormonales maternos durante el embarazo	1 <sup>a</sup>
Hº familiar de tumor células germinales	0
Anomalías congénitas	3 <sup>b</sup>
Prematuridad	2
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Infecciones víricas	0
Alto peso al nacimiento	0
Exposición prenatal a radiaciones ionizantes	2
Ocupación parental	
Exposición paterna (gasolinera, industria aviones, radiaciones ionizantes)	0
Exposición materna (solventes, plásticos, resinas, área médica)	2 <sup>c</sup>
Anomalías cromosómicas	0
Medicaciones en gestación * (antieméticos, diuréticos, antiácidos, antibióticos)	3 <sup>d</sup>
Tabaco	5 <sup>e</sup>

(a) anticonceptivos durante el embarazo; (b) no las registradas con más frecuencia; (c) solventes; (d) un antiemético y dos antiácidos; (e) ninguno libre de exposición activa materna o paterna. \* excepto anticonceptivos.

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral, podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, destacando la escasa frecuencia de las variedades histológicas malignas y la elevada supervivencia. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son escasos, y hacen principalmente referencia a tumores de células germinales y más concretamente al testicular (excepcional en el periodo neonatal) en la edad adulta o pediátrica avanzada. Algunos de los factores estudiados se dan en nuestros pacientes, no obstante, dada su escasa evidencia y el pequeño número de casos a los que pudimos realizar el estudio de los posibles factores etiopatogénicos, no es posible establecer conclusiones.



## 4. TUMORES DE PARTES BLANDAS

### 4.1. RESULTADOS

#### 4.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 4.1.1.1. Introducción

Constituyen un grupo heterogéneo de tumoraciones con una elevada frecuencia, siendo los terceros en algunas series, como luego veremos, representando entre el 10-15% de los tumores del periodo neonatal (Parkes SE *et al.*, 1994; Campbell AN *et al.*, 1987; Davis CF *et al.*, 1988). En una publicación reciente en la que se recoge la distribución del cáncer en el recién nacido, se cifra en un 11% el porcentaje de distribución de los sarcomas, no incluyendo a las tumoraciones de partes blandas de histología benigna y ocupando el cuarto lugar en los cánceres neonatales (Vasilatou-Kosmidis H, 2003). Su incidencia y mortalidad en esta misma publicación se sitúa en 3.7 y 0.7 casos por millón de recién nacidos vivos por año respectivamente (tablas 1 y 2 en página 6).

Entre los principales tumores de partes blandas destacan: los tumores fibrosos del tejido conectivo (miofibroblástico), entre los que se incluyen la fibromatosis, miofibromatosis y el fibrosarcoma; y los tumores del músculo esquelético, cuyo representante es el rabdomiosarcoma. A continuación comentaremos algunas de las principales características de estos tumores.

*Fibromatosis* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Es una tumoración de estirpe histológica benigna que se presenta como una masa palpable en fascia, músculo esquelético o periostio. En el recién nacido hay un predominio en varones y las localizaciones más frecuentes son en extremidades, cabeza y cuello. En muchas ocasiones es difícil de diferenciar de un fibrosarcoma de bajo grado, aunque este último tiene una menor consistencia y mayor tamaño, en contraposición a la fibromatosis que se presenta como una masa de pequeño tamaño (+/- 2 cm) y de consistencia dura. Histológicamente son lesiones firmes y blanquecinas con márgenes mal definidos y una superficie de corte fasciculada. Microscópicamente la mayoría de las células presentan un aspecto intermedio entre fibroblastos y células musculares lisas, sin atipismo nuclear y muy escasa actividad mitótica. La resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección, pudiendo recurrir tras extirpaciones incompletas. En localizaciones adyacentes a estructuras vitales pueden tener

consecuencias fatales. Ocasionalmente la quimioterapia o radioterapia constituye una opción terapéutica, en tumores recurrentes o irreseccables.

*Miofibromatosis* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). En la literatura médica aparece con diferentes denominaciones, entre las que destacan la fibromatosis congénita múltiple y la fibromatosis congénita generalizada. Puede presentarse de forma solitaria o múltiple, siendo esta última forma generalizada y de infausto pronóstico, sobreviniendo la muerte por el compromiso de estructuras vitales en la fase activa de crecimiento rápido. Existen diferentes clasificaciones de las formas generalizadas, siendo la más aceptada y de carácter pronóstico la siguiente: tipo I, si afecta a piel, tejido subcutáneo, músculo y hueso; y tipo II, si afecta a vísceras con o sin afectación cutánea o de músculo, siendo el pronóstico de la segunda forma peor, sobretodo cuando afecta a pulmones. La manifestación típica de ambas formas, solitaria o generalizada, es la presencia de una o más tumoraciones entre la piel, tejido subcutáneo o músculo; en ellas, la piel situada encima de los nódulos se puede desplazar, pero la lesión permanece firme. Otras formas diferentes de presentación son motivadas por su localización; así, se puede objetivar hipotonía y parálisis flácida en extremidades ante tumores localizados en la duramadre, o masa y obstrucción intestinal en los de localización intestinal. Los hallazgos histológicos son similares en ambas formas; así, macroscópicamente son nódulos parecidos a la fibromatosis y microscópicamente están constituidos por miofibroblastos que se disponen de forma fasciculada, alternando con zonas hemangiopericitoma-like. No presentan atipismos y la actividad mitótica es escasa, pudiéndose observar necrosis y crecimiento intravascular. Tiene una mayor tendencia a la regresión y resolución espontánea que la fibromatosis, siendo esta última más agresiva localmente y con gran recurrencia. Si no se produce la regresión, la resección quirúrgica habitualmente es definitiva, mostrando una recurrencia del 7%. Aunque la mortalidad de las formas generalizadas con afectación pulmonar o intestinal grave es elevada (73%), la evolución natural es hacia la regresión espontánea, no debiéndose aplicar un tratamiento agresivo si no existe afectación de estructuras vitales.

*Fibrosarcoma congénito* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Palumbo JS y Zwerdling T, 1999). Aunque es relativamente raro, es el sarcoma más frecuente del recién nacido. De localización variable la mayoría se originan en extremidades, mientras otros lo hacen en localizaciones axiales como columna, cabeza, cuello y retroperitoneo. Aunque la recurrencia es elevada (32-50%), las metástasis son raras, de mayor frecuencia en los fibrosarcomas axiales (26%) que en los de extremidades (8%). Predomina en varones y de los diferentes estudios citogenéticos realizados, es la trisomía 11 la alteración genética más

frecuentemente asociada. La forma clásica de presentación consiste en la detección de una masa que puede llegar a medir 20 cm, de rápido crecimiento, bien delimitada (pseudocapsulada) y usualmente blanda, con áreas de necrosis y hemorragia. Destaca a nivel microscópico la presencia de fibroblastos rodeados por fibras de reticulina, y con numerosas fibrillas intracitoplasmáticas, con una actividad mitótica mayor de una mitosis por campo de gran aumento. Los datos histológicos, incluyendo el grado de malignidad, recurrencia o metástasis se relacionan con el pronóstico. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, que puede incluir la amputación, y reservando la quimioterapia para los casos irresecables, por su localización axial o por encontrarse en una extremidad proximal. La supervivencia se sitúa en el 90%.

*Rabdomiosarcoma* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H, 2002; Palumbo JS y Zwerdling T, 1999). Constituye el 2º sarcoma más frecuente tras el fibrosarcoma, y se caracteriza por su elevada malignidad. Se han descrito asociaciones con enfermedades hereditarias, entre las que destaca la neurofibromatosis, y diferentes malformaciones, principalmente del SNC. El estudio citogenético muestra una pérdida de heterocigocidad del brazo corto del cromosoma 11 en las formas embrionarias, y una traslocación t(2;3) en las formas alveolares, siendo frecuentes las mutaciones del gen supresor p53. La detección de la p-glicoproteína transmembrana tiene un carácter diagnóstico y pronóstico, asociándose su presencia a una menor supervivencia. Las localizaciones más frecuentes son en cabeza y cuello, y área genitourinaria, seguido de las extremidades, y aunque el diagnóstico prenatal es posible, la forma de presentación depende de su localización; así, si aparece en la lengua puede producir problemas respiratorios, o palparse una masa abdominal si asienta en vejiga. Es un tumor mal delimitado, blanquecino, de consistencia blanda, y cuando crece en una cavidad suele tener un aspecto polipoide (sarcoma botroide); a nivel microscópico las células son pequeñas y fusocelulares, algunas con citoplasma eosinófilo. Un cambio de valor diagnóstico es la presencia de áreas altamente celulares alrededor de los vasos sanguíneos, alternando con regiones de escasa celularidad y abundante material mucoide intercelular. En las formas polipoides se aprecia una zona densa de células tumorales indiferenciadas inmediatamente por debajo del epitelio, una formación conocida como *cambium layer* de Nicholson. Pueden aparecer áreas de la variedad alveolar y con menor frecuencia de la pleomorfa. El pronóstico depende fundamentalmente de la localización del tumor, estadio y características histológicas, alcanzando la supervivencia el 86% en las localizaciones caudales y el 14% en las restantes localizaciones. El tratamiento, principalmente quirúrgico, se completa a veces con otras modalidades terapéuticas coadyuvantes.

#### **4.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos siete tumores de partes blandas, uno en 1990, 1992, 1994, 1997, 1998 y dos en 1996 suponiendo el 9.5% del total de tumores de nuestra casuística y ocupando el cuarto lugar tras hemangiomas, neuroblastomas y teratomas. De los siete tumores de partes blandas se diagnosticaron cuatro fibrosarcomas, un rhabdomioma y dos miofibromatosis.

De los cuatro fibrosarcomas, tres se desarrollaron en varones y en ninguno se realizó un diagnóstico prenatal, presentándose en todos los casos al nacimiento como una tumoración dura de bordes mal definidos y de tamaño variable, localizándose tres de ellos en extremidades (dos en muslo y uno en rodilla), y el cuarto en la zona retroauricular. Se aplicó tratamiento quirúrgico en los cuatro pacientes, entre los 45 días y los 4 meses, produciéndose su curación en tres de ellos. En el paciente con afectación retroauricular se aplicó tratamiento quimioterápico tras la cirugía por la presencia de metástasis ganglionares, y aunque la respuesta inicial fue favorable se produjo la recidiva tumoral ganglionar en dos ocasiones, considerándose el tumor irsecable y aplicándose tratamiento con radioterapia con nula respuesta, falleciendo a los 10 meses de edad bajo tratamiento paliativo.

El diagnóstico de rhabdomioma fue realizado en una niña que presentó al nacimiento múltiples tumoraciones cutáneas en cuello, axila, tórax y rodillas de 1 x 1 cm a 2 x 3 cm, unido a una gran tumoración frontal de 10 x 10 cm. Inicialmente se diagnosticó de angiomatosis múltiple y se inició tratamiento con corticoides a dosis elevadas, produciéndose el fallecimiento a los dos meses de vida por aumento progresivo de todas las tumoraciones y deterioro clínico. El diagnóstico anatomopatológico de la necropsia fue de rhabdomioma embrionario en región frontal con amplia diseminación, con afectación pulmonar múltiple y bilateral, en mediastino con masa pretraqueal afectando masivamente al timo, adenopatías retroperitoneales y mesentéricas, subcutánea en tórax, espalda, miembros inferiores, rodilla izquierda y múltiples focos en ambos riñones.

Los dos pacientes afectados de miofibromatosis son varones y en ninguno de ellos se realizó el diagnóstico prenatal, objetivándose al nacimiento una tumoración paravertebral dorsal derecha de 3-5 cm. Se realizó biopsia a los doce días en un caso y a los dos meses en otro y en ambos casos se realizó un seguimiento evolutivo, sin aplicarse tratamiento y produciéndose la disminución progresiva hasta la desaparición de las lesiones, a los 10 y 24

meses respectivamente. Un paciente presenta escoliosis secundaria a su tumoración y precisa tratamiento ortopédico actualmente.

Las características clínicas de los 7 pacientes quedan reflejadas en las figuras 35-41 y en la tabla 31, siendo complemento a lo reflejado en el texto anterior.

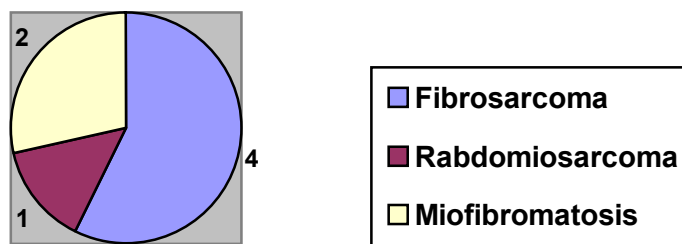


Figura 35. Tipos histológicos. La variedad más frecuente fue el fibrosarcoma.

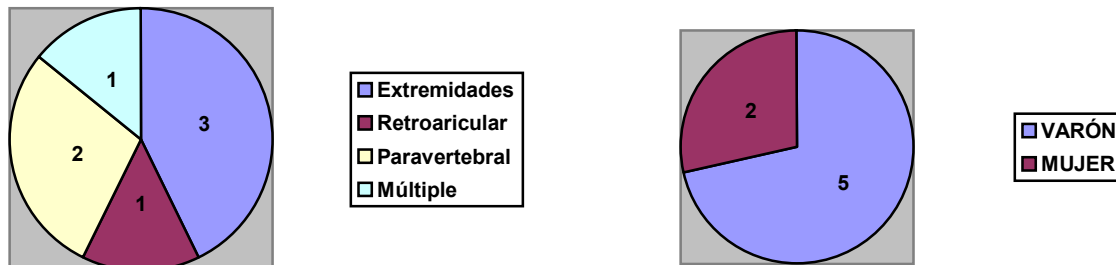


Figura 36. Localización.

Figura 37. Distribución por sexos.

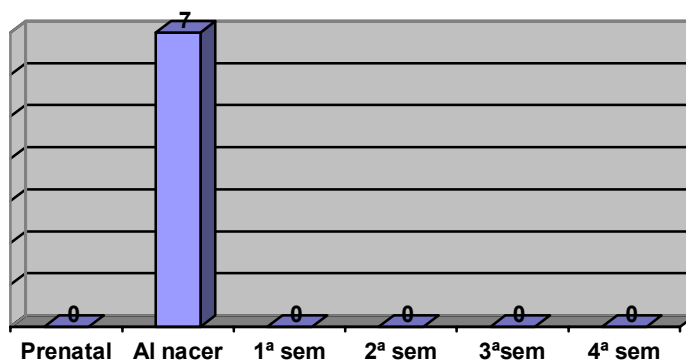


Figura 38. Inicio manifestaciones clínicas. Todos los casos se presentaron al nacimiento.

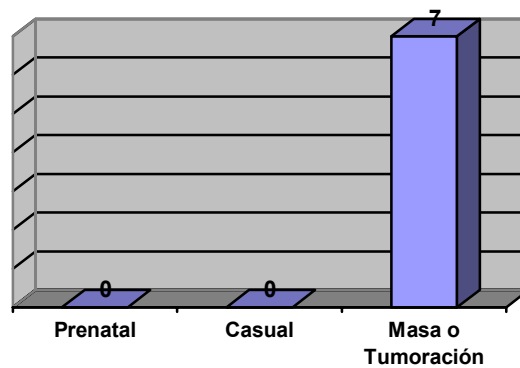


Figura 39. Sintomatología de debut. Todos los casos se presentaron como una masa o tumoración.

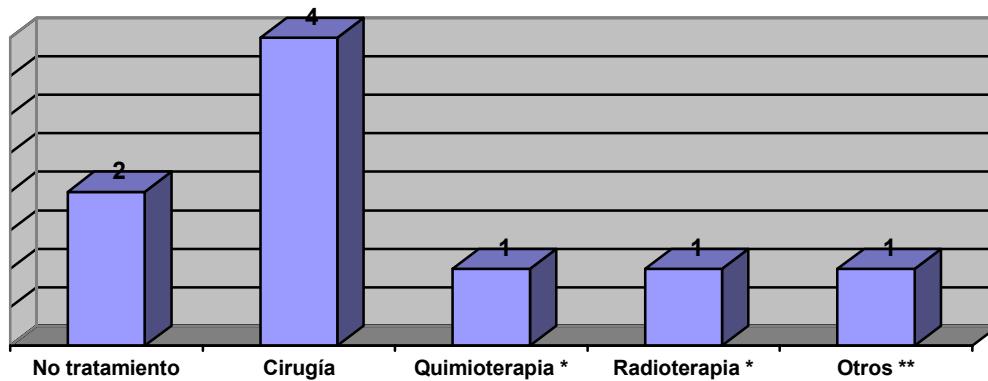


Tabla 40. Modalidades terapéuticas. \* coadyuvante a la cirugía; \*\* se aplicó tratamiento con prednisona por diagnóstico erróneo de angiomas. Los 2 casos no tratados se corresponden con miofibromatosis que experimentaron regresión espontánea a los 10 y 24 meses de vida.

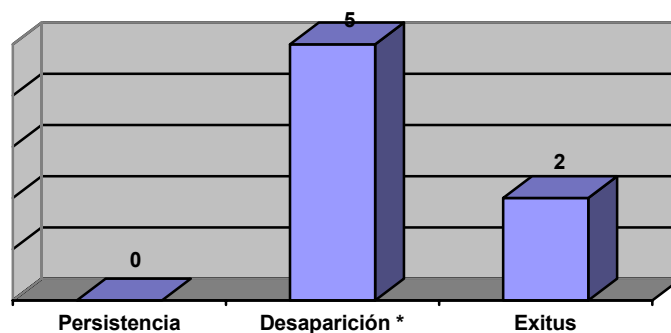


Tabla 41. Estado actual de supervivencia. \* desaparición sin tratamiento en dos casos (regresión espontánea) y tras el tratamiento quirúrgico en tres. Supervivencia media y rango: 6.2 años (2 meses-13 años).

Tabla 31. Características clínicas de los pacientes con tumores de partes blandas.

	TPB-1	TPB-2	TPB-3	TPB-4
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón	Mujer
<b>Año</b>	1990	1994	1997	1998
<b>Histología</b>	FIBROSARCOMA	FIBROSARCOMA	FIBROSARCOMA	FIBROSARCOMA
<b>Localización</b>	Muslo izquierdo	Retroauricular izquierda	Rodilla izquierda	Muslo derecho
<b>Prenatal</b>	No	No	No	No
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	Al nacer	Al nacer	Al nacer
<b>Presentación</b>	Masa dura de bordes no definidos, desde el pliegue glúteo al hueso poplíteo	Masa dura de bordes no definidos de 7 x 3 cm	Masa dura de bordes no definidos	Masa dura de bordes no definidos de 4 x 3 cm
<b>Malformaciones</b>	No	No	No	No
<b>Biopsia</b>	Sí	No	No	No
<b>Cirugía</b>	A los 47 días	A los 4 meses	A los 2 meses	A los 45 días
<b>Quimioterapia</b>	No	Sí	No	No
<b>Radioterapia</b>	No	Sí	No	No
<b>Estado actual</b>	Ausencia de enfermedad a los 13 años. Presenta cicatriz queloidea	Exitus a los 10 meses por progresión tumoral	Ausencia de enfermedad a los 6 años. Preciso cirugía plástica	Ausencia de enfermedad a los 5 años. Presentó fractura diáfisis fémur en la cirugía.

**Tabla 31. Características clínicas de los pacientes con tumores de partes blandas (continuación).**

	<b>TPB-5</b>	<b>TPB-6</b>	<b>TPB-7</b>
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Varón
<b>Año</b>	1996	1992	1996
<b>Histología</b>	RABDOMIOSARCOMA embrionario	MIOFIBROMATOSIS	MIOFIBROMATOSIS
<b>Localización</b>	Diseminado (subcutáneos, mediastino, pulmones, riñones, rodilla y adenopatías múltiples)	Paravertebral	Paravertebral
<b>Prenatal</b>	No	No	No
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer se objetivan las lesiones, pero el diagnóstico se realiza en la necropsia	Al nacer	Al nacer
<b>Presentación</b>	Múltiples tumoraciones cutáneas en cuello, tórax y rodilla de 1 x 1 a 2 x 3 cm y gran tumoración frontal de 10 x 10 cm	Tumoración paravertebral dorsal derecha de 5 x 3 cm de consistencia sólida con escoliosis dorsal	Tumoración paravertebral dorsal derecha de 3 x 2 cm de consistencia sólida con escoliosis dorsal
<b>Malformaciones</b>	No	No	No
<b>Biopsia</b>	No	A los 12 días	A los 2 meses
<b>Cirugía</b>	No	No	No
<b>Quimioterapia</b>	No (se inicia prednisona a dosis elevadas por sospecha Angiomatosis)	No	No
<b>Radioterapia</b>	No	No	No
<b>Estado actual</b>	Exitus a los 2 meses por aumento progresivo tumoraciones y deterioro clínico	Disminución progresiva, desapareciendo a los 10 meses. Ausencia de enfermedad a los 11 años. Persiste escoliosis (corsé)	Disminución progresiva, desapareciendo a los 24 meses. Ausencia de enfermedad a los 7 años. No Escoliosis



#### 4.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

De los siete pacientes con tumores de partes blandas, describiremos los posibles factores etiopatogénicos en todos ellos. En dos casos la entrevista se realizó solo a la madre por estar los padres separados.

La edad media de las madres y padres fue de 28.5 y 31 años respectivamente y en ningún caso existió consanguinidad. Todos los casos eran de nacionalidad española, existiendo de forma global un predominio en varones (cinco casos).

##### Exposición Preconcepcional

Entorno. Mayoritariamente pertenecían a la provincia de Valencia en cuatro casos, siendo dos de la provincia de Castellón y uno de Alicante. Predominio urbano en cinco y mixto en dos, con proximidad a diferentes fábricas o industrias: muebles en dos, textil en un caso, matricería (metal para máquinas) en un caso, ladrillos y cerámica en un caso, cartón, zapatos y alfombras en un caso, y cerca de un polígono industrial donde predominan almacenes y artes gráficas en otro. No hay proximidad a líneas de alta tensión o centrales eléctricas en ningún caso, aunque en cuatro sí a línea férrea, y en un caso al tranvía, siendo el grado de electrificación del domicilio variable (entre 4 y 13 aparatos eléctricos) y en un caso elevado (22 aparatos eléctricos). Proximidad a explotaciones agrícolas (hortalizas, almendras, olivos y naranjas) en cinco, y solo en un caso existe acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico y agrícola.

Exposición ocupacional. Existe una amplia gama de profesiones maternas y paternas. Las profesiones más destacables maternas son: imprenta donde se empaqueta, plastifica y manipulan tintas; azafata de tren, aunque previamente trabajó en una tintorería y de cosmetóloga (tintes capilares); realización de suelas de zapatos utilizando disolventes y colas (así, una vez aplicada la cola sobre la suela, se volcaniza la goma para que se haga compacta alcanzando elevadas temperaturas, y desprendiéndose vapores sin utilización de mascarillas); agricultora en dos. Las paternas fueron: obrero de la construcción, aunque con anterioridad había trabajado en una serrería; pescador, aunque inicialmente trabajó de mecánico de barcos (soldador); mecánico de grúas hidráulicas donde manipula aceite industrial, y previamente trabajó en la construcción; agricultor en dos; múltiples trabajos de duración menor a un año: cortador de pieles, pintor, artista fallero, selección de fruta, obrero de la construcción.

Drogas. Existe una importante exposición al tabaco, activo y pasivo; así, se registran fumadores activos, cinco padres y dos madres; y todos fumadores pasivos. Tres madres y un padre son exfumadores. En dos casos no existe exposición al tabaco activa paterna ni materna, y se corresponden con los 2 casos en los que un padre y dos madres son exfumadores. El consumo de tabaco es elevado (20-40 cigarrillos/día) y durante largos periodos de tiempo. Consumo de alcohol con carácter diario en cuatro, con ingestas de 2-4 vasos de vino, cerveza o coñac; consumo esporádico de marihuana en un padre, y cocaína en dos padres.

Radiaciones ionizantes. Intensa exposición preconcepcional en una madre por patología traumatológica cervical (accidente de tren). Otras exposiciones menos intensas se recogen en dos padres y dos madres.

#### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable, aunque en un caso se documenta un episodio de infección urinaria. Existía historia previa de aborto en tres casos, y no se recogen anomalías congénitas ni trastornos genéticos asociados.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional, existiendo exposición a radiaciones ionizantes en un caso, rayos-X en mandíbula a los dos meses de gestación.

Exposición a drogas y medicamentos. Existe exposición al tabaco, activo en tres (5-20 cigarrillos/día) y pasivo en tres. No consumo durante el embarazo de alcohol ni te. Consumo de café en dos (dos tazas/día) y se aplicaron tintes capilares en cuatro casos con una periodicidad trimestral, asociando la utilización de maquillaje facial diario. Diferentes medicaciones fueron administradas durante el periodo gestacional: seis casos recibieron suplementos vitamínicos durante los 9 meses de gestación; analgésicos en dos (paracetamol en uno y ácido acetilsalicílico en otro), laxantes en uno (lactulosa), antiácidos en dos (almagato), antibiótico que no sabe precisar en un caso y diazepam en otro. El uso ha sido variable, desde tomas esporádicas en los analgésicos, a tomas prolongadas, incluso abarcando todo el periodo gestacional en los antiácidos.

En relación a los diferentes tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad) registramos que en ninguno existía utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación, algunos nunca los habían consumido y dos los habían abandonado uno y dos meses antes de la concepción. En ningún caso existía aplicación de un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

#### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en los familiares pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna de ellas. La tía materna de un paciente presentó un sarcoma de rodilla a los ocho años de edad.

## 4.2. DISCUSIÓN

### 4.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar unos breves comentarios: a) en ambos periodos es el 4<sup>a</sup> grupo tumoral más frecuente, con una frecuencia de 7.5% y 9.5% respectivamente; b) la variedad tumoral más frecuente varía de un periodo a otro (entre 1971-1992 es la miofibromatosis la más frecuente, en contraposición al fibrosarcoma que lo es en el segundo periodo), no diagnosticándose ningún rhabdomyosarcoma entre 1971-1992; y c) solo dos pacientes, pertenecientes al segundo periodo han fallecido, registrándose por tanto una supervivencia elevada.

Comentaremos de manera resumida la experiencia de algunas instituciones médicas con amplia experiencia, y una mayor casuística publicada en relación con tumores de partes blandas neonatales. Algunas de ellas ya han sido comentadas en otros grupos tumorales.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumoraciones en menores de tres meses, de los que 17 (10%) fueron tumores de partes blandas. De los 17, once fueron histológicamente benignos (cinco fibromatosis, cuatro hemangiopericitomas, un hemangiofibroma y un mioblastoma de células granulares) y seis malignos (dos rhabdomyosarcomas, dos tumores rhabdoides, un fibrosarcoma y un leiomyosarcoma). De los dos pacientes con rhabdomyosarcoma, uno recibió quimioterapia y radioterapia después de la

resección quirúrgica (parcial), pero falleció. El otro, con metástasis al diagnóstico, recibió radioterapia y falleció también. El paciente con fibrosarcoma recibió tratamiento solo quirúrgico y sobrevivió. Las restantes tumoraciones recibieron alguna modalidad terapéutica, excepto las tres fibromatosis que tras su biopsia se siguieron evolutivamente: dos estaban vivos al momento de la publicación y uno falleció a los diez meses del diagnóstico.

El Hospital for Sick Children's de Toronto (Campbell AN *et al.*, 1987) registró 102 tumores neonatales, de los que 12 (11.8%) fueron tumores de tejidos blandos. De los 12, siete fueron rhabdomiomas, cuatro fibrosarcomas y un leiomioma, con predominio en mujeres (8:6). Siete casos estaban presentes al nacimiento y los otros cinco se presentaron entre los 5 y 28 días de vida. De los siete rhabdomiomas, se identificaron un embrionario y tres alveolares, no definiéndose histológicamente los restantes. En todos se realizó resección quirúrgica, recibiendo cuatro de ellos radioterapia y uno quimioterapia. De los cuatro fibrosarcomas, se identificó un botroide, siendo los restantes indiferenciados. Un paciente no recibió tratamiento por fallecer precozmente y los tres restantes se trataron con resección quirúrgica, recibiendo quimioterapia y radioterapia coadyuvante uno de ellos. Fallecieron diez de los doce pacientes como consecuencia de su enfermedad (metástasis en siete y recurrencia en dos), correspondiéndose los dos supervivientes con un leiomioma de colon y un fibrosarcoma indiferenciado de órbita, con un seguimiento de 13 y 18 años respectivamente. Ambos recibieron tratamiento quirúrgico únicamente.

El Royal Hospital for Sick Children de Glasgow (Davis CF *et al.*, 1988) registró 51 tumores neonatales, de los que ocho (15.7%) fueron tumores de tejidos blandos. De ellos, tres eran rhabdomiomas: uno falleció nada más nacer objetivándose en la necropsia un rhabdomioma de vejiga; otro fue inicialmente confundido con un hematoma y a pesar de la aplicación de cirugía agresiva y quimioterapia falleció por metástasis; y el tercero, localizado en una pierna, se le realizó resección quirúrgica y permanecía vivo al momento de la publicación. Los otros cinco casos englobados en este grupo se corresponden con una neurofibromatosis congénita, un hemangioendoteloma de muslo, un mesenquimoma osteocartilaginoso benigno, un tumor mesenquimal de intestino y un sarcoma pulmonar de células fusiformes.

En la tabla siguiente figuran los datos de estas tres instituciones médicas y nuestra casuística.

**Tabla 32. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores de partes blandas neonatales.**

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children´s Hospital Birmingham</b> <i>(Parkes SE et al., 1994)</i>	<b>Hospital for Sick Children´s de Toronto</b> <i>(Campbell AN et al., 1987)</i>	<b>Royal for Sick Children de Glasgow</b> <i>(Davis CF et al., 1988)</i>
Total tumores	74	170	102	51
TPB	7	17	12	8
Periodo (años)	10	29	60	31
% / tumores-año	9.5 / 0.7	10 / 0.6	11.8 / 0.2	15.7 / 0.26
Predominio SEXO	Varones	Varones	Mujeres	?
Prenatal	0	?	?	?
Histología				
Fibrosarcoma	4	1	4	0
Rabdomiosarcoma	1	2	7	3
Fibromatosis	2	5	0	0
Otros	0	9	1	5
Tratamiento	Vigilancia (2), Cirugía (3), Cirugía+Qt+Rt (1), otros (1)	Vigilancia (3), Cirugía (3), Rt (1), Cirugía+Qt+Rt (1), no especificado (9)	Nada por exitus (1), Cirugía (4), Cirugía+Qt (1), Cirugía+Rt (4), Cirugía+Qt+Rt (1), desconocido (1)	Nada por exitus (2), Cirugía (4), Cirugía+Qt (1), Cirugía+Rt (1)
Estado actual	Exitus 2 (1 RMS) Supervivencia 71.5%	Exitus 3 (2 RMS) Supervivencia 82%	Exitus 10 (7 RMS) Supervivencia 16.7%	Exitus 4 (2 RMS) Supervivencia 50%

TPB: tumores de partes blandas; Qt: quimioterapia; Rt: radioterapia; RMS: rabdomiosarcoma

A diferencia de otros tumores del periodo neonatal, sí existen revisiones y casuísticas amplias en referencia exclusiva a estos tumores; así, en un estudio de once instituciones del Children´s Cancer Group Surgical Committee (Dillon PW *et al.*, 1995) se registraron en un periodo de 22 años, 32 neonatos con tumores de partes blandas, siendo doce fibrosarcomas y once rabdomiosarcomas, perteneciendo nueve casos más a otras estirpes histológicas. Existía un predominio en varones y la localización más frecuente fue en cabeza y cuello, seguida de extremidades y tronco. La supervivencia se situó en el 59%. De los doce fibrosarcomas, en diez fue posible la resección quirúrgica completa (excisión local o amputación), recibiendo quimioterapia cuatro de ellos y radioterapia uno. Ninguno de los

doce fibrosarcomas falleció. Por el contrario, de los once rhabdomiosarcomas, en cuatro fue posible la resección quirúrgica completa, recibiendo quimioterapia nueve y radioterapia dos, y solo dos pacientes sobrevivieron (18%).

El registro del German Soft Tissue Sarcoma Study Group (CWS-81) (Koscielniak E *et al.*, 1989) recogió en un periodo de cinco años, 21 tumores de partes blandas en menores de un año de los que seis se diagnosticaron en el periodo neonatal, cuatro fibrosarcomas y dos rhabdomiosarcomas. La localización más frecuente fue en extremidades. En todos se realizó resección quirúrgica, recibiendo quimioterapia adicional cinco y radioterapia uno. Los cuatro fibrosarcomas permanecen vivos, presentando un rhabdomiosarcoma una recidiva local y el otro falleció.

Otros registros que consideramos necesarios mencionar por su importancia, pero que no los desarrollaremos detalladamente, son el recogido por Lobe TE y colaboradores (Lobe TE *et al.*, 1994) con 14 casos de rhabdomiosarcomas neonatales a partir del registro del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study y el de Xue H y colaboradores (Xue H *et al.*, 1995) que recoge 45 casos de tumores neonatales de los que 13 fueron sarcomas de tejidos blandos. Los datos de ambos estudios son similares a la los descritos con anterioridad.

Aunque el Children's Hospital de Birmingham recoge los tumores en menores de tres meses, el porcentaje de tumores de partes blandas en las diferentes instituciones, incluida la nuestra, es similar situándose en torno al 10% del total de tumores neonatales y ocupando entre el tercer (Hospital for Sick Children's de Toronto y Royal for Sick Children de Glasgow) y cuarto (Children's Hospital Birmingham y nuestro hospital) lugar en la frecuencia de distribución. El periodo de estudio de los diferentes hospitales o grupos de trabajo oscila, existiendo un número medio de tumores de partes blandas por año entre 0.2 del Hospital for Sick Children's de Toronto que sólo recoge tumoraciones de estirpe maligna y el 1.5 del Children's Cancer Group Surgical Committee en el que no se hace referencia a otros tumores del periodo neonatal, situándose nuestra institución en un término medio con 0.7 tumores de partes blandas por año.

En nuestros pacientes y aunque no se refiere en la mayoría de los estudios, no se hace un diagnóstico prenatal, siendo al nacimiento el momento más frecuente del diagnóstico. Aunque es variable, existe un predominio en varones en la mayoría de las instituciones, incluida la nuestra.

De los 82 tumores de partes blandas recogidos en las cinco instituciones o grupos de trabajo anteriormente desarrollados y en la nuestra, aproximadamente un tercio se corresponden con fibrosarcomas (25 casos), un tercio con rhabdomyosarcomas (26 casos) y el restante con diferentes estirpes histológicas. En los estudios que se recogen tumoraciones de histología benigna y maligna, como son el Children's Hospital Birmingham y nuestro hospital, la fibromatosis constituye otra variedad tumoral frecuente.

De las diferentes modalidades de tratamiento es la cirugía la más frecuentemente utilizada, acompañada o no de quimioterapia y/o radioterapia. Las diferentes instituciones, incluida la nuestra, muestran patrones de tratamiento similares; tan sólo en los pacientes con fibromatosis se opta por un tratamiento conservador con control evolutivo de la enfermedad.

A excepción del Hospital for Sick Children's Hospital de Toronto que registra una escasa supervivencia (16.7%), ésta oscila entre las diferentes instituciones entre el 50% del Royal for Sick Children's Hospital de Glasgow y el 82% del Children's Hospital de Birmingham, siendo del 70% en la nuestra. Si separamos la mortalidad por estirpe histológica, los rhabdomyosarcomas muestran una elevada mortalidad, ya que de los 26 casos registrados en los estudios anteriores, 22 han fallecido, situándose por tanto la supervivencia en un escaso 15%; en cambio es excepcional el fallecimiento de pacientes con fibrosarcoma.

#### **4.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Aunque en el punto 5.2 de la introducción (página 19) se describen los factores ambientales asociados a los cánceres pediátricos y entre ellos algunos en relación a los tumores de partes blandas, desarrollaremos más detenidamente estos aspectos. Como sucede con las restantes neoplasias, los factores etiológicos de la mayoría de los sarcomas de partes blandas son desconocidos. Estudios epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos y genéticos están logrando identificar diversos factores de riesgo para desarrollar estos tumores (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b). Por la rareza de los tumores pediátricos de partes blandas, los trabajos publicados sobre factores de riesgo engloban a todos los segmentos etarios pediátricos, incluyendo en el total los escasísimos casos aparecidos durante el periodo neonatal. Por ejemplo, tanto el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (Yang P *et al.*, 1995; Grufferman S *et al.*, 1982) como el USA SEER Program (Ries LAG *et al.*, 1999), recogen los rhabdomyosarcomas y sarcomas de tejidos blandos respectivamente, desde el nacimiento a los 20 años de edad.

En la primera parte de este trabajo hacíamos referencia a las tumoraciones de partes blandas más destacables e incluíamos a tumores fibrosos del tejido conectivo (miofibroblástico): fibromatosis, miofibromatosis y fibrosarcoma; y tumores del músculo esquelético: rhabdomioma. A continuación haremos referencia a los factores etiopatogénicos relacionados con el fibrosarcoma y rhabdomioma, dada la inexistencia, en nuestro conocimiento, de factores etiopatogénicos descritos en las otras entidades histológicas.

Pocos estudios poblacionales han estudiado los factores de riesgo potenciales del rhabdomioma y otros sarcomas en los niños. En la tabla 33 se muestra un resumen de los factores de riesgo estudiados y recogidos en el USA SEER Program (Ries LAG *et al.*, 1999).

**Tabla 33. Factores de riesgo de los sarcomas de tejidos blandos (Ries LAG *et al.*, 1999).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIA
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>		
Anomalías congénitas	El 32% de los niños con rhabdomioma presenta alguna anomalía al nacimiento	Yang P <i>et al.</i> , 1995; Ruyman FB y Grufferman S, 1991; Ruyman FB <i>et al.</i> , 1988
Condiciones genéticas	Síndrome Li-Fraumeni (p53) y neurofibromatosis (NF1)	Malkin D <i>et al.</i> , 1990; Yang P <i>et al.</i> , 1995; Hartley AL <i>et al.</i> , 1988
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Estatus socioeconómico	El bajo estatus económico se asocia a un mayor riesgo	Grufferman S <i>et al.</i> , 1982
Radiaciones ionizantes en útero	Rayos-X diagnósticos durante la gestación amplía el riesgo	Grufferman S <i>et al.</i> , 1991
Uso parental de drogas recreacionales	Marihuana y cocaína en embarazo	Ruyman FB y Grufferman S, 1991; Grufferman S <i>et al.</i> , 1993

La asociación con diferentes anomalías congénitas y trastornos genéticos son los únicos factores de riesgo conocidos, aunque sólo explican una pequeña proporción de casos (Malkin D *et al.*, 1990; Yang P *et al.*, 1995; Ruyman F y Grufferman S, 1991; Hartley AL *et*



*al.*, 1988; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b). En un estudio necrópsico de 115 niños y adolescentes con rhabdomyosarcoma, el 32 % presentaba una o más anomalías congénitas subyacentes (Ruymann FB *et al.*, 1988); así mismo, en el estudio de Yang P y colaboradores (Yang P *et al.*, 1995) cifraba en un 22.5% la asociación a anomalías congénitas.

Mientras la mayoría de sarcomas ocurren esporádicamente, una pequeña proporción se asocia a diversos síndromes de cáncer hereditario o familiar. Entre ellos destaca el síndrome de Li-Fraumeni (Malkin D *et al.*, 1990) y la Neurofibromatosis tipo 1 (Yang P *et al.*, 1995; Hartley AL *et al.*, 1988; Matsui J *et al.*, 1993) suponiendo esta última el 2-3% de los casos (Yang P *et al.*, 1995; Hartley AL *et al.*, 1988). En la tabla siguiente figuran los principales síndromes genéticos asociados a tumores de partes blandas (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b).

**Tabla 34. Principales síndromes genéticos asociados a tumores de partes blandas** (Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b).

SÍNDROME	HERENCIA	GEN	MALIGNOS	BENIGNOS
Li-Fraumeni	AD	P53	RMS	-
Neurofibromatosis tipo I	AD	NF1	NFS, RMS, SI	NF
Gardner	AD	APC	FS	Fibromatosis
Gorlin	AD	PTC	FS, RMS	Fibromas
Esclerosis tuberosa	AD	TSC1 TSC2	RMS	Angiofibromas, angiomiolipomas, rhabdomiomas, fibromas
Cowden	AD	PTEN	SI	Lipomas, fibromas
Carney	AD	-	Leiomyosarcoma	Mixomas, leiomiomas
Werner	AD	WRN	RMS, SI	-
Fibromatosis congénita múltiple	AR	-	FS	Fibromas

AD: autosómico dominante. AR autosómico recesiva. RMS: rhabdomyosarcoma. FS: fibrosarcoma. NFS: neurofibrosarcoma. SI: sarcoma indiferenciado.

Otros factores constitucionales descritos hacen referencia a la asociación del rhabdomyosarcoma con una historia materna de abortos, siendo el riesgo mayor a medida que aumenta el número de abortos (OR = 3.7, IC 95% 1.5-8.9) (Ghali MH *et al.*, 1992). La interpretación de estos datos sugiere la existencia de un factor de riesgo común de base genética, o exógeno, que transplacentariamente afecta al feto en las primeras fases de la

gestación. Otro factor de la historia obstétrica encontrado en tres estudios epidemiológicos es el mayor riesgo asociado con una edad materna superior a 30 años, que curiosamente no se observa en las mayores de 35 años (Ghali MH *et al.*, 1992; Grufferman S *et al.*, 1982).

Otros factores relacionados con los sarcomas de partes blandas, y referentes principalmente al rhabdomyosarcoma, y que alguno de ellos ya se han comentado en la tabla 33, incluyen (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b):

- Estatus socioeconómico bajo (Grufferman S *et al.*, 1982).
- Tabaquismo activo paterno: no se ha identificado ninguna asociación positiva entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de sarcoma de partes blandas en los hijos. Un estudio sí encontró una asociación convincente entre tabaquismo paterno prenatal y un mayor riesgo de sarcomas de partes blandas en los descendientes con un RR de 3.9 (IC 95% de 1.5-9.6) (Grufferman S *et al.*, 1982), aunque otros estudios no han ratificado estos hallazgos (Magnani C *et al.*, 1989) (página 23).
- Radiaciones ionizantes en útero (Grufferman S *et al.*, 1991; Brice JO *et al.*, 1996). La exposición fetal intrauterina a rayos X diagnósticos duplica el riesgo de desarrollar rhabdomyosarcoma infantil (página 19).
- Consumo de marihuana y cocaína durante la gestación (Ruyman FB y Grufferman S, 1991; Grufferman S *et al.*, 1993). El consumo materno de marihuana y cocaína durante el año previo al nacimiento de su hijo, se asocia con un riesgo tres y cinco veces superior, respectivamente, de rhabdomyosarcoma en su descendencia (IC 95% 1.4-6.5 y 1.0-25.0, respectivamente), siendo el riesgo menor si el consumo es paterno, asociándose a malformaciones urogenitales y microcefalia (Grufferman S *et al.*, 1993).
- Radiaciones no ionizantes. En algunos estudios sobre la exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia y cáncer infantil se ha encontrado una asociación directa, aunque no significativa, entre los sarcomas de partes blandas y la mayor exposición domiciliar a dichas radiaciones. En un estudio de cohortes sobre trabajadores electricistas potencialmente expuestos a las radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia, se evidenció un exceso de prevalencia de sarcomas de partes blandas superior al esperado (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b).
- Exposiciones ocupacionales: los herbicidas derivados del ácido fenoxiacético, clorofenoles y dioxinas se han asociado a un mayor riesgo de sarcomas de partes blandas en poblaciones agrícolas y trabajadores de industrias manipuladoras de plásticos. También se han relacionado diferentes pesticidas e insecticidas, así como

trabajadores de mataderos y forestales (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2001b).

- Medicaciones durante la gestación: se han relacionado diferentes fármacos o drogas utilizados durante la gestación en los casos de fibrosarcoma (ácido piperídico o nalidíxico, paracetamol, salbutamol, cromoglicado disódico, metoclopramida) y rhabdomioma (progesterona, warfarina), aunque la relación no ha sido establecida claramente (Satgé D *et al.*, 1998).

De los siete tumores de partes blandas recogidos en nuestra revisión, en la que cuatro eran fibrosarcomas, uno rhabdomioma y dos miofibromatosis, describiremos los posibles factores etiopatogénicos de las dos primeras estirpes histológicas. Con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura podemos realizar los siguientes comentarios:

En nuestros pacientes no existe ninguna anomalía congénita, ni trastorno genético asociado en ninguno de ellos, y aunque existe una historia previa materna de abortos en dos casos correspondientes a fibrosarcomas, los casos descritos en los diferentes trabajos publicados lo hacen en referencia al rhabdomioma. La edad materna osciló entre los 19 y los 35 años; dos madres tenían entre 30-35 años, franja de edad considerada de mayor riesgo. El estatus socioeconómico no fue valorado en ninguno de nuestros pacientes por la dificultad de su análisis.

Existe un tabaquismo activo paterno en tres (20-40 cigarrillos/día), pasivo materno en tres y exfumadores en cuatro (tres madres y un padre), y solo existe exposición activa al tabaco en una madre durante la gestación (20 cigarrillos/día). Tres padres refieren consumo diario de alcohol, vino o cerveza, no existiendo consumo materno. Dos casos presentan consumo paterno de cocaína y en uno asociado a consumo de marihuana.

Existe un caso de intensa exposición a radiaciones ionizantes preconcepcionales por patología traumatológica (accidente ferroviario), y un único caso, correspondiente a un fibrosarcoma, recibió radiación ionizante durante la gestación (rayos-X mandibular a los dos meses de gestación). En diferentes casos existe exposición a radiaciones no ionizantes por proximidad a líneas férreas, y en un caso concreto por una exposición de carácter ocupacional (azafata de tren). El grado de electrificación del domicilio es moderado siendo en un caso elevado (22 aparatos eléctricos en el domicilio).

Diferentes fármacos han sido administrados de manera esporádica en algunas madres gestantes, como el diazepam, paracetamol y amoxicilina en una madre, y durante toda la gestación, como antieméticos y laxantes en una madre; además todas las madres gestantes recibieron complejos vitamínicos y hierro y en dos gestaciones se aplicaron tintes capilares de forma regular cada trimestre. De todos ellos, sólo el paracetamol es referenciado por Daniel Satgé en su estudio (Satgé D *et al.*, 1998).

De las diferentes y variadas exposiciones ocupacionales, sólo existe un posible contacto con pesticidas en una madre y en un padre, ambos agricultores. La intensa exposición ocupacional a radiaciones no ionizantes en una madre azafata de tren ya ha sido comentada, y del resto de profesiones podemos destacar de forma simplificada la exposición materna a tintas, tintes, disolventes y colas, y paterna a serrín y aceite industrial, y soldador, que aunque no se han relacionado directamente con los tumores de partes blandas, sí se ha hecho con otras estirpes tumorales, como ya hemos comentado en algunos apartados previos en relación a exposición a hidrocarburos o metales.

Aunque no existen en nuestro conocimiento publicaciones referentes a los posibles factores etiopatogénicos de la miofibromatosis, creemos conveniente exponer, aunque de forma simplificada, los factores de nuestros dos pacientes y con relación a los descritos para el resto de los tumores de partes blandas. Así: a) no existe ninguna anomalía congénita ni trastorno genético asociado en ninguno de nuestros pacientes; b) existe una historia previa materna de aborto en uno de los dos casos; c) la edad materna fue de 29 y 46 años, por lo que estaban fuera de franja de edad considerada de mayor riesgo; d) el estatus socioeconómico no fue valorado; e) existe exposición pasiva y activa al tabaco en todos los padres entre 10-40 cigarrillos/día, sin documentarse consumo de alcohol ni otras drogas; f) no existe exposición a radiaciones ionizantes preconcepcionales intensas, ni exposición transplacentaria en ninguno de los dos casos; g) existe exposición a radiaciones no ionizantes por proximidad a líneas férreas en un caso, siendo el grado de electrificación del domicilio moderado, no registrándose casos de alta exposición; h) diferentes fármacos con carácter esporádico han sido administrados en las madres gestantes: ácido acetilsalicílico y antiácido. Las dos gestaciones recibieron complejos vitamínicos y en una gestación se aplicaron tintes capilares de forma regular en cada trimestre; e i) de las diferentes y variadas exposiciones ocupacionales sólo existe un posible contacto con pesticidas en una madre y un padre por su trabajo en el sector de la agricultura.

De forma esquemática, en la tabla 35 se reflejan los principales factores etiopatogénicos presentes en los pacientes con tumores de partes blandas de nuestro estudio.

**Tabla 35. Principales factores etiopatogénicos de los Tumores de Partes Blandas, presentes en los casos de nuestro hospital.** \*excluidos los 2 casos de miofibromatosis; (a) no valorado; (b) agricultor; (c) radiación no ionizante; (d) paracetamol

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 5) *
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Anomalías congénitas	0
Condiciones genéticas	0
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Estatus socioeconómico	(a)
Radiaciones ionizantes en útero	1
Uso parental de drogas durante periodo gestacional	
Marihuana	1
Cocaína	2
Historia obstétrica	
Abortos	2
Edad > 30 años y < 35 años	2
Exposición paterna activa al tabaco	3
Radiaciones no ionizantes	4
Ocupacionales (agricultor, manipulador de plásticos, matadero, forestal, radiación no ionizante)	2 <sup>b</sup> y 1 <sup>c</sup>
Medicaciones (ácido pipedínico, nalidíxico, paracetamol, salbutamol, cromoglicato disódico, metoclopramida, progesterona, warfarina)	1 <sup>d</sup>

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, aunque con algunas diferencias en cuanto a la distribución de las variedades histológicas, y relacionada con ello, la diferente supervivencia, peor en aquellas instituciones con mayor número de rabdomiosarcomas. En

referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son casi inexistentes, y hacen referencia a todos los segmentos etarios pediátricos. Algunos de los factores descritos en las diferentes publicaciones aparecen en nuestros pacientes, aunque solo los de evidencia limitada, no encontrándose ninguno de los factores de riesgo conocido como son la asociación a diferentes anomalías congénitas y enfermedades genéticas.

## 5. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### 5.1. RESULTADOS

#### 5.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 5.1.1.1. Introducción

Los tumores del SNC son los tumores sólidos más frecuentes durante la época pediátrica. La incidencia y mortalidad en el periodo neonatal se sitúa en el 0.9 y 0.3 por millón de recién nacidos vivos por año respectivamente (tabla 1, página 6), y su aparición se considera grave, presentando los supervivientes importantes secuelas, con disminución de las funciones neurocognitivas, neuroconductuales, neurosensoriales, neuromotoras y neuroendocrinas. Suponen el 0.5-11% de los tumores cerebrales de aparición en la edad pediátrica y el 8% de los cánceres neonatales, situándose en 5º lugar (Parkes SE *et al.*, 1994; Campbell AN *et al.*, 1987). En una revisión reciente se mantiene en 5º lugar, aunque con una frecuencia de distribución menor (tabla 2, página 6) (Vasilatou-Kosmidis, 2003).

Se han asociado a enfermedades hereditarias, como neurofibromatosis y esclerosis tuberosa, así como a diferentes anomalías congénitas (alteraciones ureterales, hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas, espina bífida), describiéndose casos familiares.

Las características de los tumores del SNC neonatales son diferentes en cuanto a localización, signos y síntomas al diagnóstico, distribución histológica y pronóstico, en comparación con niños de mayor edad. Existe un predominio de la localización supratentorial, la sintomatología es inespecífica, y raramente presentan hallazgos de focalidad a pesar de su gran tamaño tumoral. La persistencia de las suturas craneales abiertas puede retrasar los signos y síntomas de hipertensión intracraneal hasta que el tumor tenga un tamaño considerable; así, los vómitos constituyen la forma de presentación en menos del 0.5-14% de los casos neonatales, y las convulsiones son poco frecuentes.

La variedad histológica más frecuente es el teratoma (37%), seguido del astrocitoma (18%), tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) (10%), tumores de plexos coroideos (9%) y ependimomas (7%), según algunos autores, aunque otros trabajos reflejan datos diferentes (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Mazewski CM *et al.*, 1999; Fort DW y Rushing EJ, 1997; Rickert CH *et al.*, 1997; Jovaní Casano C *et al.*, 1998). Una característica peculiar de

estos tumores es la elevada incidencia de hemorragia intratumoral condicionada por el rápido crecimiento tumoral, anomalías endoteliales, invasión y necrosis isquémica de las paredes vasculares.

Las características histológicas más destacables de las diferentes variedades tumorales son las siguientes: a) Teratoma: las características son similares a las descritas en el apartado de teratomas (punto 3, página 117). b) Astrocitoma: células fusocelulares que se disponen de forma fascicular en remolinos, o con patrón estoriforme, que puede dar lugar a confusión con el histiocitoma fibroso meníngeo, fibromatosis intracraneal o meningioma fibroblástico. Muchos de ellos presentan células de aspecto embrionario, pequeñas, a menudo mitóticamente activas, alrededor de espacios microquísticos, o agregadas en densos nidos; c) PNET: constituido por células que carecen de características diferenciadas, uniformemente pequeñas, densamente hipercromáticas, dispuestas en sábana. Se acompañan de una elevada actividad mitótica, necrosis y cambios quísticos. En algunos casos se ha visto un cuadro histológico sugestivo de diferenciación glial, neuronal o bidireccional. d) Tumor de plexos coroideos: pueden ser benignos o papilomas, que remedan histológicamente los plexos normales, y los carcinomas. Estos, en algunas zonas pueden conservar el patrón papilar, pero en general presenta nidos o estructura en sábana de células anaplásicas que exhiben intenso pleomorfismo y elevada actividad mitótica. Se han descrito casos aislados de pigmento melanocítico en su citoplasma, o glóbulos intracitoplasmáticos eosinofílicos, PAS positivos y diastasa resistentes. Con frecuencia invaden el espacio subaracnoideo. e) Ependimomas: la mayoría están caracterizados por una densa red de procesos citoplasmáticos que se condensan en forma de collar alrededor del estroma de los vasos sanguíneos en una formación conocida como pseudorosetas. En algunos casos se acompañan de canalículos, túbulos o rosetas revestidos por células que recuerdan los ependimocitos normales. La estriación longitudinal nuclear constituye para algunos autores un signo consistente de ependimoma. Se puede observar de forma ocasional calcificación distrófica, metaplasia condroide y ósea, y raras variantes melanocíticas.

Aunque el diagnóstico de los tumores del SNC neonatales se realiza mayoritariamente tras el nacimiento, el diagnóstico prenatal es posible, de manera casual en ecografías rutinarias o en la evaluación de un excesivo crecimiento uterino, o macrocefalia. El uso de la ecografía de alta resolución ha aumentado el diagnóstico prenatal, permitiendo una adecuada valoración prenatal para programar la forma de finalización de la gestación, así como el tratamiento precoz.



Estos pacientes presentan una elevada morbi-mortalidad, por la propia enfermedad y por el tratamiento efectuado. La cirugía, cuando se puede realizar es de elección, aunque puede ocasionar secuelas importantes, dependiendo lógicamente de la localización anatómica del tumor. La radioterapia, que en niños mayores sería de segunda elección en muchas ocasiones, en el periodo neonatal no se utiliza porque puede ocasionar secuelas intolerables entre las que destacan retraso intelectual, leucoencefalopatía, trastornos del comportamiento, segundos tumores, deterioro de actividades motoras y alteraciones endocrinas. Estas secuelas pueden aparecer tardíamente, por lo que es importante un seguimiento clínico y endocrinológico anual durante un período prolongado. La edad en la que la radioterapia podría ser utilizada con menos efectos secundarios es una cuestión controvertida todavía; parece que a los tres años la mielinización cerebral se ha completado, por lo que podría ser éste el límite de edad a tener en cuenta. Sin embargo, se han descrito complicaciones en niños más mayores y se evita su administración antes de los cinco años de edad. Parece claro que la severidad e incidencia de estos déficits es inversamente proporcional a la edad en la que se ha administrado y directamente proporcional a la dosis administrada; por ello la tendencia actual es la utilización de la quimioterapia en estos niños pequeños, para conseguir la estabilización y/o regresión tumoral hasta llegar a los 3-5 años de edad (Jovaní Casano C *et al.*, 1998).

Dada la complejidad de estos pacientes, es conveniente hospitalizarlos en unidades de oncología pediátrica en las que colaboren neurocirujanos, radioterapeutas, radiólogos y pediatras especializados en oncología, e incluirlos en estudios cooperativos para valorar la eficacia de los protocolos. En España existe un protocolo de la Sociedad de Oncología Pediátrica para el tratamiento de niños menores de 3 años con tumor en el SNC, que presentó sus resultados preliminares en 1996. En este protocolo se combinan varios ciclos de pares de drogas (cisplatino y etopósido; ciclofosfamida y vincristina; metotrexato y vincristina; y carboplatino y etopósido). Se están probando nuevos esquemas terapéuticos con combinaciones de quimioterápicos, intentando evitar las secuelas de la radioterapia. Aunque cada vez hay protocolos más efectivos, de momento los resultados continúan siendo poco satisfactorios. Finalmente, está todavía por determinar si la aportación del tratamiento biológico (anticuerpos monoclonales, factor de necrosis tumoral, terapéutica génica, etc.) mejorará el pronóstico (Jovaní Casano C *et al.*, 1998).

Los tumores del SNC en el periodo neonatal, presentan un pronóstico más sombrío respecto al obtenido en niños más mayores. No sabemos si esta diferencia refleja mayor agresividad biológica del tumor en esta edad, o menor eficacia del tratamiento, pero los

resultados continúan siendo frustrantes, sobre todo si lo comparamos con los avances efectuados en los últimos años en los tratamientos de otras neoplasias pediátricas. En general, el pronóstico depende del tamaño y localización del tumor, su histología, resección quirúrgica y el estado previo del neonato al diagnóstico y tratamiento. La supervivencia al año de la cirugía oscila entre el 7%-45%, siendo el de mejor pronóstico los papilomas del plexo coroideo con un 50%, seguido de los astrocitomas (44%) (Isaacs H Jr, 1997; Mazewski CM *et al.*, 1999).

#### **5.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos seis tumores del SNC, uno en 1992, 1993, 1994 y 1995 y dos en 1999, suponiendo el 8.1% del total de tumores de nuestra casuística y ocupando el 5º lugar en frecuencia, junto a los tumores cardiacos y las leucemias - trastornos mieloproliferativos transitorios.

Histológicamente la estirpe predominante es el PNET en tres casos, registrándose un caso de ganglioglioma, astrocitoma y teratoma, aunque este último fue diagnosticado de PNET tras la biopsia inicial.

Los tres tumores neuroectodérmicos se desarrollaron en mujeres, siendo los otros tres varones. El diagnóstico se realizó durante el periodo prenatal en tres pacientes, por aumento de diámetro biparietal, ventriculomegalia o hidrocefalia; en otro a los 18 días de vida tras la observación inicial de sus padres de una fontanela anterior abombada, siendo éste el único que asociaba una anomalía congénita (intervenido al nacimiento de hernia de Bochdalek); y en los dos casos restantes al nacimiento, uno al objetivarse una masa en mejilla derecha y protusión ocular correspondiendo a una masa intracraneal en fosa pterigomaxilar y craneal, y el otro por una hidrocefalia no objetivada intrauterinamente.

El tratamiento aplicado fue mayoritariamente quirúrgico, realizándose resección subtotal en cinco casos. En solo dos casos se aplicó tratamiento quimioterápico, previo a la cirugía en un paciente, y en el caso con PNET maxilar con extensión intracraneal y orbitaria, como única terapéutica, carboplatino y etopósido, seguido de 6 ciclos de epirrubicina, vincristina, actinomicina D, ifosfamida y etopósido. La radioterapia no se aplicó en ningún caso.

De los seis pacientes, cinco fallecieron (83.3%), tres en el propio quirófano durante la resección tumoral, uno al 4º día de la intervención quirúrgica por una hemorragia

intracraneal, y el restante, pasado el periodo neonatal por recidiva y progresión tumoral. El único superviviente se corresponde con el ganglioglioma, que tras la resección subtotal al 3º mes de vida persiste un resto tumoral estable aunque con importantes secuelas: retraso psicomotor, hidrocefalia con válvula de derivación ventrículo-peritoneal, epilepsia y sordera neurosensorial.

Las características clínicas de los 6 pacientes quedan reflejadas en las figuras 42-47 y en la tabla 36, complementando el texto.

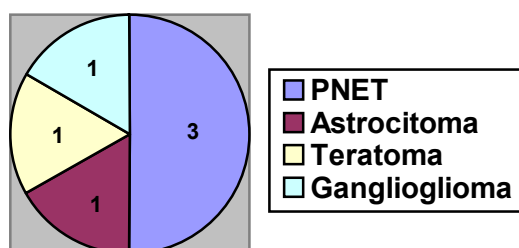


Figura 42. Tipos histológicos.

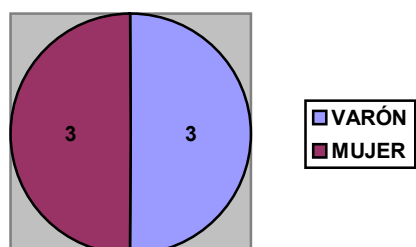


Figura 43. Distribución por sexos

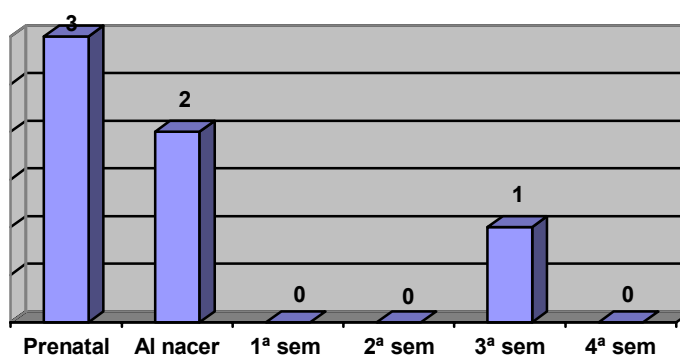


Figura 44. Inicio manifestaciones clínicas. Mayoritariamente el diagnóstico se realizó antes de la primera semana de vida.

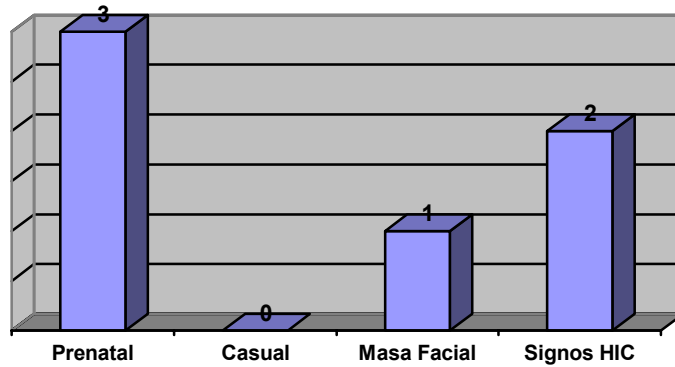


Figura 45. Sintomatología de debut. HIC: hipertensión intracraneal

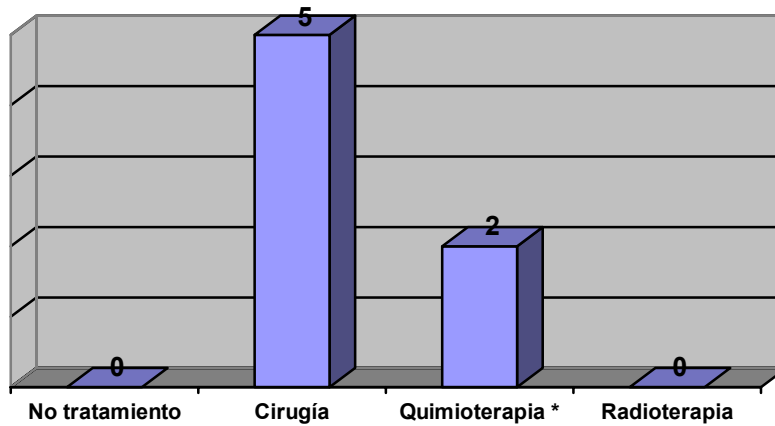


Figura 46. Modalidades terapéuticas. \* en un caso precirugía y en otro como única medida terapéutica

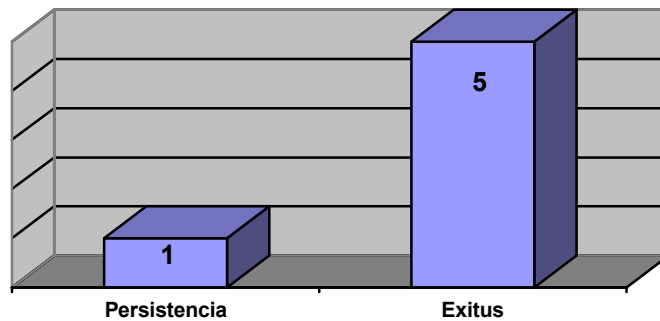


Figura 47. Estado actual de supervivencia. El único paciente superviviente presenta múltiples secuelas graves.

Tabla 36. Características clínicas de los pacientes con tumores del SNC.

	TSNC-1	TSNC-2	TSNC-3
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer	Varón
<b>Año</b>	1992	1993	1994
<b>Histología</b>	Astrocitoma anaplásico	PNET	Ganglioglioma
<b>Momento diagnóstico</b>	Al nacer	Prenatal (aumento diámetro biparietal)	Prenatal (ventriculomegalia)
<b>Presentación</b>	Macrocefalia	Macrocefalia y convulsiones 1º día	Macrocefalia, diástasis suturas 1º día
<b>Malformaciones</b>	No	No	No
<b>Tratamiento</b>	Cirugía subtotal al 8º día	Cirugía subtotal al 5º día	Al 7º día biopsia, y cirugía subtotal al 3º mes.
<b>Estado actual</b>	Exitus en quirófano tras una 2ª resección a los 6 meses de vida por aumento tumoral	Exitus en quirófano	A los 9 años persiste un resto tumoral estable y con importantes secuelas (Hidrocefalia con VDVP, RPM, sordera neurosensorial y epilepsia)

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; VDVP: válvula de derivación ventrículo-peritoneal; RPM: retraso psicomotor.

Tabla 36. Características clínicas de los pacientes con tumores del SNC (continuación).

	TSNC-4	TSNC-5	TSNC-6
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer	Mujer
<b>Año</b>	1995	1999	1999
<b>Histología</b>	Teratoma	PNET	PNET
<b>Momento diagnóstico</b>	Prenatal	18º día	Al nacer
<b>Presentación</b>	Hidrocefalia	Fontanela anterior abombada	Masa en mejilla derecha y protusión ocular
<b>Malformaciones</b>	No	Hernia Bochdaleck	No
<b>Tratamiento</b>	Al 9º día biopsia (PNET) = VDVP por HIC = Quimioterapia sin respuesta = Cirugía a los 2 meses	Cirugía subtotal a los 27 días	Quimioterapia tras la realización de biopsia
<b>Estado actual</b>	Exitus a los 4 días post-quirófano por HIV	Exitus en quirófano por HIV	Exitus por progresión tumoral a los 14 meses

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; VDVP: válvula de derivación ventrículo peritoneal; HIC: hipertensión intracraneal; HIV: hemorragia intraventricular

### **5.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Aunque se registran seis pacientes con tumores del SNC, cuyos aspectos clínicos se comentan para el conjunto de todos ellos, en los aspectos etiopatogénicos excluirémos al teratoma, cuyos posibles factores etiopatogénicos ya se han comentado en el apartado 3 (página 131), aunque en él no se realizó la entrevista. De los cinco restantes, en dos describiremos los posibles factores etiopatogénicos, dado que en dos no se pudo establecer contacto, y otro rehusó participar en el estudio.

La edad media de las madres y padres fue de 30 y 31 años respectivamente y en ningún caso existía consanguinidad. Todos los casos eran de nacionalidad española, registrándose 2 varones y 3 mujeres.

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. De los 5 pacientes, dos pertenecían a la provincia de Valencia, dos a la de Alicante y uno a la de Castellón, siendo un caso de Valencia y otro de Alicante los pacientes entrevistados. En ambos el entorno era urbano y en un caso existía proximidad a fábricas y almacenes de maquinaria. En un caso existe proximidad a líneas de alta tensión, siendo el grado de electrificación del domicilio variable, 9 y 17 aparatos eléctricos. Se registra proximidad a explotaciones agrícolas (patatas, melones y cebollas) en un caso, y no acumulan pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola, aunque en un caso y durante un mes al año utilizan pesticidas durante 15 días para combatir la plaga de mosquitos.

Exposición ocupacional. Existe una amplia gama de profesiones en las madres y los padres. Las profesiones maternas son: en un caso, trabajo en un estudio de imagen y sonido, aunque previamente trabajó en un bar, y la otra madre trabaja en un almacén de naranjas, encerándolas, y en el campo (agricultora); y paternas: un caso, trabaja en un bar aunque previamente era vendedor de piezas electrónicas pero no de aparatos eléctricos, y el otro, diversos oficios entre los que destacan: asesoría, carnicería, floristería, y en un taller mecánico, con periodos variables de tiempo entre seis años en la asesoría y unos meses en el taller mecánico.

Drogas. Existe una importante exposición al tabaco, activo y pasivo; así son fumadores activos, un padre y las dos madres; y todos fumadores pasivos. Por lo tanto, ninguno de los

dos casos está libre de exposición activa, materna y paterna. El consumo de tabaco es elevado (20-40 cigarrillos/día) y durante largos periodos de tiempo. Documentamos consumo de alcohol con carácter esporádico de 1-2 vasos de vino y cerveza en un padre, así como consumo esporádico de cocaína en una madre y un padre de uno de los pacientes.

Radiaciones ionizantes. No existe exposición preconcepcional en ninguno de los casos en los 10 años previos a la gestación.

#### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable. En ningún caso existe infección documentada, y en un caso existe historia previa de aborto, aunque voluntario. Los dos pacientes no presentan anomalías congénitas ni trastornos genéticos, y la única malformación asociada aconteció en un paciente que rehusó a participar en el estudio.

El trabajo materno-gestacional, y exposición a radiaciones no ionizantes fue similar al de la etapa preconcepcional y referido con anterioridad. No existe exposición a radiaciones ionizantes en ninguno de los dos casos.

Exposición a drogas y medicamentos. No existe exposición al tabaco ni activo ni pasivo, no se documenta consumo durante el embarazo de alcohol, café o té, aunque se aplicaron tintes capilares y maquillaje facial diario en los dos casos. Las medicaciones administradas fueron: suplementos vitamínicos en un caso, y el otro no lo recuerda; analgésicos en uno (paracetamol y ácido acetilsalicílico), antiácidos en uno (almagato) y antiemético en un caso (doxilamina), siendo el uso esporádico en los dos casos.

En relación a los diferentes tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad) no registramos utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación y en ningún caso existía un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

#### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares, pero sin destacar un incremento tumoral en ninguno de ellos. Destaca que en ambas familias existía un familiar con cáncer gástrico a los 40 años.

## 5.2. DISCUSIÓN

### 5.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar dos breves comentarios: a) el porcentaje de distribución de ambos periodos es similar, suponiendo el 8.6% y 8.1% respectivamente; y b) la morbilidad y mortalidad es elevada en ambos periodos; así de los 7 casos entre 1971-1992, tres fallecieron y otros tres presentan importantes secuelas neurológicas; y de los 6 casos entre 1990-1999, cinco fallecieron y el restante presenta un importante déficit neurológico.

A continuación comentaremos resumidamente la experiencia de dos instituciones médicas con amplia casuística publicada en tumores neonatales, ya referidos en otros apartados, y la de un grupo de trabajo japonés.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores en los tres primeros meses de vida, de los que 14 (8%) fueron tumores del SNC. La histología de los mismos fue la siguiente: tres astrocitomas, dos endimomas, un meduloblastoma, dos papilomas de plexos coroideos, dos teratomas (1 maligno) y un hemangioendotelioma. En los tres casos restantes no pudo obtenerse tejido histológico y sólo un caso se asoció a una anomalía congénita (cardiopatía asociada a un astrocitoma). Se registró una mortalidad elevada, con 13 pacientes fallecidos como resultado de su enfermedad, incluyendo siete que no recibieron tratamiento, y cuatro sólo paliativo, mediante la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia. En tres casos se realizó una resección quirúrgica, falleciendo uno intraoperatoriamente, otro por recurrencia tumoral (teratoma maligno) y el tercero vive a los tres años tras la cirugía y se corresponde con un papiloma de plexos coroideos.

El Hospital for Sick Children's de Toronto (Campbell AN *et al.*, 1987) registró 102 tumores neonatales, de los que nueve (8.8%) fueron tumores del SNC. La histología de los mismos fue la siguiente: tres astrocitomas, dos PNET, un endimoma, un meduloblastoma y dos mixofibrosarcoma. La manifestación inicial fue un aumento del tamaño craneal, y la mitad desarrollaron vómitos y convulsiones. Se registró una mortalidad elevada, con ocho pacientes fallecidos y sólo uno está vivo a los dos años. En tres pacientes no se administró



tratamiento y fallecieron tras el diagnóstico; cinco recibieron radioterapia, quimioterapia o ambos, porque su tumor no podía ser completamente resecado, falleciendo todos por progresión de su enfermedad o complicaciones del tratamiento.

En un estudio cooperativo japonés, el ISPN Cooperative Study (Oi S *et al.*, 1990), se registraron 220 tumores cerebrales en menores de un año, de los que 26 (11.8%) eran neonatales. Existía un ligero predominio en mujeres aunque no significativo (14 casos) y por variedades histológicas la más frecuentes fueron los teratomas (33.4%), seguidos de los astrocitomas (25%). Sólo en dos casos existió un diagnóstico prenatal, siendo al nacimiento el momento más frecuente de su presentación. De los 26 casos, 19 (79.1%) recibieron tratamiento quirúrgico, 14 resección total o subtotal y 5 parcial. La radioterapia (32%) y quimioterapia (27.6%) fueron otras medidas terapéuticas adyuvantes. La supervivencia al año de vida fue aproximadamente del 7.5%.

En la tabla 37, que figura en la página siguiente, se reflejan los datos de estas dos instituciones médicas, el registro japonés, y nuestra casuística.

Los tumores del SNC constituyen el 5º tumor en frecuencia en la serie del Hospital de Birmingham y en la nuestra, suponiendo aproximadamente el 8% de los tumores neonatales, al igual que en la serie de Toronto. Con los datos de nuestra casuística, así como los del Children's Hospital de Birmingham, puede decirse que aparece un tumor del SNC cada dos años, aunque en el Hospital for Sick Children's de Toronto la frecuencia de aparición es aún menor.

En todas las instituciones, incluido el grupo japonés, no existe un predominio de sexo, siendo la distribución similar. Aunque en nuestra serie el 50% de los casos fueron diagnosticados durante el periodo gestacional, el diagnóstico en las otras instituciones es anecdótico; así en el estudio colaborativo japonés solo dos casos fueron diagnosticados prenatalmente, lo que supone menos del 10%. El número de anomalías congénitas asociadas es bajo en estos trabajos seleccionados, pues tan solo dos casos, uno de nuestra casuística, de los 55 casos totales se han asociado a una anomalía congénita, en contraposición a lo citado en la literatura en general.

De los 55 tumores del SNC diagnosticados en las tres instituciones médicas que figuran en la tabla 37 y en nuestro hospital, las variedades histológicas más frecuentes son el astrocitoma con 13 casos (24%) y el teratoma con 11 casos (20%). Los PNET que suponen

en nuestra casuística en 50% de los tumores cerebrales, tan sólo en un 11% lo hacen de forma global.

**Tabla 37. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores del SNC.**

	Hospital Infantil La Fe de Valencia	Children's Hospital Birmingham <i>(Parkes SE et al., 1994)</i>	Hospital for Sick Children's de Toronto <i>(Campbell AN et al., 1987)</i>	ISPN Cooperative Study de Japón <i>(Oi S et al., 1990)</i>
Total tumores	74	170	102	-
Tumores del SNC	6	14	9	26
Periodo (años)	10	29	60	-
% / tumores-año	8.1 / 0.6	8.2 / 0.5	8.8 / 0.2	-
Predominio sexo	No	No	No	No
Prenatal	3	?	0	2
Malformaciones	1	1	?	?
Histología				
PNET	3		2	1
Astrocitoma	1	3	3	6
Teratoma	1	2		8
Ganglioglioma	1			1
Ependimoma		2	1	1
Papiloma plexos coroideos		2		1
Otros		2	3	8
Desconocida		3		-
Tratamiento	No tratamiento (0), Cirugía (5), Quimioterapia (2)	No tratamiento (11), Cirugía (3)	No tratamiento (3), Cirugía (1), Quimioterapia y/o Radioterapia (5)	Cirugía (79%), Quimioterapia (27.6%) y Radioterapia (32%)
Estado actual	Exitus 5  Supervivencia 16.7%	Exitus 13  Supervivencia 7.2%	Exitus 8  Supervivencia 11%	Exitus 24  Supervivencia 7.5%

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo

La modalidad de tratamiento más utilizada es la cirugía, pero en contraposición a los otros tumores sólidos, la utilización de tratamientos adyuvantes como la quimioterapia o radioterapia es elevada, todo ello motivado por las dificultades de una cirugía con garantías. Incluso la utilización de radioterapia es elevada en la serie japonesa (32%) y en la de

Toronto (50%), en oposición a las dos europeas, Children's Hospital Birmingham y nuestra serie, en las que no se utilizó en ningún caso.

La mortalidad y morbilidad son muy elevadas; así de los 55 casos comentados, tan sólo 5 sobrevivieron, es decir, menos del 10%, y además los supervivientes presentan secuelas graves e irrecuperables.

## 5.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Aunque en el punto 5.2 de la introducción (página 19) se describen los factores ambientales asociados a los cánceres pediátricos y entre ellos algunos en relación a los tumores del SNC, desarrollaremos más detenidamente estos aspectos. Las causas de los tumores del SNC son actualmente desconocidas, aunque diversos estudios epidemiológicos y biológicos han permitido identificar factores de riesgo asociados (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999c; Kuijten RR y Bunin GR, 1993; Berleur MP y Cordier S, 1995; Wrensch M *et al.*, 1993; Inskip PD *et al.*, 1995). No existen factores de riesgo específicos que expliquen la mayoría de los tumores cerebrales, pero hay algunos factores concretos que explican una pequeña proporción de los mismos. En la tabla siguiente, y complementado en el texto, se recogen los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo de los tumores del SNC. No existen publicaciones específicas, abarcando incluso hasta los 20 años, pero incluyendo casos del recién nacido.

**Tabla 38. Factores de riesgo de los tumores del SNC** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999c; Mazewski CM *et al.*, 1999).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIAS
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>		
Sexo	Predominio masculino en meduloblastoma y ependimoma, aunque no en otras variedades.	Preston-Martin S y Mack WJ, 1996
Neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, sdr. Nevus células basales, sdr. Turcot, sdr. Li-Fraumeni	Incremento riesgo en estas enfermedades (x 50 en neurofibromatosis, x 70 en esclerosis tuberosa). Todas suponen < 5% de los tumores SNC.	Ries LAG <i>et al.</i> , 1999; Preston-Martin y Mark WJ, 1996; Kuijten RR y Bunin GR, 1993
Radiación ionizante prenatal (página 19)	Incremento riesgo (x 2).	Ferris i Tortajada J <i>et al.</i> , 1999c; Anderson LM <i>et al.</i> , 2000

Sdr: síndrome

**Tabla 38. Factores de riesgo de los tumores del SNC** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c; Mazewski CM *et al.*, 1999) (*continuación*).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	REFERENCIAS
<b>FACTORES DE RIESGO CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>		
Dieta materna durante el embarazo (página 21)	Incremento riesgo (x 1.5-2) carne curada, pero se desconoce si hay implicados otros factores de la dieta no analizados.	Pogoda JM y Preston-Martin S, 2001;Preston-Martin S y Mark WJ, 1996;Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Bunnin GR <i>et al.</i> , 1993; Bunin GR <i>et al.</i> , 1994b
Familiar o hermano con tumor cerebral	Incremento riesgo si hermano o padre con tumor SNC (x 3-9). Podría ser explicado por causas genéticas.	Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993
Historia familiar de cáncer óseo, leucemia o linfoma	El incremento de riesgo puede ser explicado por el síndrome Li-Fraumeni.	Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Campos electromagnéticos	Ligero incremento objetivado en algunos estudios, pero no en otros.	Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Ries LAG <i>et al.</i> , 1999
Productos que contienen compuestos N-Nitrosos: cerveza, incienso, antihistamínicos, diuréticos, tabaco, cosméticos, tintes capilares (página 22)	Solo en algunos estudios y no en todos.	Huncharek M <i>et al.</i> , 2002; Huncharek M <i>et al.</i> , 2001; Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Bunin GR <i>et al.</i> , 1994 a
Exposición ocupacional paterna y materna (página 24)	Muchas asociaciones han sido sugeridas pero pocas comprobadas: aviones, <u>agricultura</u> , electrónica, industria petrolera, <u>pintores</u> , papeleras, imprentas metalúrgicos, radiaciones ionizantes, <u>solventes</u> y campos electromagnéticos	Cordier S <i>et al.</i> , 2001; Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993
Pesticidas	No concluyentes.	Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993
Historia familiar de epilepsia o convulsiones	Datos inconsistentes, un estudio sugiere que el efecto de la historia familiar de convulsiones puede diferir del tipo de tumor y/o tipo y circunstancias de las convulsiones.	Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Ries LAG <i>et al.</i> , 1999
Historia familiar de Retraso mental	Observado en un estudio de adultos y niños.	Kuitjen RR y Bunin GR, 1993
Fármacos (Barbitúricos, antieméticos)*	Resultados dispares.	Ferrís i Tortajada J <i>et al.</i> , 1999c

\* excepto antihistamínicos y diuréticos

Algunas enfermedades hereditarias están claramente asociadas con un incremento en la susceptibilidad para los tumores del SNC en niños, entre las que destaca la neurofibromatosis tipo I, el síndrome del nevus de las células basales, y la esclerosis tuberosa (Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993). Estas enfermedades son raras, y no todos los niños con estos trastornos van a desarrollar un tumor en el SNC. Aunque se ha descrito un incremento de riesgo en pacientes con hermanos y padres con tumores cerebrales, esta asociación es inconsistente (Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993). Estos posibles factores genéticos hereditarios sólo explican una pequeña proporción de estos tumores.

Lo mismo se puede decir de otras exposiciones (factores ambientales) que han sido estudiadas. Existe una lista de factores relacionados con su desarrollo que figuran en la tabla, aunque con evidencia limitada o inconsistente, no pudiéndose establecer su influencia. La dificultad de identificar los factores de riesgo viene también determinada por las múltiples variedades histológicas, que marcan la dificultad de los estudios epidemiológicos. A continuación describiremos diferentes factores posibles etiopatogénicos del desarrollo de estos tumores.

Radiaciones ionizantes. Como ya se ha comentado en la página 19, a nivel de exposición preconcepcional no es aceptado como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000), aunque en diferentes estudios sí se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de diferentes estirpes tumorales en su descendencia, principalmente para las leucemias agudas y con menor evidencia para tumores del SNC y otras variedades (Inskip H, 1999; Gardner MJ *et al.*, 1990; Boice JD y Inskip FD, 1996). En cambio, a nivel de exposición transplacentaria sí es aceptada como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000) y diferentes estudios encuentran un mayor riesgo de diferentes estirpes tumorales, principalmente para las leucemias agudas y datos menos convincentes para tumores del SNC y otras variedades (AAP, 1998; Fattibene P *et al.*, 1999; Doll R y Wakeford R, 1997). La exposición intraútero a radiaciones ionizantes (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c) incrementa 1,5-2 veces el riesgo de padecer tumores del SNC en los hijos, persistiendo después de corregir los restantes factores condicionantes, como la edad materna, orden de nacimiento, peso al nacimiento, problemas gestacionales, tipo y complicaciones perinatales, clase sociocultural y condición clínica materna por la que se realizó la exploración radiológica.

Radiación no ionizante (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c; Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Ries LAG *et al.*, 1999; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998a;

Hardell L *et al.*, 1995). Desde que en 1979 se publicó la primera asociación entre exposición a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia y el mayor riesgo a desarrollar tumores del SNC entre la población pediátrica, los resultados posteriores han sido controvertidos. El pequeño tamaño de las muestras por la rareza de estos tumores en la población pediátrica global y la expuesta a las radiaciones, así como las limitaciones metodológicas de los estudios epidemiológicos afectan a la validez y reproductibilidad de los resultados.

Compuestos N-nitrosos (CNN) (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c; Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuitjen RR y Bunin GR, 1993; Bunin GR *et al.*, 1993; Bunin GR *et al.*, 1994a; Bunin GR *et al.*, 1994b; IARC, 1992; Kaplan S *et al.*, 1997; Mc Neil C, 1997). Los tumores del SNC pueden ser causados por la exposición transplacentaria a la etilnitrosourea, que presenta gran afinidad y actividad mutagénica sobre el ADN del SNC, y por razones aún no aclaradas los efectos sobre el material genético de las restantes células son menos perceptibles. Así mismo, el cerebro fetal es incapaz de neutralizar estas mutaciones que desencadenan la aparición de tumores. Las principales fuentes de exposición humana a los CNN son: a) El humo generado por la combustión del tabaco y del incienso. Las nitrosaminas producidas en la combustión del tabaco se originan principalmente en la corriente secundaria de humo por la brasa del final del cigarrillo, por lo tanto, los fumadores pasivos están igual de expuestos que los activos. Existen diferentes estudios en los que el grado de contribución del tabaco al desarrollo de los tumores del SNC varía; así, un metanálisis publicado en el 2002 sobre el consumo materno de tabaco durante la gestación no evidencia una clara asociación con el desarrollo de tumores del SNC (Huncharek M *et al.*, 2002); otro estudio en el 2001 de los mismos autores, sí encontró un incremento en el riesgo, si existía consumo de tabaco paterno durante la gestación (Huncharek M *et al.*, 2001). b) Cosméticos faciales y tintes capilares. La gran mayoría de los cosméticos para aplicación facial contienen en su composición amidas, nitrosamidas y N-nitrodietilanolanina. Los datos son discordantes, aunque un estudio reciente (Holly EA *et al.*, 2002) no encontró relación con el desarrollo de tumores del SNC, ni la aplicación previa ni durante la gestación. c) Pescados y carnes curadas y ahumadas (Pogoda JM y Preston-Martin S, 2001). La formación endógena de CNN ocurre principalmente en el estómago, cuando simultáneamente se encuentran componentes aminos (carne, pescado, drogas antihistamínicas y diuréticas) con sustancias nitrosantes (pescado y carne curada o ahumadas). El contenido en nitratos, nitritos y nitrosaminas es más elevado en el bacon, perritos calientes y hamburguesas. Algunas variedades de cerveza también contienen concentraciones elevadas de nitrosaminas. La cafeína potencia el efecto de los CNN, y la vitamina E y especialmente la C actúan como barredores y neutralizadores de nitritos, y

cuando están presentes en altas concentraciones bloquean la formación de nitrosaminas. Un estudio realizado por la International Agency for Research on Cancer ha demostrado que la suplementación durante el embarazo de vitaminas C, A, E y folatos disminuyen en un 50% la incidencia de tumores del SNC entre sus hijos durante los cinco primeros años de vida (Mc Neil C, 1997), y otro en 1998 encuentra que esta suplementación con vitaminas disminuye el riesgo, y más si es durante toda la gestación (Preston Martin S *et al.*, 1998).

Medicamentos (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c; Satgé D *et al.*, 1998; Gold E *et al.*, 1978). En 1978 se publicó la primera asociación entre la administración de barbitúricos maternos con un mayor riesgo de tumores del SNC infantiles. De los estudios posteriormente realizados es difícil obtener conclusiones definitivas, pues la mayoría de ellos presentan pequeñas casuísticas, tanto de los casos expuestos como de los grupos controles. También se ha asociado el uso prenatal de fármacos antieméticos a un riesgo dos veces mayor de desarrollar tumores del SNC en sus hijos. Así mismo, la administración de medicamentos que contienen precursores de CNN (antihistamínicos, diuréticos) también se ha asociado a un mayor riesgo de tumores del SNC en algunos estudios, pero no en otros.

Exposición ocupacional (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999c; Coldier S *et al.*, 2001; Preston-Martin S y Mark WJ, 1996; Kuijten RR y Bunin GR, 1993). Numerosos trabajos epidemiológicos encuentran una relación entre diversas profesiones parentales y el mayor riesgo de desarrollar tumores del SNC entre los trabajadores expuestos y sus descendientes. Entre los trabajadores expuestos destacan las siguientes *profesiones y ocupaciones paternas*: industria del caucho, plásticos, aceites crudos y productos petroquímicos, armamento y combustibles nucleares, industria aeronáutica, industria tabacalera, productos farmacéuticos, agricultores expuestos a sustancias químicas agrícolas, anatomistas, embalsamadores, patólogos, químicos, artistas profesionales, siderometalúrgicos, industria eléctrica y electrónica, vehículos de motor, áreas urbanas con alta densidad de tráfico, marcador de una exposición potencial a las emanaciones de vehículos de motor. Algunos trabajos no han ratificado estos hallazgos existiendo una gran diversidad de estudios con resultados diferentes; así, en 2001 se publicó un trabajo que encontraba un incremento en el riesgo de tumores del SNC si existía una exposición ocupacional paterna a agricultura, electricidad y vehículos a motor, y materna en la industria textil, pero no otras profesiones (Cordier S *et al.*, 2001). Todos los estudios ocupacionales están limitados por el hecho de que la profesión sustituye o reemplaza a los factores medioambientales específicos, que son los verdaderos agentes cancerígenos. El primer estudio referido específicamente a tumores del SNC evidenció una fuerte asociación entre

niños diagnosticados en la primera década de la vida, incluyendo casos neonatales, con la ocupación paterna en la industria aeronáutica, sugiriendo que el riesgo era atribuido a la exposición a solventes. Aunque otros investigadores no han encontrado incrementos significativos, la International Agency for Research on Cancer consideró en 1989, la exposición ocupacional a pinturas y solventes como carcinógena. También la exposición paternal a radiaciones ionizantes se asocia a un mayor riesgo de astrocitomas en sus hijos. Así mismo, la ocupación paterna, pre y postconcepcional, como instaladores, reparadores y montadores eléctricos o electrónicos aumenta el riesgo de tumores del SNC en sus descendientes, sugiriendo la influencia de las radiaciones no ionizantes. Otras profesiones y exposiciones han proporcionado datos muy limitados: industrias del papel, celulosa y caucho, trabajadores gráficos, impresores, mecánicos, fundidores de acero, industrias químicas, metalúrgicos, drogueros e industrias de la construcción. Finalmente las *profesiones maternas* han sido menos estudiadas y por los escasos trabajos y sus limitaciones metodológicas hay menos evidencia que la referida en las ocupaciones paternas. No obstante, se ha descrito un mayor riesgo de tumores del SNC entre los hijos de madres expuestas a humos, polvos y otras sustancias químicas en contacto con la piel o inhaladas, e industria textil.

Como ya se ha comentado en la página 25, a pesar de las limitaciones que presentan la mayoría de los estudios, existe una probada relación entre ciertas exposiciones parentales y un riesgo incrementado de cáncer del SNC en sus hijos, siendo estas asociaciones biológicamente plausibles por los hallazgos en investigaciones experimentales y estudios epidemiológicos de cáncer en adultos. La evidencia más consistente es con la exposición a pesticidas y pinturas (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998, Feychting M *et al.*, 2001). No obstante, algunos estudios no encuentran estas asociaciones tan evidentes. Diferenciando la exposición paterna de la materna podemos realizar los siguientes comentarios: a) Exposición paterna. Las asociaciones más relevantes incluyen las exposiciones a: 1) pesticidas, pinturas, tintes y colorantes, exposición que ha sido implicada en la mayoría de los estudios y con un RR significativo y, además, los tumores cerebrales en adultos se han relacionado con exposición a diferentes solventes; 2) campos electromagnéticos (electricistas, reparadores eléctricos, industria electrónica y sus derivados) en las que a pesar del elevado número de estudios positivos entre ellos y radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia, la plausibilidad biológica es incierta y los hallazgos son inconsistentes, siendo posible que estos hallazgos positivos indiquen exposición de otros agentes; así en electricistas industriales puede existir también exposición a varios agentes químicos como solventes, humos de soldadura, resinas



fenólicas, bifenilos policlorinados y metales (berilium, níquel, cinc, platino); 3) hidrocarburos, metales y empleados en relación a vehículos a motor en los que los resultados son dispares y contradictorios; y 4) industria papelera, química, petrolera y radiación ionizante en las que no muestra una relación consistente. b) Exposición materna. No se ha relacionado de manera consistente con ningún agente concreto aunque existen hallazgos de estudios individuales en relación a la industria química y textil, cuidadoras de niños y empleadas en guardería y trabajos de enfermería.

Algunos agentes infecciosos durante la gestación (Mazewski CM *et al.*, 1999), como el toxoplasma, la varicela y el SV40, han sido descritos por algunos autores como posibles factores etiopatogénicos de los tumores del SNC.

En dos de nuestros pacientes se realizó la entrevista (Ganglioglioma y PNET), y respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura podemos realizar los siguientes comentarios:

Aunque se ha recogido un predominio de varones en meduloblastoma y ependimoma, nosotros no registramos ningún caso con estas variedades histológicas. En la totalidad de los casos no existe predominio de sexo, siendo tres casos mujeres y tres varones. No obstante, si excluimos el paciente con teratoma que era un varón y cuyos posibles factores etiopatogénicos son diferentes y ya han sido comentados con anterioridad, podríamos sugerir un ligero predominio de mujeres, si bien el número de pacientes es escaso.

Ninguno de nuestros pacientes se ha asociado a enfermedades genéticas, ni existen antecedentes familiares de patología tumoral, epilepsia o retraso mental.

Aunque en la entrevista se hacía hincapié en los factores dietéticos preconceptionales o transplacentarios, fue difícil especificar el consumo predominante de alimentos. Ninguno de los dos casos entrevistados referían un consumo elevado de alimentos curados o ahumados.

Como ya hemos comentado en otros apartados, las radiaciones ionizantes son agentes cancerígenos seguros en determinadas variedades tumorales, incrementando en 1,5-2 veces el riesgo de padecer tumores del SNC en los hijos, no obstante en ninguno de los dos casos existen antecedentes de exposición intrauterina a radiaciones ionizantes.

La exposición a radiación no ionizante (exposición a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia) queda reflejada en el grado de electrificación del domicilio y en la proximidad a líneas de alta tensión (cableado, líneas férreas), aunque en nuestros pacientes no existía una gran exposición a este tipo de radiación, mostrando un grado de electrificación del domicilio variable y cercanía a una línea de alta tensión en uno de los pacientes.

Aunque la exposición a compuestos N-nitrosos es considerada un factor con evidencia de riesgo inconsistente o limitada, podemos apreciar en los dos casos una importante exposición al humo del tabaco ya que las dos madres eran fumadoras activas de 20-40 cigarrillos/día, un padre fumador activo de 10 cigarrillos/día, y todos ellos mostraron exposición pasiva al tabaco. No exposición activa al tabaco con carácter transplacentario, aunque sí utilización de cosméticos faciales y tintes capilares durante el periodo gestacional en ambos casos. Como hemos comentado en párrafos anteriores, no se refleja consumo abundante en la dieta de pescados y carnes curadas y ahumadas; y aunque existe exposición preconcepcional a cerveza en un caso, es de carácter esporádico.

Medicamentos. No registramos utilización de fármacos con componentes N-nitrosos y en un caso existe uso prenatal de fármacos antieméticos (doxilamina), considerado como fármaco asociado a un incremento en el riesgo en algunos estudios. No se registran otras medicaciones previamente comentadas, y existe administración de complejo vitamínico durante la gestación en uno de los pacientes.

Exposición ocupacional. Los trabajos paternos (camarero, asesoría) no han sido descritos como profesiones que incrementen el riesgo de tumores del SNC, aunque la exposición ocupacional materna es característica: agricultora y profesional electrónica (estudio de imagen y sonido), si bien estas profesiones se han descrito en exposición ocupacional paterna. No existe exposición a pesticidas en ninguno de los casos con intensidad considerable, ni se han documentado infecciones durante la gestación en ninguno de los dos pacientes entrevistados.

De forma esquemática, en la tabla 39 se reflejan los principales factores etiopatogénicos presentes en los pacientes con tumores del SNC, de nuestro estudio.

**Tabla 39. Principales factores etiopatogénicos de los Tumores del SNC, presentes en los casos de nuestro hospital.**

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (n = 2)</b>
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Sexo (varones)	No extirpes típicas
Neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, sdr. Nevus células basales, sdr. Turcot, sdr. Li-Fraumeni	0
Radiación ionizante prenatal	0
<b>FACTORES DE RIESGO CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Dieta materna durante el embarazo (carne curada)	0
Familiar o hermano con tumor cerebral	0
Historia familiar de cáncer óseo, leucemia o linfoma	0
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Campos electromagnéticos del entorno	1
Productos que contienen compuestos N-Nitrosos (excepto fármacos)	
Cerveza	1
Incienso	0
Tabaco	2
Cosméticos y tintes capilares	2
Exposición ocupacional paterna [pesticidas y pinturas, solventes, a campos electromagnéticos (electricistas, reparadores eléctricos, industria electrónica y sus derivados), hidrocarburos, metales y empleados en relación a vehículos a motor, industria papelera, química, petrolera y radiación ionizante]	0
Exposición ocupacional materna (industria química, textil, enfermera, cuidadora de niños, guardería)	0
Historia familiar de epilepsia o convulsiones	0
Historia familiar de retraso mental	0
Fármacos (Barbitúricos, antieméticos, y con componentes N-nitrosos)	1 (a)
Infecciones intrauterinas	0
<b>FACTORES PROTECTORES</b>	
Complejos vitamínicos durante la gestación	1

(a) antiemético; sdr: síndrome

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, destacando la elevada mortalidad y morbilidad, y la escasez de anomalías congénitas asociadas. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son casi inexistentes y hacen referencia a todos los segmentos etarios pediátricos. Algunos de los factores descritos en las diferentes publicaciones aparecen en los dos casos estudiados, aunque sólo de evidencia inconsistente, entre los que destacan los productos que contienen compuestos N-nitrosos, como son el consumo de tabaco y la utilización de cosméticos y tintes capilares, presentes en ambos pacientes.

## **6. LEUCEMIAS Y SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS TRANSITORIOS**

### **6.1. RESULTADOS**

#### **6.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

##### **6.1.1.1. Introducción**

La leucemia es una patología neoplásica infrecuente en el recién nacido y constituye un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas caracterizadas por la infiltración de células hematopoyéticas anormales (blastos) en la médula ósea, sangre periférica y diferentes órganos y tejidos. El diagnóstico requiere la presencia de blastos, y la exclusión de las reacciones leucemoides como infección congénita, hipoxia o enfermedad hemolítica, y debe diferenciarse del síndrome mieloproliferativo transitorio, entidad no neoplásica observada casi exclusivamente en recién nacidos con síndrome de Down, y que comentaremos posteriormente.

Aunque no presentan hallazgos patognomónicos, sí que existen unos rasgos característicos diferenciales con respecto a las leucemias que se desarrollan en épocas posteriores de la edad pediátrica, como son su menor frecuencia, predominio de la forma mieloide (solo 15%-20% de leucemias en niños de mayor edad son leucemias mieloides), y presentar con mayor frecuencia factores de mal pronóstico, como son una gran leucocitosis, afectación del SNC, morfología desfavorable, infiltración cutánea y cariotipos anormales (Sande JE *et al.*, 1999).

Se ha intentado diferenciar entre leucemia congénita (presente al nacimiento o a los pocos días de vida) y leucemia neonatal (diagnosticada en las primeras 4 a 6 semanas de vida), pero esta clasificación es arbitraria, considerándose que el proceso leucémico se origina intraútero, incluso en niños diagnosticados en los primeros meses de vida (Sande JE *et al.*, 1999). La mayoría se clasifican en leucemia aguda no linfoblástica (LANL) (90%) y leucemia aguda linfoblástica (LAL) (10%), siendo las formas crónicas muy poco frecuentes (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Aunque inexplicablemente puede existir una tendencia natural a la remisión espontánea, su mortalidad es muy elevada.

La incidencia de la leucemia neonatal se sitúa en 4.7 por millón de recién nacidos vivos por año, representando menos del 1% de las leucemias en la edad pediátrica, y supone el

13% de las neoplasias neonatales. En la mayoría de las series se sitúa en 2º lugar tras el neuroblastoma, aunque su mortalidad es mucho mayor (Sande JE *et al.*, 1999; Vasilatou-Kosmidis H, 2003) (tabla 1 en página 6). Posteriormente comentaremos la experiencia de las diferentes instituciones médicas más relevantes con datos similares.

Citogenética. La traslocación (4;11) (q21;q23) aparece en el 75% de las leucemias neonatales siendo menos frecuente en niños mayores. Existen otras anomalías cariotípicas menos frecuentes, t(1;11) y t(11;19) en LLA y t(9;11) en LMA. El papel de 11q23 en la leucemogénesis es importante, aparece en la mayoría de las LLA y se relaciona con un pronóstico desfavorable. Un gen conocido como MLL (ALL-1, HRX, HTRX, o Hu-ets-1) se localiza en la región 11q2 (Sande JE *et al.*, 1999). Se pueden asociar diferentes anomalías cromosómicas, síndromes y malformaciones, destacando el síndrome de Down, trisomía 8, 19 y 13, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter y otras anomalías cromosómicas. Ejemplos de anomalías o síndromes no cromosómicos relacionados son el síndrome de Bloom, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Klippel-Feil y anemia de Fanconi entre otros (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial. Existe una amplia gama de signos y síntomas; así, la infiltración cutánea aparece en el 20%- 30% de los casos y se manifiesta por múltiples nódulos firmes y móviles, de diferentes tonalidades (manchas aframbuesadas). Estas lesiones deben diferenciarse del neuroblastoma con infiltración cutánea e histiocitosis. Otras manifestaciones son petequias y equimosis, hepatoesplenomegalia frecuente (y no así linfadenopatías), manifestaciones neurológicas por afectación leucémica o hemorragia intracraneal por trombopenia, sepsis, neumonía y otras infecciones, insuficiencia cardiaca e hidrops no inmune secundaria a anemia. Se han documentado casos de fetos muertos, así como infiltraciones de placenta pero sin invasión de la decidua materna, o causar leucemia a la madre. Han sido publicados casos en hermanos gemelos, traduciendo una predisposición genética de la enfermedad. Datos ecográficos prenatales indirectos son la presencia de hepatoesplenomegalia, hidrops e hidramnios (Sande JE *et al.*, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

La variedad celular predominante es LMA, y de ellas la monocítica (M5 de la clasificación FAB) y mielomonocítica (M4). A pesar de presentar factores de peor pronóstico (hiperleucocitosis, infiltración extramedular y afectación del SNC), se describen supervivencias similares a las obtenidas en edades más avanzadas (40-50% libres de enfermedad con el tratamiento quimioterápico intenso). La otra variedad la constituye la LLA,

de peor pronóstico que en edades posteriores (20-30% vs 70%, respectivamente), siendo atribuido este pronóstico infausto a la presencia de los factores desfavorables de presentación ya comentados, y a la mayor resistencia a las drogas quimioterápicas (Sande JE *et al.*, 1999). La realización de un aspirado y biopsia de médula ósea es esencial para el diagnóstico y tipificación morfológica, citoquímica, inmunofenotípica y cariotípica, y así establecer los factores pronósticos.

El diagnóstico diferencial de la leucemia neonatal debe incluir las siguientes patologías: enfermedades infecciosas (citomegalovirus, rubeola, toxoplasmosis, herpes virus, sífilis, hepatitis y listeriosis), enfermedades hematológicas (inmunológicas: incompatibilidad Rh o ABO; y no inmunes: alfa talasemia, infección intrauterina por parvovirus, anemia diseritropoyética congénita, anemia de Blackfan-Diamond, transfusión feto-feto, retraso de crecimiento intrauterino relacionado con hipoxia, neuroblastoma e histiocitosis (Sande JE *et al.*, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

Síndrome mieloproliferativo transitorio y síndrome de Down. Aunque se trata de una entidad no neoplásica, hemos considerado su inclusión en nuestra serie, y requiere un especial comentario en el diagnóstico diferencial de la leucemia neonatal. Se caracteriza por una elevada leucocitosis (con 30-70% de blastos) que generalmente se resuelve en los primeros meses de vida. Las manifestaciones clínicas son idénticas a la leucemia neonatal, asocia generalmente trombopenia pero no suele existir anemia, e incluso puede presentar poliglobulia; es frecuente encontrar organomegalia, derrame pleural, hidrops e insuficiencia cardíaca, y los blastos circulantes son exclusivamente mieloides (megacarioblastos) y sin presentar la mayoría de ellos anomalías en el cariotipo, salvo la trisomía constitucional. Aunque se considera una entidad benigna que se resuelve sin tratamiento durante los primeros meses de vida, existen estudios que registran una mortalidad cercana al 11% secundaria a sepsis, coagulopatía intravascular diseminada, hemorragia, insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome de hiperviscosidad. En ocasiones es necesario aplicar un tratamiento mediante leucoaféresis o exanguinotransfusión ante leucocitosis extremas o importante sintomatología como la derivada de hiperviscosidad, hepatomegalia o esplenomegalia, que ocasionan compromiso respiratorio, insuficiencia cardíaca congestiva, hídrops fetal, disfunción hepática o renal, o síndrome hemorrágico. Normalmente no requieren quimioterapia, aunque bajas dosis de citarabina pueden ser necesarias ante una leucocitosis refractaria a la leucoaféresis o exanguinotransfusión. Aunque suele resolverse sin secuelas, debe realizarse un seguimiento evolutivo debido a la elevada frecuencia de leucemia (30%) en pacientes que han presentado un síndrome mieloproliferativo transitorio,

sobre todo LMA M7. El pronóstico de esta LMA M7 con el tratamiento quimioterápico adecuado en los pacientes con síndrome de Down es mucho mejor que los pacientes sin trisomía 21 (Sande JE *et al.*, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Pui CH *et al.*, 1995, Bermúdez Cortes M *et al.*, 1998; Zipursky A *et al.*, 1997). Por todo lo expuesto, incluimos este síndrome en nuestra casuística, conjuntamente con las leucemias neonatales comentándolos de manera global, y de forma individual cuando la ocasión lo merezca.

Tratamiento. Independientemente de si reciben tratamiento quimioterápico, generalmente requieren cuidados intensivos por la frecuente existencia de un compromiso respiratorio y riesgo elevado de sepsis, frecuentes transfusiones, leucoaféresis o exanginotransfusión. Una vez realizado el diagnóstico de leucemia debe iniciarse el tratamiento quimioterápico, obteniéndose remisiones con tratamiento plurifarmacológico utilizando daunorrubicina, citarabina, ciclofosfamida, prednisona, metotrexate, L-asparaginasa, mercaptopurina, y vincristina, con methotrexate y/o citarabina intratecal. Cuando se instauran estos regímenes terapéuticos debe monitorizarse la función renal, hepática y cardíaca debido a la frecuente toxicidad (Sande JE *et al.*, 1999; Gregory J y Arcedi R, 2002).

Pronóstico. Aunque se han descrito remisiones espontáneas en síndromes de Down con leucemias, este hecho es poco frecuente en el resto de los recién nacidos (Lampkin BC, 1997; Dinulos JG *et al.*, 1997). La historia natural de la leucemia neonatal, con o sin tratamiento, se caracteriza por un desenlace fatal, siendo la supervivencia baja, y como ya hemos comentado con anterioridad, en parte condicionado por el tipo de leucemia; así, el pronóstico de las formas mieloides es superior al de las linfoides, siendo pocos casos los registrados con supervivencia a largo plazo en este último tipo. Suele existir un rápido deterioro del paciente, siendo la hemorragia y/o infección las principales causas de muerte. Por todo ello, debe optarse por una actitud cautelosa antes de iniciar tratamientos terapéuticos agresivos, sobre todo dada la posibilidad de una inexplicable regresión espontánea (Isaacs H Jr, 1997; Dinolus JG *et al.*, 1997). La mortalidad anual por millón de recién nacidos vivos se sitúa en el 2.6 (tabla 1, página 6)( Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

#### **6.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos cuatro leucemias, una en 1990, 1991, 1994 y 1996 y dos síndromes mieloproliferativos transitorios, uno en 1995 y 1999, suponiendo el 8.1% del total de tumores de nuestra casuística, y ocupando el 5º lugar junto a los tumores del SNC y cardíacos, todos ellos con 6 casos registrados. Si separamos las leucemias de los



síndromes mieloproliferativos transitorios, su porcentaje de distribución desciende al 5.4%, así como su frecuencia (7º lugar).

De las cuatro leucemias registradas, dos se dieron en mujeres y dos varones, presentando un paciente un síndrome de Down asociado a una malformación congénita cardíaca. Todos los casos eran leucemias agudas, existiendo un predominio de la variedad mieloide, presente en tres casos (dos LMA M5 y una LMA M7). El otro paciente presentaba una leucemia linfoide aguda L2 de la clasificación Fab.

El momento del diagnóstico osciló desde el nacimiento al final del periodo neonatal, siendo la forma de presentación variable: un caso presentó palidez y hepatoesplenomegalia en un examen rutinario de salud a los 15 días de vida; otro a los 27 días de vida, lesiones cutáneas azuladas generalizadas con posterior infiltración testicular a los dos meses de edad (inicialmente este paciente fue diagnosticado de histiocitosis X); en los dos casos de diagnóstico durante el primer día de vida fue un hallazgo casual al realizarse un hemograma al ingreso en Neonatología por patología respiratoria (distrés respiratorio transitorio), asociando uno de ellos una hepatomegalia. Excepto el paciente cuya presentación clínica fue la afectación cutánea, el resto presentaba alteraciones hematológicas objetivadas en el hemograma (tres leucocitosis, tres trombopenia y dos anemia). El estudio citogenético se realizó en tres pacientes y los resultados fueron los siguientes:

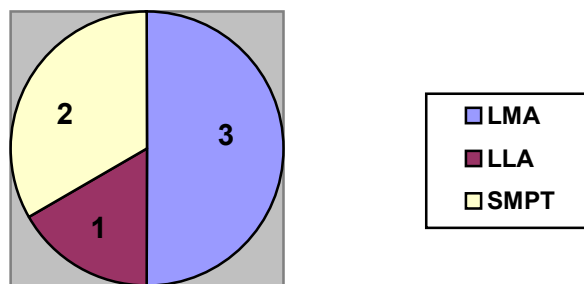
- 1) 46 xx normal, en el paciente con LLA M7
- 2) 47 xy + 21, en uno de los pacientes con LMA M5
- 3) 47 xy t(10,19) (q22;p13),+1 (der 10), en el otro paciente con LMA M5

Los cuatro pacientes recibieron tratamiento quimioterápico, y dos de ellos trasplante de progenitores hematopoyéticos, y en un único paciente se aplicó radioterapia.

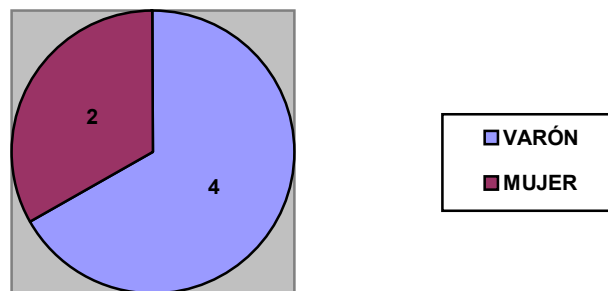
Aunque tres pacientes fallecieron entre los 6 y 17 meses de vida, sólo dos lo hicieron por progresión de su enfermedad, falleciendo el tercero como consecuencia de su cardiopatía congénita asociada. El único superviviente presentaba una LMA M5 que se manifestó con alteraciones cutáneas e infiltración testicular a los dos meses de edad; tras el diagnóstico y tratamiento quimioterápico se consiguió la remisión completa y se realizó con posterioridad un trasplante de progenitores hematopoyéticos a los nueve meses de vida, estando actualmente libre de enfermedad a los siete años de edad.

Los dos síndromes mieloproliferativos transitorios se dieron en dos varones con síndrome de Down. Uno de ellos fue diagnosticado al nacimiento en una analítica tras su ingreso por distrés respiratorio, y el otro caso presentó hematemesis a los seis días de vida que motivó la realización de analítica y posterior diagnóstico. En ambos casos se objetivó una leucocitosis y trombopenia, estando la serie roja conservada, y se realizó una punción de médula ósea, confirmando el diagnóstico y normalizándose los parámetros analíticos progresivamente. A los tres meses de vida se realizó punción de médula ósea de control, presentando ambos pacientes una médula ósea normal, sin la aplicación de tratamiento quimioterápico ni ninguna otra modalidad terapéutica. No se encontraron alteraciones citogenéticas en ninguno de ellos salvo las propias del síndrome de Down.

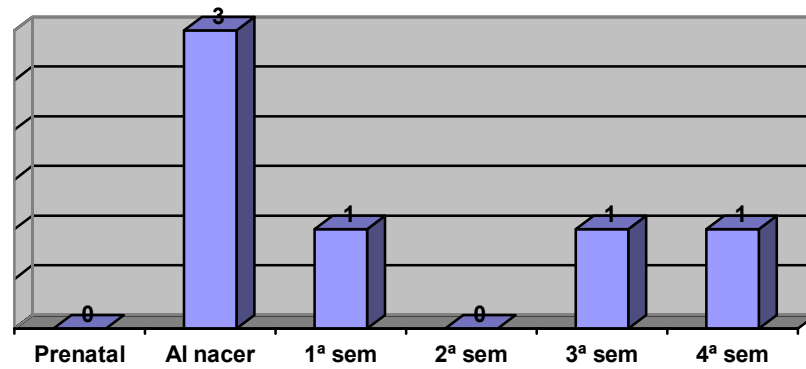
Las características clínicas de los 6 pacientes quedan reflejadas en las figuras 48-53 y en la tabla 40, siendo complemento a lo descrito en el texto anterior.



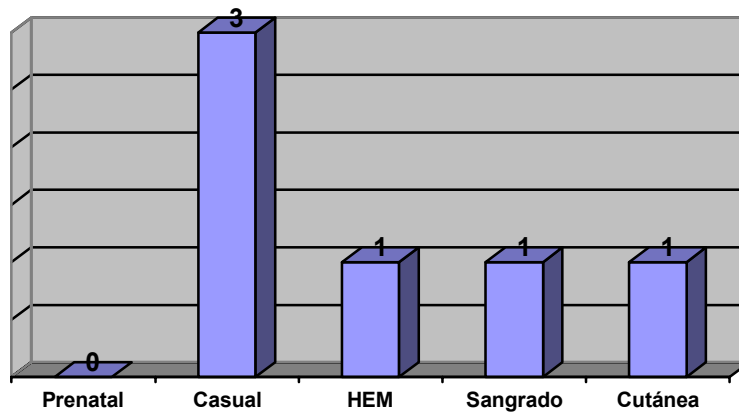
**Figura 48. Distribución de los tipos de leucemias y síndromes mieloproliferativos transitorios.** SMPT: síndrome mieloproliferativo transitorio.



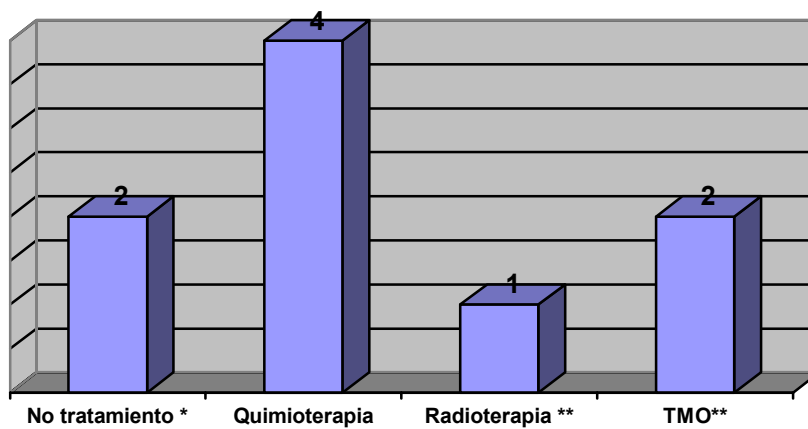
**Figura 49. Distribución por sexos.**



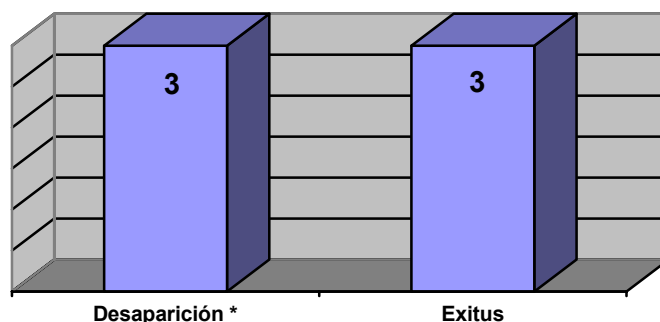
**Figura 50. Momento del diagnóstico.** La mayoría de los casos se diagnosticaron antes de la primera semana de vida.



**Figura 51. Sintomatología de debut.** HEM: hepatoesplenomegalia.



**Figura 52. Modalidades terapéuticas.** \* dos síndromes mieloproliferativos transitorios; \*\* previamente se había aplicado tratamiento quimioterápico. TMO: 1 trasplante de médula autólogo y 1 trasplante de progenitores hematopoyéticos.



**Figura 53. Estado actual de supervivencia.** \* 2 síndromes mieloproliferativos transitorios y una leucemia tras el tratamiento quimioterápico y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Tabla 40. Características clínicas de los pacientes con leucemias / síndromes mieloproliferativos transitorios.**

	L-1	L-2	L-3
<b>Sexo</b>	Mujer	Mujer	Varón
<b>Año</b>	1990	1991	1994
<b>Sdr. Down</b>	No	No	Si
<b>Tipo</b>	LLA L2	LMA M7	LMA M5
<b>Citogenética</b>	No	46 xx (normal)	47 xy+21
<b>Diagnóstico</b>	15 días	1º día	1º día
<b>Presentación</b>	Palidez y HEM	HM y analítica	Analítica
<b>Leucocitosis</b> (10 <sup>3</sup> /mcl)	>90000	37000	73000
<b>Anemia</b>	Sí	Sí	No
<b>Trombopenia</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Malformaciones</b>	No	No	Cardiopatía congénita
<b>Tratamiento y evolución</b>	Quimioterapia = remisión completa = recaída meníngea a los 3 meses = Quimioterapia = recaída hematológica y meníngea = Quimioterapia y Radioterapia (*)	Quimioterapia = remisión completa = recaída hematológica a los 8 meses = Quimioterapia = remisión = Trasplante médula ósea autólogo a los 13 meses (**)	Por empeoramiento del estado general, esplenomegalia y alteraciones hematológicas = Quimioterapia = Normalidad a los 6 meses (***)
<b>Estado actual</b>	EXITUS a los 6 meses por progresión enfermedad	EXITUS a los 17 meses por progresión enfermedad	EXITUS a los 12 meses por cardiopatía

Sdr: síndrome; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; HEM: hepatoesplenomegalia; HM: hepatomegalia; (\*) la quimioterapia utilizada incluía ARA-C, VM-26, prednisona-, vincristina, L-asparaginasa, epiadriamicina, VP-16, ciclofosfamida y mitoxantrone; (\*\*) la quimioterapia utilizada incluía ARA-C a bajas dosis, daunoblastina y VP-16; (\*\*\*) la quimioterapia incluía ARA-C durante 18 días a dosis bajas.

**Tabla 40. Características clínicas de los pacientes con leucemias / síndromes mieloproliferativos transitorios (continuación).**

	<b>L-4</b>	<b>SMPT-5</b>	<b>SMPT-6</b>
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón
<b>Año</b>	1996	1995	1999
<b>Sdr. Down</b>	No	Sí	Sí
<b>Tipo</b>	LMA M5	Sdr. Mieloproliferativo transitorio	Sdr. Mieloproliferativo transitorio
<b>Citogenética</b>	47 xx t(10;19)(q22;p13)+i(der10)	47 xy+21	47 xy+21
<b>Diagnóstico</b>	27 días	1º	6 días
<b>Presentación</b>	Lesiones cutáneas azuladas generalizadas e infiltración testicular posterior (a los 2 meses)	Analítica en ingreso por distrés respiratorio	Vómito hemático = palidez, petequias
<b>Leucocitosis (10<sup>3</sup>/mcl)</b>	No	62000	38000
<b>Anemia</b>	No	No	No
<b>Trombopenia</b>	No	Sí	Sí
<b>Malformaciones</b>	No	No	No
<b>Tratamiento y evolución</b>	Quimioterapia = remisión completa = TPHP a los 9 meses (*)	No	No
<b>Estado actual</b>	Ausencia de enfermedad a los 7 años	Punción médula ósea normal a los 3 meses	Punción médula ósea normal a los 3 meses

Sdr: síndrome; LMA: leucemia mieloide aguda; TPHP: trasplante de progenitores hematopoyéticos; (\*) la quimioterapia se correspondía con el protocolo SHOP-96.

## 6.1. 2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Describiremos los posibles factores etiopatogénicos en todos los pacientes, incluidos los dos síndromes mieloproliferativos transitorios que aunque no es patología tumoral, creemos conveniente comentarlos en conjunto.

La edad media de las madres y padres fue de 31 y 32 años respectivamente, y en ningún caso existió consanguinidad. Todos los casos eran de nacionalidad española. No existía predominio de sexo en el grupo de las leucemias aunque para el conjunto de los 6 pacientes, cuatro eran varones.

### Exposición Preconcepcional

Entorno. Los pacientes pertenecían mayoritariamente a la provincia de Valencia en tres casos, uno a la provincia de Alicante y los otros de Cuenca y Albacete. Predominio del entorno urbano en cuatro casos, rural en uno y mixto en el restante, y en dos casos existía proximidad a fábricas o industrias, madereras en los dos, cementeras en uno y fábrica de quesos en el otro. Proximidad a líneas de alta tensión en cuatro (transformador eléctrico en la finca en uno, central eléctrica en dos y a centro de radiotelevisión en otro) y a líneas férreas en tres, con un grado de electrificación del domicilio variable, entre 7 y 15 aparatos eléctricos. Proximidad a explotaciones agrícolas, a pesar del predominio urbano, en cuatro (naranjas en dos y cereales en dos) y no referían acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola en ningún caso.

Exposición ocupacional. Las profesiones maternas son: tres amas de casa, una trabajadora de un supermercado y dos administrativas (una en un hospital, encima de la unidad de cobalto, durante dos años y la otra en un polígono industrial); y paternas: médico de laboratorio de análisis clínicos en un caso, donde se manipula diferentes reactivos, incluido benzina, ya retirado del mercado; pintor de un hospital en un caso aunque con anterioridad trabajó en un bar, gasolinera, mercado y en el sector de la agricultura, albañil en un caso, técnico de aire acondicionado en un caso; supermercado y con anterioridad de agricultor en un caso; y finalmente pastelero en el último.

Drogas. Existe una importante exposición al tabaco, activo y pasivo, registrándose fumadores activos, cuatro padres y una madre; y fumadores pasivos, cinco padres y madres. En dos casos no existe exposición activa materna ni paterna. El consumo de tabaco es elevado (10-40 cigarrillos/día) y durante largos periodos de tiempo. Consumo de alcohol en tres madres y cuatro padres, siendo intenso (alcohólicos) en dos padres y con carácter esporádico de 1-2 vasos de vino y cerveza en el resto. Consumo esporádico de cocaína en un padre y de marihuana en dos padres.

Radiaciones ionizantes. Existe exposición preconcepcional intensa en un padre por patología renal hasta los 16 años de edad, con más de 15 exposiciones a rayos X, siendo en los restantes de 1-2 exposiciones a lo largo de su vida.

### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable, aunque en dos casos se documentaron infecciones urinarias los 4 y 8 meses de gestación, y en uno existía historia previa de aborto. Los pesos al nacimiento de los seis pacientes fueron: 2.750 gr, 4.200 gr, 2.850 gr, 2.390 gr, 3.120 gr y 2.960 gr. Además, un paciente asociaba una anomalía congénita (cardiopatía), y tres presentaban un trastorno genético, síndrome de Down.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad. La exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional, y no existe exposición a radiaciones ionizantes en ninguno de los casos.

Aunque como ya hemos comentado con anterioridad la encuesta dietética era general, una madre refiere un consumo elevado de habas durante el periodo gestacional.

Exposición a drogas y medicamentos. No existe exposición activa al tabaco, aunque tres casos eran fumadores pasivos. Registramos consumo durante el embarazo de alcohol en un caso, de café en cuatro casos (1-4 tazas al día), y de té en dos, así como de tila y valeriana en uno. Se aplicaron tintes capilares en una madre con carácter trimestral, y maquillaje facial diario en cuatro casos. Medicaciones: suplementos vitamínicos en cuatro casos; analgésicos en uno (paracetamol), antiácidos en uno (almagato), tranquilizantes en un caso (alprazolam), antibiótico en dos (fosfomicina) y activador de la circulación en un caso (hidrosmina). El uso ha sido esporádico en todos los casos a excepción del almagato e hidrosmina cuyo consumo se realizó durante todo el periodo gestacional.

En relación a diferentes tratamientos hormonales, no registramos que existiera la utilización de anticonceptivos hormonales durante el periodo gestacional, ni un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna de ellas. Destaca que en un caso existía el antecedente de un familiar, primo hermano paterno, con leucemia en la edad pediátrica (6 años) aunque desconocen la variedad de la leucemia, siendo la de nuestro paciente una LMA M7.

## 6.2. DISCUSIÓN

### 6.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar tres breves comentarios: a) el porcentaje de distribución de ambos periodos es similar, siendo el 6.3% y 5.4% respectivamente; b) existe un predominio de la formas agudas mieloides en ambos periodos; y c) la morbilidad y mortalidad es elevada en ambos periodos; así, de los 5 casos entre 1971-1992, dos fallecieron y otro presenta importantes secuelas neurológicas; y de los 4 casos entre 1990-1999, excluyendo lógicamente a los síndromes mieloproliferativos transitorios, tres fallecieron aunque uno de ellos por su cardiopatía congénita, y no por progresión tumoral.

A continuación comentaremos resumidamente la experiencia de las instituciones médicas con mayor casuística publicada. Algunas de ellas ya han sido comentadas en grupos tumorales precedentes.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores en menores de tres meses de vida de los que 21 (12%) fueron leucemias. Tres LLA, ocho LMA, dos megacarioblásticas y ocho no especificadas. Todos menos uno fallecieron resultado de su enfermedad, y el único superviviente era una niña con síndrome de Down diagnosticada de leucemia megacarioblástica a la edad de 19 días, y sin tratamiento presentaba una médula normal a los tres meses de vida. No se trató a 11 pacientes, considerando su pronóstico infausto. Siete recibieron tratamiento con quimioterapia y aunque presentaron una remisión inicial, recayeron posteriormente y fallecieron.

El Hospital for Sick Children's de Toronto (Campbell AN *et al.*, 1987) registró 102 tumores neonatales de los que ocho (7.8%) fueron leucemias. Tres LMA, una LLA y cuatro leucemias indiferenciadas. Todos los pacientes presentaron anemia, trombopenia, leucocitosis y organomegalia. Un paciente asociaba manifestaciones de afectación meníngea, cuatro de afectación cutánea y dos testicular. Todos los pacientes fallecieron entre 1 y 24 meses de vida. La mitad de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico (prednisona, vincristina, asparraginas; vincristina, ciclofosfamida, 6 mercaptopurina, arabinósido de



citósina; 6 mercaptopurina, metrotexate; y prednisona, vincristina, 6 mercaptopurina, metrotexate).

El St. Jude Children's Research Hospital de Memphis (Crom DB *et al.*, 1989) registró 34 tumores neonatales de los que seis (17.6%) fueron leucemias. De los seis casos, cuatro fueron LLA y dos LANL. La presencia de nódulos cutáneos fue la manifestación inicial en cuatro de ellos, todos tenían petequias y dos manifestaciones de afectación del SNC. Sólo un paciente sobrevivió y se perdió en su seguimiento a la edad de 5 años y medio. Este paciente presentaba una LLA y recibió tratamiento con 6 mercaptopurina y prednisona. Los otros tres pacientes afectados de LLA recibieron tratamiento quimioterápico con prednisona, vincristina, 6 mercaptopurina y metrotexate; prednisona y vincristina; y prednisona, vincristina y actinomicina D y fallecieron entre el 4º día de vida y los 6 meses de edad. De los dos pacientes afectados de LMA uno no se trató y falleció a los dos días de vida y el otro, a pesar de un tratamiento quimioterápico intenso plurifarmacológico (metrotexate, arabinosido de citósina, adriamicina, amsacrine, VP-16 y daunomicina), falleció a los 14 meses de vida.

En la tabla 41, que figura en la página siguiente, quedan reflejados algunos de los datos de estas tres instituciones médicas con amplia experiencia en leucemias neonatales. Si las comparamos con nuestra experiencia podemos realizar los siguientes comentarios:

Las leucemias constituyen entre el 8 y 18% de los tumores del periodo neonatal en las instituciones que figuran en la tabla, siendo los segundos más frecuentes tras los neuroblastomas en el Hospital de Memphis, y terceros y quintos en el Hospital de Birmingham y Toronto respectivamente. Nuestros datos se asemejan más a esta última institución con un 5.4% del total de tumores del periodo neonatal. De promedio, el número de leucemias por año oscila entre la más alta del Hospital de Birmingham con 0.7, es decir menos de un caso por año, y la más baja del Hospital de Toronto con 0.13, es decir, una leucemia cada siete años. En nuestro hospital la frecuencia de aparición de una leucemia es de aproximadamente cada dos años.

No existe un patrón uniforme de predominio de un sexo, siendo la distribución diferente según la institución, como se objetiva en la tabla. El número de pacientes afectados con síndrome de Down se refleja en el Hospital de Birmingham con tres casos (15%) y no en las otras instituciones. Este porcentaje puede considerarse similar al de nuestra casuística aunque el número de casos de nuestro estudio es escaso.

## Resultados y discusión. Leucemias y síndromes mieloproliferativos transitorios

De las 39 leucemias diagnosticadas en las tres instituciones médicas que figuran en la tabla y en nuestro hospital, la variedad más frecuente es la mieloide con 16 casos (41%) y este predominio se mantiene en las diferentes instituciones, incluida la nuestra, a excepción del Hospital de Memphis donde predomina la variedad linfoide (66.7%).

**Tabla 41. Principales instituciones médicas con experiencia en leucemias neonatales.**

	Hospital Infantil La Fe de Valencia	Children's Hospital Birmingham <i>(Parkes SE et al., 1994)</i>	Hospital for Sick Children's de Toronto <i>(Campbell AN et al., 1987)</i>	St. Jude Children's Research Hospital de Memphis <i>(Crom DB et al., 1989)</i>
Total tumores	74	170	102	34
Leucemias *	4	21	8	6
Periodo (años)	10	29	60	26
% / tumores-año	5.4 / 0.4	12 / 0.7	7.8 / 0.13	17.6 / 0.23
Predominio sexo	No	Mujer (12)	Varón (6)	-
Sdr. Down	1	3	-	-
Variedades				
LMA	3	8	3	2
LLA	1	3	1	4
Otros	0	10	4	0
Forma presentación				
Hematológicas y/o				
megalias	3	-	8	6
Meníngea	-	-	1	2
Cutánea	1	-	4	2
Testicular	-	-	2	-
Tratamiento	No tratamiento (0), Quimioterapia (4), TMO (2), Radioterapia (1)	No tratamiento (13), Quimioterapia (7), desconocido (1)	No tratamiento (4), Quimioterapia (4)	No tratamiento (1), Quimioterapia (5)
Estado actual	Exitus 3 Supervivencia 25%	Exitus 20 Supervivencia 4.8%	Exitus 8 Supervivencia 0%	Exitus 5 Supervivencia 16.7%

Sdr: síndrome; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda. \* excluimos los síndromes mieloproliferativos transitorios; TMO: 1 trasplante de médula autóloga y 1 trasplante de progenitores hepatopoyéticos

La sintomatología de debut de nuestros pacientes es similar a la de los pacientes de aquellas instituciones donde se refleja en el estudio, constituyendo las organomegalias, así como los trastornos analíticos, las formas más frecuentes de presentación.

La modalidad de tratamiento más utilizada en nuestra institución así como en los otros hospitales, es la quimioterapia, aunque un importante número de casos del Hospital de Toronto (50%) y Birmingham (62%) no se aplica ningún tratamiento por la agresividad de su enfermedad. Tan sólo en un caso de nuestro hospital se ha empleado la radioterapia y sólo dos pacientes recibieron en su evolución un trasplante de médula ósea o de progenitores hematopoyéticos, ambos de nuestra institución.

La mortalidad es muy elevada, ya que de los 39 casos comentados tan sólo 3 sobrevivieron, es decir, menos del 10%. La supervivencia más elevada la recogemos en nuestro hospital, posiblemente motivado por el escaso número de pacientes.

### **6.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Aunque en el punto 5 de la introducción (página 16) se describen los factores genéticos y ambientales asociados a los cánceres pediátricos y entre ellos algunos en relación a las leucemias, desarrollaremos más detenidamente estos aspectos.

Las últimas investigaciones sitúan el origen de las leucemias en el periodo intrauterino. En particular, se conoce que células con ciertas traslocaciones específicas de las células leucémicas, como son t(12;21), t(4;11), o t(8;21), están presentes al nacimiento en niños que después desarrollarán una leucemia (Gale KB *et al.*, 1997; Wiemels JL *et al.*, 1999; Hjalgrim LL *et al.*, 2002; Wiemels JL *et al.*, 2002). Este hecho da importancia relevante, dentro de la historia natural de la enfermedad, a la exposición prenatal en el proceso de la leucemogénesis (Hjalgrim LL *et al.*, 2003). Las células diana de la leucemia presentan un índice elevado de proliferación, con mayor propensión a los reordenamientos de genes durante el primer lustro de vida, incluyendo el periodo intrauterino, siendo durante este periodo más susceptibles a los agentes mutagénicos. La combinación de mutaciones escalonadas que afectan de manera espontánea a genes reguladores claves en una población celular sometida a una elevada tensión proliferativa, podría ser lo suficientemente frecuente para justificar la mayor parte de las leucemias infantiles (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999a; Pui CH, 1996; Rubnitz JE y Look AT, 1998; Harras A *et al.*, 1996; Wiemels JL *et al.*, 1999). Al igual que en otros grupos tumorales, son escasos los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo de las leucemias agudas neonatales.

En las tablas 42 y 43 figuran los conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de las leucemias agudas, que como hemos comentado en otros grupos tumorales, la mayoría

de los estudios referentes a estos factores abarcan el periodo pediátrico y hasta los 20 años, e incluyen lógicamente el periodo neonatal. Debido al gran número de publicaciones en referencia a estos diferentes factores, expondremos los citados en el USA SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999), los artículos de revisión bibliográfica de Ferrís i Tortajada J y colaboradores en referencia a los factores de riesgo para las leucemias infantiles (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999a), factores ambientales (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b) y genéticos (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d) asociados a los cánceres pediátricos, y el trabajo publicado por Sande JE y colaboradores (Sande JE *et al.*, 1999), y que ha sido referenciado en la parte clínica, así como algunas de las referencias más relevantes de estos trabajos.

**Tabla 42. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de las Leucemias Linfoblásticas Agudas** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999a; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Sande JE *et al.*, 1999).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Sexo	30% más elevada en hombres que mujeres
Raza	2 veces mayor riesgo en blancos que en negros
Elevado nivel socioeconómico	Se ha relacionado con las leucemias agudas linfoblásticas a la edad de 2-5 años. Se desconoce cual es el motivo, pero se hipotetiza con la mayor edad de exposición a los agentes infecciosos
Radiaciones ionizantes en útero  (página 19)	En estudios antiguos, había un consistente incremento de riesgo de leucemia asociada con exposición prenatal diagnóstica. Actualmente es improbable debido a los pocos estudios radiológicos a gestantes, aumento de la protección y bajos niveles de irradiación
Síndrome Down, neurofibromatosis, síndrome Shwachman, síndrome Bloom, ataxia telangiectasia, Histiocitosis X, síndrome Klinefelter	Incremento de frecuencia con estos síndromes. Down x 20.
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Peso elevado al nacimiento (>4kg)	Varios estudios han publicado un riesgo elevado (x2) en niños grandes, particularmente para niños diagnosticados < 2 años de edad
Historia materna previa de pérdida fetal	Aproximadamente x 2-5 riesgo aumentado en pocos estudios, particularmente en niños diagnosticados < 2 años
Edad materna > 35 años al embarazo	Ligero e inconsistente aumento de riesgo

**Tabla 42. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de las Leucemias Linfoblásticas Agudas** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999a; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Sande JE *et al.*, 1999) (*continuación*).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Fumador antes y durante la gestación (página 22)	Unos estudios sí y otros no. Unos pocos sugieren un modesto incremento (x 1.5) asociado con tabaquismo paterno previo al embarazo
Ocupación padres y exposición ocupacional (página 24)	Estudios aislados de pesticidas, solventes, pintores, escapes de coches
Dieta (página 21)	Carnes ahumadas, son estudios escasos y no bien elaborados
Campos electromagnéticos  (página 20)	Unos pocos estudios han publicado un ligero incremento en personas cercanas a líneas de alta tensión y otros no. Un trabajo reciente no encontró asociación entre campos electromagnéticos y leucemia
Profilaxis con vitamina K en recién nacidos	Se encontró en 1990 pero no en estudios posteriores
Consumo de alcohol durante la gestación (página 23)	Se desconoce

**Tabla 43. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de las Leucemias Mieloides Agudas** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999a; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Sande JE *et al.*, 1999).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Raza	Elevada incidencia en hispanos
Radiación ionizante en útero  (página 19)	En estudios antiguos había un consistente incremento de riesgo de leucemia asociada con exposición prenatal diagnóstica. Aunque hoy es improbable debido a los pocos estudios radiológicos a gestantes, el aumento de la protección, y los bajos niveles de irradiación
Síndrome Down, neurofibromatosis, síndrome Shwachman, síndrome Bloom, monosomía 7 familiar, granulocitopenia de Kostmann, anemia de Fanconi	x 500 en LMA y síndrome Down

**Tabla 43. Conocimientos actuales sobre los factores de riesgo de las Leucemias Mieloides Agudas** (Ries LAG *et al.*, 1999; Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999a; Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999b; Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999d; Sande JE *et al.*, 1999) (continuación).

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Consumo de alcohol durante el embarazo (página 23)	3 estudios han registrado un incremento de riesgo de 1.5-2, particularmente en niños con diagnóstico < 3 años
Exposición parental a pesticidas (página 24)	Visto en unos pocos estudios y en datos de adultos
Exposición parental a benceno	Demostrado en varios estudios y en datos de adultos
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTE O LIMITADA</b>	
Uso materno de drogas durante el embarazo	Un trabajo sugiere la asociación entre consumo materno de marihuana durante el embarazo e incremento de riesgo
Radón	Pocos estudios han sugerido un incremento de riesgo en niños y adultos LMA en áreas con concentraciones altas de radón

A continuación comentaremos brevemente algunos de los diferentes factores etiopatogénicos descritos en estas tablas, y referenciamos algunas citas bibliográficas incluidas en los trabajos comentados con anterioridad.

*Factores genéticos.* Algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo de leucemia aguda. El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10-30 veces superior al de la población general de desarrollar ambos tipos de leucemia aguda e incluso hasta 600 veces superior para la variedad de LMA-M7 en menores de 3 años de edad, si bien no está suficientemente aclarado por qué los niños con trisomía 21 presentan este mayor riesgo. Recientemente, un gen (AML-1) asociado a ciertos tipos de LMA ha sido identificado en el cromosoma 21 (q22), región que se cree responsable del fenotipo característico del síndrome. Globalmente, los síndromes genéticos expuestos en la tabla 44 son los responsables de una pequeña, pero significativa proporción de las leucemias agudas (5%) (Taylor GM y Birch JM, 1996).

Tabla 44. Síndromes congénitos asociados con un mayor riesgo de leucemia aguda.

<u>Enfermedad</u>	<u>Tipo de leucemia</u>
Síndrome de Down	LLA, LMA
Anemia de Fanconi	LMA
Ataxia – telangiectasia	LLA
Síndrome de Bloom	LLA, LMA
Neurofibromatosis tipo 1	LMA, LMC juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LMA
Agammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X	LLA
Deficiencia de Ig A	LLA
Síndrome de Kostmann	LMA
Inmunodeficiencia variable	LLA, LMA
Síndrome de Blackfan-Diamond	LLA, LMA
Síndrome de Shwachman	LMA
Síndrome de Klinefelter	LMA
Síndrome trisomía G	LLA, LMA
Síndrome de retinoblastoma familiar	LLA, LMA
Síndrome de Werner	LMA
Síndrome de Li-Fraumeni	LLA
Síndrome de Turner	LMA
Síndrome de Poland	LLA

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica. (Tomado de Ferris i Tortajada J *et al.*, 1999d).

**Factores familiares.** Se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado, con leucemias. En estudios epidemiológicos de grandes series de pacientes con leucemia, entre el 5-10% han tenido familiares afectados de enfermedades preneoplásicas hematológicas y de leucemias, frente al 1-2% de la población sana con estos mismos antecedentes. Los agregados familiares pueden ser debidos a factores hereditarios, agentes medioambientales comunes o al azar, si bien la combinación de todos ellos también debe ser valorada. En los casos familiares hay mayor prevalencia de anormalidades cromosómicas (traslocaciones) adquiridas en los blastos leucémicos, siendo más frecuentes, aunque no restrictivas en determinados subtipos morfológicos. Los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor que el de la población general de desarrollar una leucemia aguda durante la primera década de vida. En gemelos homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad el hermano sano es del 20-25% y se aproxima al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida. El riesgo va disminuyendo a medida que aumenta la edad de presentación, siendo similar al resto de los hermanos después de los 7 años. Habitualmente, el segundo gemelo desarrolla la leucemia a los pocos meses del

primero. El desarrollo de una leucemia casi simultáneo en lactantes/neonatos homocigóticos se intenta explicar por la existencia de una alteración precigótica común, un acontecimiento intrauterino compartido, o por metástasis trasplacentaria de un gemelo al otro.

*Peso al nacimiento.* De los diversos trabajos que han analizado este parámetro, la gran mayoría ha encontrado un riesgo dos veces superior al normal de desarrollar leucemia aguda en niños con un alto peso al nacimiento, y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso al nacimiento. Las asociaciones estadísticamente significativas con alto peso normalmente han sido observadas en niños diagnosticados en los primeros años de vida, y diversas teorías relacionadas con el metabolismo energético y hormonal han intentado explicar estos hallazgos, pero hasta el momento actual se desconoce el mecanismo que explique convincentemente esta relación. Recientemente se ha publicado un metanálisis, para evaluar la relación entre el peso al nacimiento y el desarrollo de leucemia aguda, que incluía 18 estudios entre 1962 y 2002, con 10282 leucemias, objetivándose que los niños con un peso mayor de 4 kg al nacimiento tenían un mayor riesgo de LLA que los de menor peso (OR= 1.26, IC 95%: 1.17, 1.37), al igual que de LMA (OR= 1.27, IC 95%: 0.73, 2.20) (Hjalgrim LL *et al.*, 2003).

*Pérdida fetal.* Diversos trabajos han investigado la relación entre neoplasias hematológicas pediátricas y la historia materna de abortos espontáneos. En la mayoría de ellos se encuentra un riesgo incrementado de LLA y LMA, que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere una misma exposición preconcepcional y/o transplacentaria, o un defecto genético hereditario que pueda producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta la leucemia aguda. Esta atractiva hipótesis precisa ser validada en estudios futuros (Yeazel MW *et al.*, 1995). Formaría parte del concepto de resistencia innata antitumoral de las células fetales durante las primeras fases de la embriogénesis (página 12).

*Radiaciones ionizantes.* Como ya se ha comentado con anterioridad (página 19, apartado 5.2.1 de la introducción), a nivel de exposición preconcepcional no es aceptado como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000), aunque en diferentes estudios sí se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de las leucemias agudas en sus descendientes y con menor evidencia para otras variedades tumorales (Inskip H, 1999; Gardner MJ *et al.*, 1990; Boice JD y Inskip FD, 1996). La exposición preconcepcional ocupacional, e incluso con fines sanitarios de los padres, se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollar leucemia aguda en sus descendientes. A nivel de exposición transplacentaria sí es aceptada como



agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000) y diferentes estudios encuentran un mayor riesgo para las leucemias agudas y datos menos convincentes para otras variedades tumorales (AAP, 1998; Fattibene P *et al.*, 1999; Doll R y Wakeford R, 1997). Los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas (dosis menores de 10 Rads) incrementa hasta el 50% la probabilidad de LLA y LMA en sus hijos expuestos, estando el riesgo directamente relacionado con el número de exámenes realizados. El riesgo poblacional total es muy pequeño, debido al número extremadamente bajo de mujeres expuestas, y contrariamente a lo esperado, la radiación intraútero a dosis mayores (supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki) no se acompañó de un incremento significativo de leucemia aguda en sus hijos. La relación entre residencias próximas a centrales nucleares y el mayor riesgo de leucemias agudas ha sido positiva en diversos trabajos, y nula en otros (Boice JDJ y Inskip FD, 1996).

*Radiaciones no ionizantes.* El primer trabajo que asoció la radiación electromagnética de baja frecuencia con neoplasias fue con la leucemia aguda infantil en 1979 (Wertheimer N and Leeper E, 1979). Posteriormente, mientras unos autores han encontrado un mayor riesgo de leucemias agudas y otras variedades tumorales, otros no lo han podido constatar, debido, en parte, a las dificultades metodológicas e interpretativas de los trabajos epidemiológicos. La exposición intraútero a dichas radiaciones también se ha relacionado con un riesgo mayor de leucemias agudas infantiles (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1998a; Infante-Rivard C *et al.*, 1991; McGregor A, 1996). A nivel de exposición transplacentaria, los estudios existentes hacen referencia a la exposición ocupacional materna, encontrando un incremento en el riesgo para leucemia, con OR de 7.0 (IC 95% 1.59-30.79) en un estudio realizado en nuestro país, en madres que trabajaban con máquina de coser en el domicilio para la industria textil (Infante-Rivard C, 1995) y de 2.5 (IC 95% 1.2-5.0) en Canadá (Infante-Rivard C y Deadman JE, 2003). En ambos estudios se incluyen casos de leucemias neonatales.

*Exposición a productos químicos. Exposición ocupacional.* Como se ha comentado con anterioridad (página 26), la evidencia más consistente, es en relación a pesticidas (sobre todo los subtipos M4 y M5 de LMA) (Leiss JK y Savitz DA, 1995), solventes, pinturas y empleados en relación a vehículos a motor (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998) e industria de la madera (Feychting M *et al.*, 2001). Diferenciando la exposición paterna de la materna, podemos realizar los siguientes comentarios: a) Exposición paterna. Las asociaciones más relevantes incluyen las exposiciones a: 1) solventes, siendo significativa tanto con los solventes en general como con los específicos como los

clorinados, benceno, tetracloruro de carbono y tricloroetileno. La asociación entre leucemia infantil y solventes muestra un extraordinario interés porque el benceno es considerado un factor de riesgo seguro de leucemia en adultos y, además, muchos otros solventes son sospechosos de ser leucemógenos, siendo estos hallazgos consistentes y coincidentes con estudios experimentales. La exposición de los niños de forma postnatal a los solventes se realiza mediante el aire exhalado de sus padres o impregnado en sus ropas; 2) la exposición a pinturas y colorantes puede estar en asociación con solventes, existiendo una estrecha relación en varios estudios; 3) más de doce trabajos sobre empleos relacionados con vehículos a motor muestran un riesgo elevado y en seis de ellos fue significativo. Conductores de camión, mecánicos y trabajadores en estaciones de gas, son los más relacionados, sugiriéndose en algunos estudios que la relación es debida al benceno y otros componentes de los motores de escape; 4) radiación ionizante, aunque existe una fuerte evidencia entre exposición a radiaciones ionizantes y leucemia infantil, no lo es tanto de la exposición paterna, y actualmente se cree que los primeros hallazgos fueron fruto de la casualidad, ya que estudios recientes no han encontrado un aumento de leucemias en hijos de sobrevivientes de la bomba atómica; y 5) tampoco se ha encontrado una relación firme con la exposición a hidrocarburos. b) La exposición materna, a diferencia de lo que sucede con los cánceres del SNC, ha sido estudiada intensamente, incluyendo al personal de servicios (tiendas de belleza, hostelería, lavandería, empleadas del hogar, limpiadoras de cristales y peluqueras), textiles y metales en los principales estudios. Éstos, que relacionan los trabajos maternos de empleo de servicios o textiles y leucemias en sus hijos, son variados y la exposición específica es desconocida. El personal de servicios es heterogéneo, así en la industria textil puede existir exposición a múltiples sustancias como polvo o fibras orgánicas, tintes, aceite, grasas y campos electromagnéticos, necesitando los hallazgos más comprobaciones.

El consumo materno de alcohol durante el embarazo ha generado resultados contradictorios. Un estudio de casos de leucemias en menores de 18 meses, de los que el 30% eran menores de siete meses e incluyendo casos neonatales, encontró una relación entre el consumo de alcohol durante la gestación y el desarrollo de leucemias, principalmente mieloides en la infancia [OR 2.64 (IC 95% 1.36-5.06)], pero no con el consumo paterno (Shu XO *et al.*, 1996; van Duijn CM *et al.*, 1994). Otros trabajos no han documentado estos hallazgos, ni para la leucemia (Schüz J *et al.*, 1999; Infante-Rivart C *et al.*, 2002) ni para otros tumores de la infancia, incluidos los del periodo neonatal (linfoma, tumores del SNC, neuroblastoma, nefroblastoma, óseos y sarcomas de partes blandas) (Schüz J *et al.*, 1999 Schüz J *et al.*, 2001; Yang Q *et al.*, 2000).

La asociación de tabaquismo preconcepcional y gestacional en los progenitores y el aumento de leucemias agudas infantiles ha sido sugerido por algunos autores, pero los datos aportados son menos convincentes que los encontrados entre la población adulta. La mayoría de los estudios en los que se ha considerado la asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de leucemias agudas en los hijos, han evidenciado resultados inconsistentes. Considerando el tabaquismo paterno prenatal y el riesgo a desarrollar leucemias agudas infantiles, en tres estudios se encuentra una asociación consistente, con resultados estadísticamente significativos: RR de 3.8 (IC 95% de 1.3-12.3) (Ji BT *et al.*, 1997), RR de 1.6 (IC 95% de 1.0-2.4) (Shu XO *et al.*, 1996) y RR de 1.4 (IC 95% de 0.6-3.1) (John EM *et al.*, 1991).

También se ha descrito la asociación entre leucemia neonatal y el consumo de antibióticos o antieméticos durante la gestación (Satgé D *et al.*, 1998).

*Sustancias inhibidoras de la ADN topoisomerasa II.* La reciente aplicación de las técnicas moleculares en las leucemias agudas ha revelado que el 85% de las LLA y el 70% de las LMA en niños menores de 2 años, presentan las mismas anomalías del gen MLL que las encontradas en LMA secundaria a las drogas quimioterápicas inhibidoras de la ADN topoisomerasa. La alta frecuencia de reordenamientos del gen MLL en los lactantes con leucemia aguda y su hallazgo en casos de gemelos monocigóticos ha sugerido la hipótesis de la adquisición intraútero. De este modo, la exposición fetal transplacentaria a carcinógenos sería probablemente un factor causal de las leucemias agudas infantiles. Concretamente, la exposición materna gestacional a sustancias que, similarmente a las epipodofilotoxinas y antraciclinas, inhiban la función de la ADN topoisomerasa II, puede ser crítica en el desarrollo de leucemia aguda en la infancia. Los compuestos naturales y sintéticos conocidos actualmente y dotados de esta propiedad están reflejados en la tabla 45, con la paradoja de que algunos de ellos (flavonoides) están catalogados con acciones beneficiosas anticancerosas. Un estudio epidemiológico reciente ha encontrado un mayor riesgo de LMA en hijos de madres que consumían grandes cantidades de alimentos ricos en inhibidores de la ADN topoisomerasa II durante la gestación (Ross JA *et al.*, 1996).

**Tabla 45. Compuestos químicos, naturales y sintéticos, inhibidores de la ADN topoisomerasa II**

---

Drogas antineoplásicas.

- 1) Epipodofilotoxinas: Tenipósido (VM-26), Etopósido (VP-16)
- 2) Acridinas: Amsacrina
- 3) Antraciclinas: Daunoblastina, Doxorubicina
- 4) Bis-piperazinedionas: Razoxane ICRF 193

Quinolonas.

- 1) Acido nalidíxico
- 2) Acido oxonílico
- 3) Ciprofloxacino

Flavonoides.

- 1) Quercitina (frutas y vegetales)
- 2) Ácido ellágico (frutas)
- 3) Genisteína (planta y semilla de soja)
- 4) Sho-saiko-to (hierbas medicinales orientales)

Otros compuestos.

- 1) Cafeína
  - 2) Thiram (fungicida agrícola)
  - 3) Estrógenos sintéticos
  - 4) Derivados fenólicos del benceno
- 

(Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

*Otros factores.* Algunos trabajos, menos contrastados, han encontrado asociaciones con los siguientes factores: administración intramuscular neonatal de vitamina K, consumo materno gestacional de marihuana con LMA; edad materna mayor de 35 años, previamente ajustado para el síndrome de Down, con LLA y LMA; consumo excesivo de “perritos calientes” con LLA y LMA; y un menor riesgo con el consumo de aceite de hígado de bacalao; exposición materna a infecciones del tracto genital durante la gestación y permetrina durante la gestación (Borkhard A *et al.*, 2003).

Se necesitan estudios más amplios y rigurosos para establecer con mayor exactitud los riesgos asociados a estos factores, especialmente con la dieta materna e infantil.

En nuestro estudio registramos cuatro leucemias y dos síndromes mieloproliferativos transitorios. A continuación describiremos los posibles factores etiopatogénicos en nuestros pacientes, con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura.

Predominio sexo. Aunque se ha asociado el sexo masculino con LLA, el único paciente con esta variedad en nuestra serie fue mujer, no obstante, de las cuatro leucemias dos fueron en varones y dos en mujeres, y solo si consideramos la globalidad de los casos, es decir, incluyendo los dos síndromes mieloproliferativos transitorios, existe predominio en varones.

Factores genéticos. Un paciente con LMA (M5) y dos con síndrome mieloproliferativos transitorios tenían una trisomía 21 (síndrome de Down), no registrándose otros síndromes genéticos asociados.

Factores familiares. Un paciente con LMA tenía un primo hermano paterno con leucemia aguda infantil, desconociendo en la entrevista la variedad de la misma. No registramos casos de hermanos gemelos.

Peso al nacimiento. Sólo uno de los pacientes presentaba un peso superior a 4 kg (4.200 gr), siendo los pesos al nacimiento de los cinco restantes inferiores a 4 kg.

Pérdida fetal. En un caso se registraba el antecedente de un aborto previo cuatro años antes.

Radiaciones ionizantes. Un caso presenta una intensa exposición paterna preconcepcional a radiaciones ionizantes durante la edad pediátrica por patología renal, no existiendo exposición transplacentaria, excepto en un caso que no ha sido comentado en el apartado de resultados en que la mujer gestante acudía a sesiones de radioterapia y quimioterapia de su padre diagnosticado de cáncer de próstata, intuyéndose una exposición a radiaciones ionizantes a bajas dosis (¿?).

Radiaciones no ionizantes. El grado de exposición varía de unos casos a otros, siendo la fuente de emisión diferente: proximidad a cables de alta tensión en un caso (transformador eléctrico en la finca), líneas férreas en tres, centrales eléctricas en dos, radiotelevisión en uno, y con un grado de electrificación del domicilio variable (7-15 aparatos eléctricos).

Exposición a productos químicos. Existe una exposición de los padres de tipo ocupacional a benzina en un caso (médico de laboratorio de análisis clínicos) y a otros reactivos, pinturas en un caso que previamente recibió exposición a hidrocarburos (gasolinera), y sustancias agroquímicas en dos agricultores. Sólo en un caso existía

consumo materno de alcohol durante el embarazo, aunque el subtipo histológico es M5 y no M1 o M2 descritos en la literatura. La asociación de tabaquismo preconcepcional y gestacional en los progenitores es intensa ya que cuatro de los seis padres son fumadores activos (10-40 cigarrillos/día) y otro pasivo, y de las madres, una es fumadora activa (10 cigarrillos/día) y cinco pasivas. Además existe exposición al humo del tabaco de forma pasiva en cuatro mujeres durante la gestación. Sólo dos estaban libres de exposición activa materna Y paterna. Hay asociación con el consumo de antibióticos en dos casos por infecciones urinarias (fosfomicina) y ninguna utilización de antieméticos durante la gestación. Otras medicaciones: benzodiacepinas y paracetamol con carácter esporádico en un caso y antiácido en otro. No se registró ningún caso de exposición a pesticidas.

Sustancias inhibidoras de la ADN topoisomerasa II. Difícil de describir porque las características dietéticas fueron recogidas de forma general. Cuatro casos presentaban un consumo gestacional de café (cafeína), aunque solo en un caso es elevado.

Otros factores: a) todos los casos recibieron administración intramuscular neonatal de vitamina K; b) no hubo consumo materno gestacional de marihuana, aunque sí paterno en dos casos; c) edad materna mayor de 35 años en dos casos; d) exposición materna a infecciones del tracto genital durante la gestación en dos casos correspondientes a dos infecciones urinarias; y e) consumo de carácter preconcepcional paterno de alcohol en dos padres (uno vino, cerveza y whisky 2/día de cada uno y otro se define como alcohólico desde 15-16 años de edad).

De forma esquemática, en la tabla 46 se reflejan los principales factores etiopatogénicos de las leucemias, presentes en los casos de nuestro estudio.

**Tabla 46. Principales factores etiopatogénicos de las Leucemias, presentes en los casos de nuestro hospital.**

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (n = 6)</b>												
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>													
Sexo (varones)	4												
Raza (blancos) e hispanos	6												
Elevado nivel socioeconómico	No valorado												
Radiaciones ionizantes en útero	1												
Síndrome Down, neurofibromatosis, síndrome Shwachman, síndrome Bloom, ataxia telangiectasia, Histiocitosis de Langershans, síndrome Klinefelter, monosomía 7 familiar, granulocitopenia de Kostmann, anemia de Fanconi	3*												
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>													
Peso elevado al nacimiento (>4kg)	1												
Historia materna previa de pérdida fetal	1												
Historia familiar de leucemia	1												
Campos electromagnéticos	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: right;">Alta tensión</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Línea férrea</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Central eléctrica</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Radiotelevisión</td> <td>1</td> </tr> </table>	Alta tensión	1	Línea férrea	3	Central eléctrica	2	Radiotelevisión	1				
Alta tensión	1												
Línea férrea	3												
Central eléctrica	2												
Radiotelevisión	1												
Exposición a productos químicos	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td colspan="2"><u>Ocupacional</u></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">PATERNO: pesticidas, solventes, pinturas, vehículos a motor o escapes de coches, hidrocarburos y maderera, benceno</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">MATERNO: servicios, textil, metales</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><u>Alcohol durante el embarazo</u></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><u>Tabaquismo preconcepcional y gestacional</u></td> <td>4</td> </tr> <tr> <td><u>Fármacos</u> (antibióticos y antieméticos)</td> <td>2**</td> </tr> </table>	<u>Ocupacional</u>		PATERNO: pesticidas, solventes, pinturas, vehículos a motor o escapes de coches, hidrocarburos y maderera, benceno	2	MATERNO: servicios, textil, metales	1	<u>Alcohol durante el embarazo</u>	1	<u>Tabaquismo preconcepcional y gestacional</u>	4	<u>Fármacos</u> (antibióticos y antieméticos)	2**
<u>Ocupacional</u>													
PATERNO: pesticidas, solventes, pinturas, vehículos a motor o escapes de coches, hidrocarburos y maderera, benceno	2												
MATERNO: servicios, textil, metales	1												
<u>Alcohol durante el embarazo</u>	1												
<u>Tabaquismo preconcepcional y gestacional</u>	4												
<u>Fármacos</u> (antibióticos y antieméticos)	2**												
Sustancias inhibidoras topoisomerasa	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Dieta (carnes ahumadas), cafeína, ciprofloxacino</td> <td>4***</td> </tr> </table>	Dieta (carnes ahumadas), cafeína, ciprofloxacino	4***										
Dieta (carnes ahumadas), cafeína, ciprofloxacino	4***												
Edad materna > 35 años al embarazo	2												
Profilaxis con vitamina K en recién nacidos	6												
Consumo materno de marihuana	0****												
Infecciones del tracto genital durante gestación	2												

\*síndrome de Down; \*\* antibiótico; \*\*\* los 4 cafeína; \*\*\*\* sí existe consumo paterno en dos

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, en relación a la variedad más frecuente (mieloide) y formas de presentación, destacando la elevada mortalidad y morbilidad en todas las series. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son casi inexistentes, y hacen referencia a todos los segmentos etarios pediátricos. Algunos de los factores descritos en las diferentes publicaciones aparecen en nuestros casos, destacando la asociación con el síndrome de Down, así como una variada exposición a diferentes productos químicos, entre los que destaca principalmente el tabaco.



## 7. TUMORES CARDIACOS

### 7.1. RESULTADOS

#### 7.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 7.1.1.1. Introducción

Los tumores cardiacos constituyen el 0.4% de los tumores diagnosticados durante el periodo neonatal (Isaacs H Jr, 1997). En la tabla siguiente se exponen los diversos tipos que se presentan durante la época neonatal, clasificados según el orden de frecuencia. El más frecuente es el rabdomioma, seguido por el teratoma, fibroma y mixoma.

**Tabla 47. Tumores cardiacos.**

- 
- |    |                                      |
|----|--------------------------------------|
| 1. | Rabdomioma                           |
| 2. | Teratoma                             |
| 3. | Fibroma                              |
| 4. | Mixoma                               |
| 5. | Hemangioma                           |
| 6. | Rabdomiosarcoma                      |
| 7. | Fibrolipoma                          |
| 8. | Hemangiopericitoma                   |
| 9. | Metástasis: neuroblastoma y leucemia |
- 

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002)

Como sucede con otros tumores neonatales, es posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio ecográfico. En el feto puede manifestarse de tres formas: arritmia cardiaca por alteración de la conducción, hídrops fetal por insuficiencia cardiaca congestiva, y feto muerto por obstrucción al flujo sanguíneo. En el recién nacido, la cardiomegalia, insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico y arritmia cardiaca son las formas más frecuentes de presentación. Puede confundirse con un proceso séptico o cardiopatía congénita, o ser la manifestación inicial de diferentes síndromes o patologías (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, síndrome de Gorlin, síndrome de Beckwith-Wiedemann). A continuación comentaremos las principales características de las variedades tumorales predominantes.

*Rabdomioma* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Becker AE, 2000; Freedom RM *et al.*, 2000). Es el tumor cardiaco que con mayor frecuencia se presenta durante el periodo

neonatal. Aunque habitualmente en el feto se diagnostica tras objetivarse una arritmia cardiaca, el 50% de los rabdomiomas diagnosticados prenatalmente son asintomáticos y se descubren en un control ecográfico rutinario. Raramente se asocia a defectos estructurales cardiacos. Otras formas de presentación son: feto muerto de forma inexplicada o hidrops fetal, cardiomegalia, soplo cardiaco e insuficiencia cardiaca congestiva. Si bien puede aparecer aisladamente, generalmente suele ser una manifestación de esclerosis tuberosa, a la que se asocian entre el 50-80% de los rabdomiomas. Así, la presencia de un familiar con esclerosis tuberosa obliga a descartar en el feto un rabdomioma cardiaco, y de igual forma, tras el diagnóstico de un rabdomioma cardiaco fetal es mandatorio realizar un estudio a los padres. Es decir, la mayoría de los pacientes diagnosticados con rabdomiomas cardiacos tienen una esclerosis tuberosa, y el factor más común que permite el diagnóstico de una esclerosis tuberosa es el hallazgo de un tumor cardiaco (Tworetzky W *et al.*, 2003). En el Hospital Infantil La Paz de Madrid se registraron 39 pacientes con esclerosis tuberosa (19 niñas y 20 niños) entre 1970 y 1998. En 18 de ellos se diagnosticaron rabdomiomas cardiacos (46%), de los que en nueve casos el diagnóstico fue neonatal y uno fetal (Jiménez Caso S *et al.*, 2000). Histológicamente se presentan como uno o más nódulos firmes, blancos y bien circunscritos, que muestran como distintivo la presencia de "células araña", denominadas así por las expansiones radiales de su citoplasma. Inmunohistoquímicamente, muestran reactividad para mioglobina, actina, desmina, vimentina, y a veces HMB-45. Debido a que es posible la regresión espontánea del tumor, el tratamiento quirúrgico se reserva sólo para los casos con compromiso hemodinámico o con arritmias persistentes. A pesar de esta posibilidad de regresión, la mortalidad es elevada, situándose en torno al 50%.

*Teratoma* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Becker AE, 2000; Freedom RM *et al.*, 2000). Después del rabdomioma, el teratoma constituye el tumor cardiaco más frecuente del periodo neonatal. Mayoritariamente se desarrolla en el pericardio, siendo rara su localización intracardiaca. El diagnóstico es ecográfico, bien durante el periodo prenatal o el postnatal. La forma más frecuente de presentación de los teratomas intrapericárdicos consiste en la detección de un distrés respiratorio, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca. Puede producir derrame o taponamiento cardiaco y ocasionalmente puede ser responsable de una muerte súbita. Otra forma de presentación lo constituye el hídrops no inmune. Desde el punto de vista anatomopatológico, macroscópica y microscópicamente, los teratomas cardiacos son similares a los teratomas extracardiacos. Además de quistes revestidos por epitelio escamoso o mucoso, hay cartílago, tejido neuroglial calcificado, músculo liso, glándulas mucosas, intestino, páncreas, mucosa respiratoria, epéndimo y hueso. En ocasiones está

presente un estroma mixoide. El diagnóstico diferencial es con el quiste broncogénico, pero la presencia de elementos de origen ectodérmico, como pelos, dientes o elementos neurogénicos, orientan a favor del diagnóstico de teratoma. El diagnóstico precoz es fundamental, dado que se puede aplicar un tratamiento quirúrgico curativo. Al igual que el hemangioma cardiaco y a excepción del resto de tumores cardiacos, se registran supervivencias elevadas, cercanas al 85%.

*Fibroma* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Becker AE, 2000; Freedom RM *et al.*, 2000). Constituye el tercer tumor cardiaco en frecuencia del periodo neonatal. Las manifestaciones clínicas dependen de su localización y extensión. Principalmente afloran desde el septo interventricular, pudiendo producir arritmias, insuficiencia cardiaca, cardiomegalia o muerte súbita. A menudo se asocia a malformaciones o síndromes, como fisura de labio o paladar, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Gorlin-Goltz, o fibromatosis. Generalmente, son únicos y situados en el ventrículo izquierdo, e histológicamente destaca una proliferación monomórfica de fibroblastos que demuestran poca o nula atipia. El grado de celularidad desciende con la edad del paciente, mientras que el acúmulo de colágeno se incrementa. Las figuras de mitosis generalmente sólo están presentes en niños de pocos meses. Pueden observarse ocasionalmente agregados de linfocitos e histiocitos perivasculares o escasa inflamación crónica en la unión del tumor con el miocardio no afecto. Cuando se observa la presencia de fibras elásticas, se puede usar el término de elastofibroma o hamartoma fibroelástico. La calcificación es un hallazgo común en pacientes de todas las edades. El tratamiento es quirúrgico, siendo la mortalidad elevada (80-90%). No se han documentado regresiones espontáneas.

#### **7.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos seis tumores cardiacos, uno en 1990, 1994, 1997 y 1998 y dos en 1996, suponiendo el 8.1 % del total de tumores de nuestra casuística, ocupando el 5º lugar junto a los tumores del SNC y las leucemias / síndromes mieloproliferativos transitorios.

Cinco casos fueron diagnosticados de rabdomioma, dos con diagnóstico anatomopatológico (una biopsia del tumor y en el otro caso en la necropsia), y los otros tres casos por la presentación y evolución clínica. Un caso de teratoma, con estudio anatomopatológico fue diagnosticado postmortem en la necropsia del recién nacido. Todos los rabdomiomas afectaron al ventrículo izquierdo, y uno de ellos también al ventrículo

derecho. El teratoma se desarrolló en el ventrículo derecho. Dos rabdomiomas presentaban localizaciones múltiples, y encontramos un predominio en varones (4/6), siendo todos los casos de raza blanca.

Dos casos fueron diagnosticados mediante el estudio ecográfico prenatal, y los restantes durante el primer día de vida, ante la presencia de una clínica relevante. La forma de presentación más frecuente fue el distrés respiratorio asociado o no a un soplo cardiaco y sospecha de cardiopatía congénita. La presencia de un hídrops fue la manifestación inicial en un caso.

De los cinco casos de rabdomioma, cuatro fueron diagnosticados de esclerosis tuberosa en su evolución entre los 3 y 18 meses de vida, y en uno de ellos el diagnóstico fue realizado en la necropsia. El teratoma no presentaba malformaciones asociadas.

Ninguno de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico ni otra modalidad terapéutica. De los seis pacientes, tres fallecieron (50%). El paciente con el teratoma falleció en el 2º día de vida por una parada cardiorrespiratoria, y los otros dos casos lo hicieron a los nueve días de vida y dos años y medio, por una arritmia cardiaca (taquicardia supraventricular). Dos de los tres supervivientes, afectados de esclerosis tuberosa, presentan un importante deterioro neurológico, e incluso un paciente desarrolló un astrocitoma subependimario que motivó la necesidad de una derivación ventrículo-peritoneal. En uno de ellos la tumoración cardiaca no se ha modificado y en el otro, que era múltiple, han disminuido en número quedando solo uno en ventrículo derecho y otro en el izquierdo. El tercer paciente superviviente no presenta modificaciones en la morfología tumoral.

Las características clínicas de los 6 pacientes quedan reflejadas en las figuras 54-59 y en la tabla 48, complementando el texto anterior.

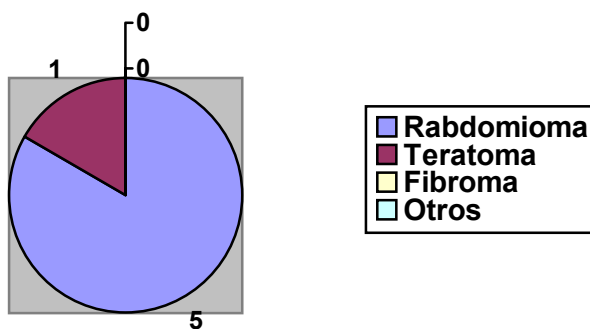


Figura 54. Tipos histológicos. El rbdomioma constituye la variedad tumoral más frecuente.

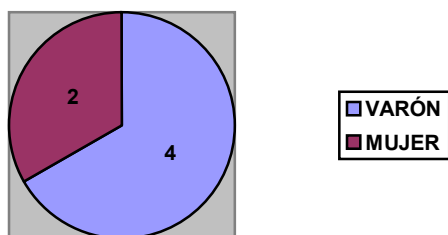


Figura 55. Distribución por sexos.

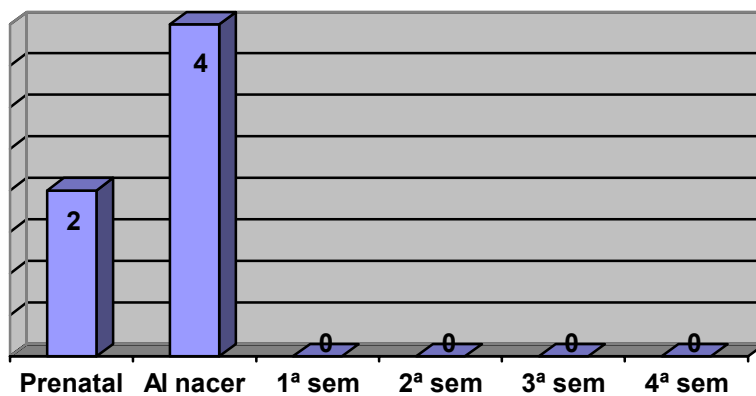


Figura 56. Momento del diagnóstico. Todos los pacientes se diagnosticaron precozmente, bien con el diagnóstico prenatal o en el primer día de vida.

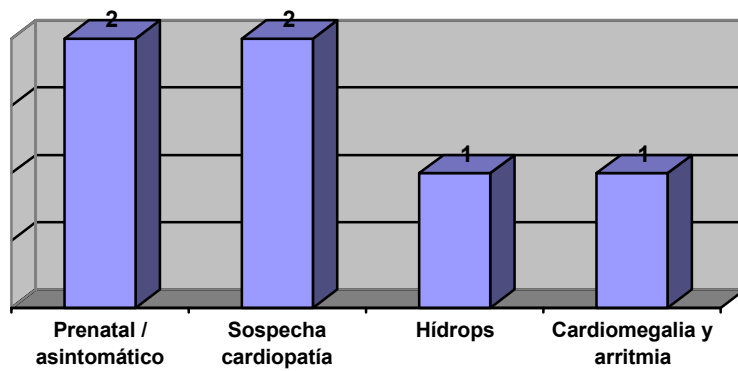


Figura 57. Sintomatología de debut.

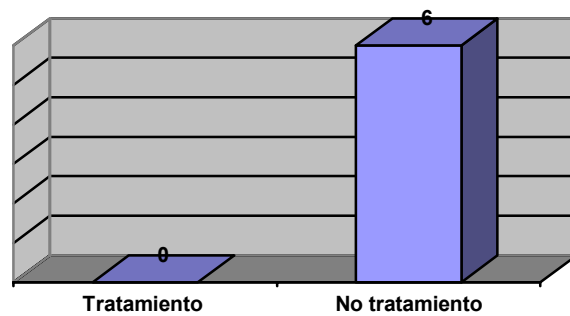


Figura 58. Modalidades terapéuticas.

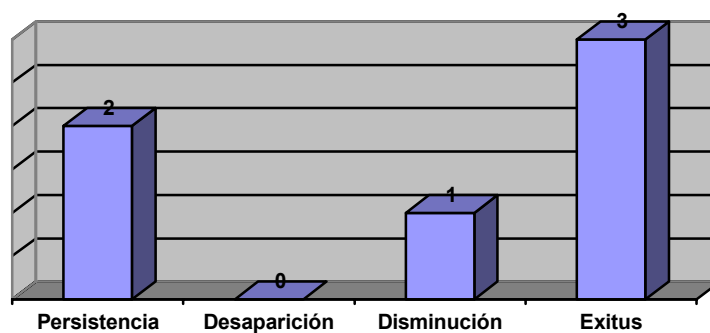


Figura 59. Estado actual de supervivencia. Supervivencia media y rango (años): 4.6 (0-13)

Tabla 48. Características clínicas de los pacientes con tumores cardiacos.

	TC-1	TC-2	TC-3
<b>Diagnóstico</b>	Rabdomioma	Rabdomioma	Rabdomioma
<b>Localización</b>	VI	VI	Múltiples VI y 3 en VD
<b>Año diagnóstico</b>	1990	1994	1996
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Varón
<b>Momento diagnóstico</b>	1º día	1º día	Prenatal (22 sem)
<b>Presentación</b>	DR, sospecha de cardiopatía congénita.	DR, soplo, cardiomegalia y sdr. W-P-W	Asintomático
<b>Esclerosis tuberosa</b>	Diagnóstico de ET a los 18 meses Astrocitoma subependimario de células gigantes = VDVP a los 7 años. Manchas hipocrómicas desde nacimiento	Diagnóstico de ET a los 18 meses. Manchas hipocrómicas desde nacimiento	Diagnóstico de ET a los 3 meses por convulsión (WEST 2º)
<b>Tratamiento</b>	No	No	No
<b>Diagnóstico AP</b>	No	Sí (biopsia)	No
<b>Estado actual</b>	Retraso Mental Tumoración sin cambios clínicos	EXITUS (TSV a los 2 y ½ meses)	Solo queda uno en VD y otro en VI

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; DR: distrés respiratorio; Sdr: síndrome; W-P-W: Wolf-Parkinson-White; ET: esclerosis tuberosa; VDVP: válvula de derivación ventrículo-peritoneal; TSV: taquicardia supraventricular. AP: anatomopatológico

Tabla 48. Características clínicas de los pacientes con tumores cardiacos (continuación).

	TC-4	TC-5	TC-6
<b>Diagnóstico</b>	Teratoma	Rabdomioma	Rabdomioma
<b>Localización</b>	VD	VI múltiples	VI
<b>Año diagnóstico</b>	1996	1997	1998
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Varón
<b>Momento diagnóstico</b>	1º día	1º día	Prenatal (20 sem)
<b>Presentación</b>	DR, soplo, sospecha de cardiopatía congénita	Hídrops	Asintomático
<b>Esclerosis tuberosa</b>	No	Diagnóstico de ET en la necropsia	No
<b>Tratamiento</b>	No	No	No
<b>Diagnóstico AP</b>	Sí (necropsia)	Sí (necropsia)	No
<b>Estado actual</b>	EXITUS (Parada cardiorrespiratoria al 2º día, en el traslado)	EXITUS (TSV a los 9 días)	Tumoración sin cambios clínicos

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; DR: distrés respiratorio; ET: esclerosis tuberosa; TSV: taquicardia supraventricular. AP: anatomopatológico

### 7.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Si bien hemos comentado los aspectos clínicos de los 6 tumores cardiacos, en este apartado excluirémos al teratoma, cuyos aspectos etiopatogénicos ya han sido comentados junto al resto de los teratomas en otras localizaciones (apartados 3.1.2 y 3.2.2, en páginas 125 y 131 respectivamente). De los cinco restantes, describiremos los posibles factores etiopatogénicos en cuatro de ellos, dado que un caso rehusó participar en el estudio.

La edad media de las madres y padres fue de 31 y 34 años respectivamente, no existiendo consanguinidad en ninguno de ellos. Todos los casos eran de nacionalidad española, y de los cuatro casos entrevistados tres eran varones, y tres presentaban una esclerosis tuberosa, aunque en la totalidad de los casos son cuatro los pacientes afectos con esta enfermedad.

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. Tres casos pertenecían a la provincia de Valencia y uno a la de Alicante. Los cuatro pacientes analizados mostraron un ambiente urbano con proximidad a diferentes fábricas/industrias en un caso (cerámica, papeleras) y explotaciones agrícolas en tres (naranjas y hortalizas) a pesar del entorno urbano predominante. No había proximidad a líneas de alta tensión eléctricas, aunque sí a una línea férrea en dos casos. El grado de electrificación del domicilio fue variable, entre 8 y 21 aparatos eléctricos. No registramos la existencia de acúmulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola en ningún caso.

Exposición ocupacional. Entre los diferentes oficios maternos destaca: encajadora en un almacén de naranjas, dando brillo a las naranjas con cera; maestra en la sección de oncología de un hospital; en la fabricación de puros en una empresa tabacalera; y sus labores. Entre la exposición ocupacional paterna destaca: fabricación de maquinaria agrícola; en fábrica de esmaltes, llevando el mantenimiento de las máquinas y con exposición a aceite, gasolina, gasoil, circonio, plomo, nitratos, sílice, cuarzo y óxido; técnico-ingeniero de electricidad industrial, baterías y acumuladores industriales; conductor de máquinas de cargar verdura en un almacén; y en la oficina de una empresa que realiza muebles de metal y plástico para el jardín, donde existe soldadura e inyección de plásticos de polipropileno.



Drogas. Exposición activa al tabaco en tres padres y dos madres (20-30 cigarrillos/día), pasiva en tres madres y dos padres, y dos madres son exfumadoras. En dos casos no existe exposición activa materna o paterna, pero se corresponden con los exfumadores. Consumo de alcohol con carácter esporádico de 1-2 vasos de vino y cerveza en dos padres, y no consumo de otras drogas.

Radiaciones ionizantes. Existía exposición moderada en un padre por controles anuales de empresa en los últimos 6 años y por úlcera gástrica en número variable no precisado, y exposición materna a múltiple rayos-X por patología traumatológica (más de diez exposiciones) y mamografía anual desde los 26 años.

En un caso se documentó la aplicación de tratamiento para la esterilidad paterna secundaria a azoospermia con tamoxifeno, 2-3 meses antes de la gestación.

#### Exposición Transplacentaria

No se registró patología obstétrica destacable. En ningún caso existía infección documentada, y en un caso existía una historia previa de aborto y de prematuridad en otro. No se recogieron anomalías congénitas asociadas en ninguno de los pacientes.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante fue similar al periodo preconcepcional y no hubo exposición a radiaciones ionizantes en ninguno de los casos.

Exposición a drogas y medicamentos. Exposición activa al tabaco en dos casos (7-9 cigarrillos/día) y pasiva en tres. No consumo de alcohol, aunque sí de café en tres casos (1-2 tazas/día), aplicación de tintes capilares en dos. Entre las medicaciones destaca: complejos vitamínicos en cuatro y hierro en tres durante toda la gestación, antibiótico (amoxicilina) por infección respiratoria superior en un caso, antipirético (paracetamol) con carácter esporádico en tres, y antiácido (almagato) durante 4<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> mes en un caso.

En relación a diferentes tratamientos hormonales registramos que, aunque no existía utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación, en un caso se administró tratamiento para la esterilidad paterna como ya hemos comentado.

## Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares, pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia. Destaca en un tío abuelo materno la presencia de leucemia en la edad pediátrica.

## 7.2. DISCUSIÓN

### 7.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos decir que el número de casos, así como el porcentaje de distribución, es menor durante el primer periodo, dado que sólo se registraron dos casos, un teratoma objetivado en un estudio postmortem, y un rabdomioma asintomático, que a lo largo de los años se ha mantenido estable sin la aplicación de tratamiento.

A continuación comentaremos resumidamente la experiencia de diferentes instituciones médicas con una mayor casuística publicada.

El Hospital Infantil La Paz de Madrid (Jiménez Casso S, 1999) recogió 39 pacientes diagnosticados de esclerosis tuberosa entre 1970 y 1998. De ellos presentaban rabdomiomas cardiacos 18 casos entre 0-13 años de edad, de los que nueve casos se diagnosticaron en el periodo neonatal, y uno intraútero. De los 10 casos, seis fueron múltiples. Sólo un caso fue resecado, en seis se evidenció desaparición parcial y en uno completa de la tumoración, no modificándose el tamaño tumoral en los dos restantes.

La University Medical School y Di Venere General Hospital de Bari (Addario VD *et al.*, 2002) registró desde 1992 a 1998 seis masas cardiacas fetales, diagnosticadas postnatalmente como tumores cardiacos, rabdomiomas. De ellos, tres eran múltiples y existió asociación a esclerosis tuberosa en tres casos. Sólo requirió tratamiento quirúrgico un caso por la presencia de un importante compromiso hemodinámico. Este caso fue el único fallecido.

Un estudio multicéntrico norteamericano de cinco instituciones (Boston Children's Hospital, Columbia University Babies and Children's Hospital, Rainbow Babies Hospital, The Children's Hospital of Philadelphia y la University of California at San Francisco) (Tworetzky W *et al.*, 2003) registró todos los pacientes con tumores cardiacos diagnosticados intraútero o antes de los primeros tres meses de vida. Un total de 94 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 42 (45%) fueron diagnosticados prenatalmente y 52 al nacimiento con una edad media de 5 días (rango entre 1 y 88). Presentaron una localización múltiple 64 casos y el diagnóstico de esclerosis tuberosa se realizó en 68 (72%). Este diagnóstico se hizo en 61 de los 64 (95%) tumores múltiples y en 7 de 30 (23%) tumores únicos. La variedad tumoral más frecuente fue el rabdomioma.

En la tabla 49 quedan reflejados algunos de los datos de estas tres instituciones médicas con amplia experiencia en tumores cardiacos neonatales.

**Tabla 49. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores cardiacos neonatales.**

	Hospital Infantil La Fe de Valencia	Hospital Infantil La Paz de Madrid <i>(Jimenez Casso S et al., 2000)</i>	University Medical School y Di Venere General Hospital de Bari <i>(Addario VD et al., 2002)</i>	Estudio Multicéntrico U.S.A <i>(Tworetzky W et al., 2003)</i>
OBSERVACIONES	-	SOLO en ET	SOLO prenatal	-
Total tumores	74	-	-	94
Tumores Cardiacos	6	10	6	-
Periodo (años)	10	28	6	-
% / tumores-año	8.1 / 0.6	- / 0.36	- / 1	-
Predominio sexo	Varones	-	No	-
Prenatal	2	1	6	42
Esclerosis Tuberosa	4	10	3	68
Múltiples	2	6	3	64
Histología				
Rabdomioma	5	10	6	84
Teratoma	1	-	-	2
Fibroma	0	-	-	4
Otros	0	-	-	4
Tratamiento	No tratamiento (6), Cirugía (0)	No tratamiento (9), Cirugía (1)	No tratamiento (5), Cirugía (1)	-
Estado actual	Exitus 3 Supervivencia 50%	Exitus 0 Supervivencia 100%	Exitus 1 Supervivencia 83%	-

ET: esclerosis tuberosa

Si bien los datos de las instituciones médicas son muy heterogéneos por la forma de selección de casos y por su contenido, podemos realizar los siguientes comentarios:

Los tumores cardiacos suponen el 8.1% de los tumores neonatales en nuestra serie, no pudiéndose comparar con los demás estudios, ya que no recogen otros tumores del periodo neonatal. El diagnostico prenatal, si excluimos el estudio del Hospital de Bari donde el criterio de inclusión era un diagnóstico prenatal de masas cardiacas fetales, osciló entre el 10% de los casos del Hospital La Paz de Madrid, al 45% del estudio multicéntrico norteamericano, situándose en un 33% en nuestra institución.

Los casos asociados a esclerosis tuberosa, excluyendo lógicamente al Hospital Infantil La Paz de Madrid que constituía el criterio de inclusión, oscilaron entre el 50% (tres casos) del Hospital de Bari y el 72% (68 casos) del estudio multicéntrico norteamericano, situándose en un 66% (cuatro casos) en nuestra institución. Al igual que los datos del estudio multicéntrico, que presentaba un diagnóstico de esclerosis tuberosa más frecuente en las formas múltiples [(61 de los 64 (95%) tumores múltiples en contraposición a 7 de 30 (23%) de los tumores únicos], los dos casos múltiples de nuestra casuística se asociaban a esclerosis tuberosa.

De los 100 tumores cardiacos diagnosticados en el estudio multicéntrico norteamericano y en nuestro hospital, la variedad tumoral más frecuente fue el rabdomioma con 89 casos (89%).

La vigilancia de las tumoraciones es la norma en casi la totalidad de los casos, empleándose solo el tratamiento quirúrgico en casos seleccionados con compromiso hemodinámico, y si las condiciones del paciente lo permiten. Así, sólo un caso del Hospital La Paz de Madrid, y uno del Hospital de Bari fueron subsidiarios de cirugía. En ninguno de nuestros pacientes se aplicó tratamiento quirúrgico, ni otra modalidad terapéutica.

Aunque la supervivencia es del 100% en el Hospital La Paz de Madrid y del 83% en el Hospital de Bari, la supervivencia de nuestra casuística es del 50% dado que tres de los pacientes fallecieron. En los tres supervivientes de nuestro hospital se ha producido la regresión espontánea parcial tumoral en uno de ellos (33%), mientras que se han registrado más frecuentemente en el Hospital La Paz de Madrid donde, de los 10 pacientes, seis han presentado una reducción tumoral y en un caso se ha producido la regresión espontánea completa.

### 7.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Las publicaciones referentes a los posibles factores etiopatogénicos de los tumores cardíacos son escasas. Dentro de las diferentes estirpes histológicas más frecuentes, se encuentra el rabdomioma, cuyos factores etiopatogénicos comentaremos a continuación, y el teratoma cardíaco, factores etiopatogénicos ya comentados en el apartado de teratomas y cuyos datos se pueden extrapolar (apartado 3.2.2 en página 131).

Las únicas referencias a los posibles factores etiopatogénicos del rabdomioma cardíaco se limitan a su asociación con la esclerosis tuberosa (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Jiménez Casso S *et al.*, 2000). En el estudio de Satgé D y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998) se recogen cuatro rabdomiomas cardíacos, de los que tres se asocian a esclerosis tuberosa, existiendo utilización de diferentes medicaciones durante la gestación: progesterona en dos casos, tratamiento para el asma en uno, e insulina en otro, pero los propios autores del trabajo no hacen especial referencia a estos hallazgos.

En los cuatro pacientes con rabdomiomas en los que se realizó la entrevista, y con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura podemos realizar los siguientes comentarios:

De los cuatro casos entrevistados tres presentaban esclerosis tuberosa, aunque son cuatro los pacientes afectados con esta enfermedad, si analizamos el global de los pacientes.

Entre las medicaciones utilizadas durante el periodo transplacentario destaca: antibiótico (amoxicilina) por infección respiratoria superior en un caso, antipirético (paracetamol) con carácter esporádico en tres y antiácido (almagato) durante 4º-7º mes en un caso, si bien ninguno de ellos han sido referenciados por Daniel Satgé y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998).

Otros posibles factores etiopatogénicos descritos en otras variedades tumorales a lo largo de este trabajo, y no específicamente en los rabdomiomas cardíacos, aparecen en nuestros pacientes, y que a continuación comentamos.

Dentro de las diferentes formas de exposición preconcepcional, adquiere una importancia relevante el entorno del domicilio, en relación con la exposición a diferentes agentes contaminantes ambientales (físicos o químicos). En nuestros casos existe un predominio

urbano con proximidad a diferentes fábricas/industrias en un caso (cerámica, papeleras) y explotaciones agrícolas en tres (naranjas y hortalizas), a pesar del entorno urbano predominante. Existe exposición a radiaciones no ionizantes, dado que, aunque en ningún caso se documenta una proximidad a líneas de alta tensión (transformadores eléctricos), sí a líneas férreas en dos, siendo el grado de electrificación del domicilio variable, registrándose en un caso más de 15 aparatos eléctricos. No acumulan pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola en ningún caso.

Como ya se ha hecho referencia en apartados previos, la exposición preconcepcional y transplacentaria al tabaco se ha asociado con la aparición de diferentes variedades tumorales, aunque no expresamente con los rabiomiomas cardiacos (página 22). En nuestros casos existe una intensa exposición al tabaco de carácter activo y pasivo durante el periodo preconcepcional (activa en dos madres y en tres padres, y pasiva en dos padres y tres madres) y transplacentaria (activa en dos y pasiva en tres) y sólo en dos no existe exposición activa, materna ni paterna, aunque se corresponden con los exfumadores.

Diferentes exposiciones ocupacionales, principalmente las paternas, se relacionan con diversas patologías tumorales, como ya hemos comentado en apartados precedentes (página 24). En nuestros pacientes existe una variada gama de profesiones, destacando de forma global la manipulación de diferentes productos químicos e hidrocarburos (aceite, gasolina, gasoil, circonio, plomo, nitratos, sílice, cuarzo, polipropileno) y exposición a radiaciones electromagnéticas (técnico-ingeniero de electricidad industrial, baterías y acumuladores industriales). Entre las maternas destaca la manipulación de ceras, así como el ambiente hospitalario del trabajo de una de ellas. Todas estas exposiciones laborales, y aunque son evaluadas para otras estirpes tumorales, no lo son con una evidencia suficiente, como ya hemos comentado en el apartado 5 de la introducción.

El consumo de alcohol durante la gestación se ha relacionado con la aparición de leucemias en la descendencia en algunos estudios, si bien otros no han confirmado estos hallazgos, no existiendo datos en referencia a la exposición preconcepcional (página 23). La exposición a este factor ambiental es mínima, dado que no existe exposición transplacentaria, y la preconcepcional es escasa en dos de los pacientes.

Otras drogas como la marihuana y la cocaína se relacionan con diferentes tumores en la descendencia, entre las que destacan los tumores de partes blandas y las LMA, no existiendo exposición a ellas en ningún caso de nuestra serie.

Otros agentes farmacológicos o tóxicos consumidos durante el periodo gestacional han sido descritos en relación a la aparición de tumores en la descendencia. Así, el café, té, utilización de tintes y cosméticos faciales, y diferentes medicamentos aparecen en los diferentes trabajos. En nuestra casuística registramos consumo de café (inhibidor topoisomerasa II) en tres y utilización de tintes capilares en dos.

El tratamiento hormonal materno durante el embarazo, principalmente mediante el consumo de anticonceptivos orales, o la utilización de medicaciones para el tratamiento de la esterilidad materna o paterna, se ha relacionado como hemos comentado con anterioridad con hemangiomas, neuroblastomas y teratomas. En nuestros pacientes no registramos un consumo de anticonceptivos orales durante la gestación, aunque sí existía un tratamiento para la esterilidad en un padre, como ya hemos comentado.

Otros factores de exposición ambiental presentes en otras variedades tumorales son: utilización de pesticidas e insecticidas, no presentes en ninguno de los casos; la exposición a radiación ionizante, considerada como un agente cancerígeno seguro a nivel de exposición transplacentaria, no acontece en nuestros pacientes y sí con carácter preconcepcional en una madre por controles de patología traumatológica, y en un padre por controles anuales de empresa en los últimos 6 años y por úlcera gástrica en número variable no precisado; tampoco existe en nuestros pacientes relación con diferentes drogas o fármacos durante la gestación, salvo los referidos anteriormente, siendo los eventos de la gestación anecdóticos (un aborto). Si bien la patología tumoral hereditaria o familiar ha sido descrita ampliamente en la literatura médica, no se ha reflejado que exista asociación con los rabdomiomas cardiacos. Destaca en un tío abuelo materno leucemia en la edad pediátrica.

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, en relación a la variedad más frecuente (rabdomioma) y actitud terapéutica, variando ostensiblemente la mortalidad, muy elevada en nuestra serie. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al periodo neonatal son casi inexistentes, y sólo se hace referencia a su asociación con la esclerosis tuberosa, enfermedad que se da mayoritariamente en nuestros pacientes. Los factores ambientales muestran una menor evidencia científica.





## 8. TUMORES RENALES

### 8.1. RESULTADOS

#### 8.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 8.1.1.1. Introducción

Los tumores renales constituyen el 5% de los tumores diagnosticados durante el periodo neonatal. En la tabla siguiente están descritos los diversos tipos de tumores renales que se presentan durante la época neonatal, clasificados según el orden de frecuencia. El más habitual es el nefroma mesoblástico seguido por el tumor de Wilms, tumor rabdoide y sarcoma de células claras (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). En un estudio reciente, los tumores renales suponían el 13% de los tumores del periodo neonatal, ocupando el segundo lugar en frecuencia junto a la leucemia y tras los neuroblastomas, con una incidencia y mortalidad de 4.7 y 0.5 por millón de recién nacidos vivos por año (tabla 1 en página 6) (Vasilatou-Kosmidis H, 2003). Este estudio, como ya hemos comentado anteriormente, registra sólo casos de tumores malignos, aunque en referencia a los cánceres renales, incluye los nefromas mesoblásticos.

**Tabla 50. Tumores renales.**

---

1. Nefroma mesoblástico congénito
    - clásico
    - celular
  2. Tumor de Wilms
    - clásico trifásico
    - blastemal
    - epitelial
    - fetal rabiomatoso
    - con anaplasia
  3. Tumor rabdoide
  4. Sarcomas de células claras
  5. Complejo nefroblastomatosis
  6. Tumores renales quísticos
    - multilocular quístico
    - quístico parcialmente diferenciado nefroblastoma
    - tumor de Wilms quístico
  7. Tumor renal osificante de la infancia
  8. Carcinoma celular renal
  9. Tumor celular renal
- 

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002)

Como sucede con otros tumores neonatales es posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio ecográfico; no obstante, la forma típica de presentación consiste en la detección de una masa abdominal que implica la valoración de múltiples posibilidades diagnósticas, siendo la patología renal no tumoral la causa más frecuente de una masa abdominal neonatal (tabla 4 en página 9). Otra forma de presentación menos habitual es la hematuria. A continuación comentaremos las principales características de las dos variedades tumorales predominantes: el nefroma mesoblástico y el tumor de Wilms.

*Nefroma Mesoblástico Congénito* (Bove KE, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Es el tumor renal que con mayor frecuencia se presenta durante el periodo neonatal. Antiguamente, el nefroma mesoblástico congénito fue inicialmente incluido dentro del tumor de Wilms, pero se diferenció como entidad propia en 1967 por Bolande y cols (Bolande RP *et al.*, 1967). Estos autores observaron que, además de poseer unas características histológicas diferentes al tumor de Wilms, presentaban un mejor pronóstico. Habitualmente debutan con la presencia de una masa abdominal, con diagnóstico prenatal ecográfico frecuente y asociando polihidramnios en el 71%. La presencia de polihidramnios, prematuridad y masa abdominal hacen muy alto el índice de sospecha de esta tumoración. Otras formas clínicas de presentación menos frecuentes son la hematuria, hídrops, hipercalcemia e hipertensión. Sus principales características histológicas muestran predominantemente una proliferación de células fusiformes, que remedan cambios de mesénquima secundario, y que en contraste con el mesénquima primario o mesoblasto, no tiene la capacidad de formar estructuras epiteliales. De este modo, las células que proliferan adquieren los rasgos de fibroblastos, miofibroblastos, o células musculares lisas, que pueden rodear los glomérulos. Pueden estar presentes pequeños islotes de cartílago hialino y focos de hematopoyesis extramedular. Algunos tumores pueden ser muy celulares y mostrar una elevada actividad mitótica. Este tipo de tumores no presenta cápsula, por lo que tienen tendencia a infiltrar el parénquima adyacente. Su tamaño es variable (5-14 cm y 38-550 gr), siendo su presentación bilateral anecdótica, y con recurrencias o metástasis poco frecuentes (6.7%). El tratamiento de elección es quirúrgico y consiste en la nefroureterectomía con linfadenectomía, siendo curativa en la mayoría de los casos, incluso con restos microscópicos, reservando la quimioterapia en casos muy seleccionados (recidivas locales por rupturas del tumor en el acto quirúrgico o secundarias a los márgenes quirúrgicos infiltrados). El pronóstico es excelente, con supervivencias prácticamente del 100%, como refleja el estudio de Howell y colaboradores en 1982 (Howell CG *et al.*, 1982), en la que 49 de 50 pacientes afectados de un nefroma mesoblástico sobrevivieron únicamente

con cirugía, falleciendo un paciente por complicación infecciosa (sepsis) durante el postoperatorio inmediato.

*Tumor de Wilms* (Bove KE, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Después del nefroma mesoblástico el tumor de Wilms constituye el tumor renal más frecuente del periodo neonatal. Considerando toda la época pediátrica, el tumor de Wilms representa el 95% de todos los tumores renales, pero menos del 2% se diagnostican en los primeros tres meses de edad, apareciendo más frecuentemente entre los 4-6 meses y los cinco años de vida. En un estudio del National Wilms Tumor Study (Ritchey ML *et al.*, 1995) se registraron 6832 tumores de Wilms desde 1969 a 1993, de los que solo once eran neonatales (0.16%). Como sucede con el nefroma mesoblástico, la forma más frecuente de presentación consiste en la detección de una masa abdominal. Se asocia a anomalías congénitas en un 7-13%, siendo las urológicas las más frecuentes. La variedad familiar, que en toda la edad pediátrica ocurre en el 2-4% de los casos, durante la época neonatal sólo se presenta en el 1.2% (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2003). Esta forma familiar se comenta más detenidamente en el apartado de factores etiopatogénicos. Desde el punto de vista anatomopatológico, es un tumor encapsulado, bien delimitado y de tamaño variable (30-500 gr). Microscópicamente, se identifican tres componentes mayoritarios: blastema indiferenciado, tejido estromal mesenquimal y tejido epitelial, la mayoría en diferentes proporciones. Las áreas blastematosas son extremadamente celulares, compuestas por células pequeñas, de núcleo redondo-oval (como las células primitivas) y escaso citoplasma (a veces oncocitoide). Los elementos mesenquimales semejan fibroblastos y se pueden diferenciar, sobre todo, hacia fibras musculares lisas o estriadas. El componente epitelial se caracteriza por la formación de túbulos embrionarios (y a veces glomérulos), que pueden simular rosetas. Pueden haber variedades papilonodulares, anaplásicas, encontrándose también distintos tipos de epitelio, células ganglionares, neuroepiteliales, neuroglia, tejido adiposo, cartílago, hueso y células hematopoyéticas, entre otras. El estudio citogenético muestra delección del brazo corto del cromosoma 11 del 11p13, utilizado en la detección de individuos o familias de riesgo para el desarrollo de un tumor de Wilms. Al igual que el neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, meduloblastoma y el riñón fetal humano, el tumor de Wilms expresa el oncogen N-myc. Se han descrito otras alteraciones genéticas que se comentan más detenidamente en el apartado de factores etiopatogénicos. Al igual que en el nefroma mesoblástico, el tratamiento es quirúrgico, utilizándose la quimioterapia en casos seleccionados. La mayor parte de los casos diagnosticados durante el periodo neonatal son estadios I o II, lo que traduce su excelente pronóstico, con supervivencias a largo plazo cercanas al 80%.

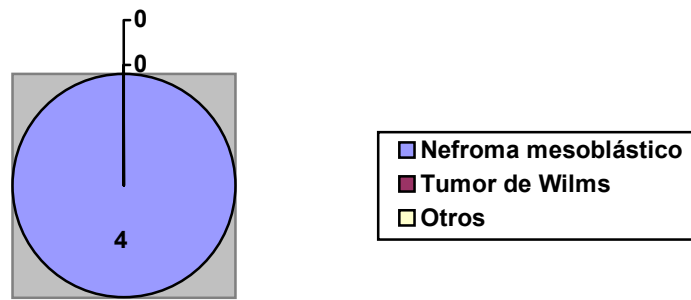
### 8.1.1.2. Casuística

En nuestro estudio registramos cuatro tumores renales, dos en 1990 y dos en 1994, suponiendo el 5.4% del total de tumores de nuestra casuística. Todos los casos fueron nefromas mesoblásticos no diagnosticándose ningún tumor de Wilms. Dos tumores se desarrollaron en el riñón izquierdo y los dos restantes en el derecho. Encontramos un predominio en varones (3/4), siendo todos los casos de raza blanca.

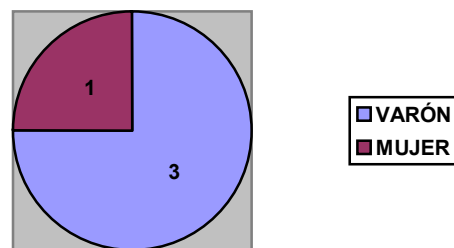
La forma de presentación más frecuente fue la masa abdominal, en tres de los casos (incluido el diagnóstico prenatal), variando el momento del diagnóstico desde el 2º día de vida, en dos pacientes, a la segunda semana de vida al palparse una masa abdominal en un paciente con vómitos. Un paciente fue diagnosticado prenatalmente, durante la 36ª semana de gestación, objetivándose una masa abdominal al nacimiento. Dos pacientes fueron prematuros, asociándose en uno de ellos un polihidramnios, y un paciente asociaba una malformación neurológica congénita (hidrocefalia triventricular). Un paciente desarrolló hipertensión arterial y otro hipercalcemia (13.9 mg/dl), ambas de carácter transitorio, que se resolvieron tras la nefrectomía. El tratamiento fue la nefrourecterectomía en todos los casos, variando el momento de la misma, desde los ocho días de vida a los dos meses, no aplicándose otras medidas terapéuticas coadyuvantes.

De los cuatro pacientes, uno falleció en el postoperatorio por un fallo multiorgánico secundario a un proceso séptico, y se corresponde con el paciente que presentaba la malformación neurológica asociada. Uno de los tumores evidenció mayor agresividad local, ya que infiltraba (o englobaba) estructuras extrarrenales (colon descendente y bazo) y precisó colectomía segmentaria con colostomía y esplenectomía. La anatomía patológica demostró un patrón celular y bordes quirúrgicos con infiltración tumoral. A pesar de no realizarse una exéresis completa, ya que el tumor no estaba encapsulado, el paciente no ha presentado ninguna recidiva local tras 13 años de seguimiento evolutivo. De los otros 2 pacientes, uno presentó una infección urinaria y el otro ningún problema sobreañadido.

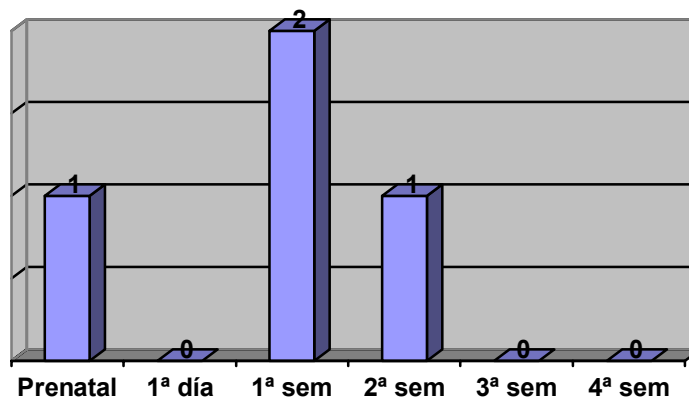
Las características clínicas de los 4 pacientes quedan reflejadas en las figuras 60-65 y en la tabla 51, complementando el texto anterior.



**Figura 60. Tipos histológicos.** Todos los casos se correspondían con nefromas mesoblásticos, no registrándose ningún tumor de Wilms.



**Figura 61. Distribución por sexo.**



**Figura 62. Momento del diagnóstico.**

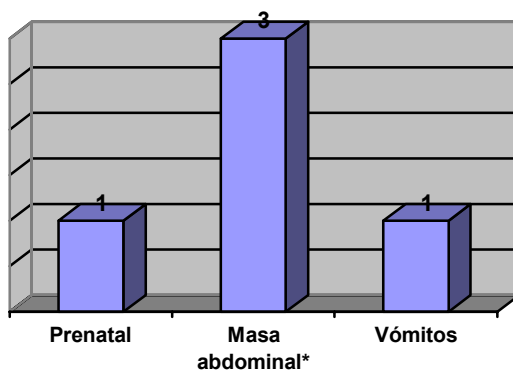


Figura 63. Sintomatología de debut. \* un caso es prenatal

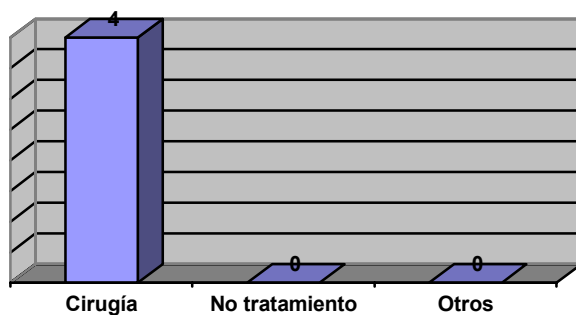


Figura 64. Modalidades terapéuticas. En ningún caso se aplicó tratamiento diferente al quirúrgico.

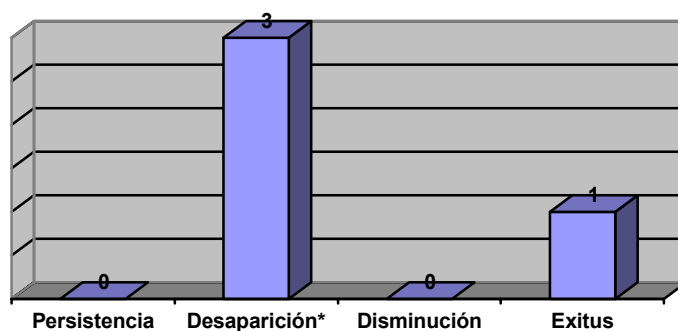


Figura 65. Estado actual de supervivencia. \* La desaparición es tras la aplicación del tratamiento quirúrgico y no por regresión espontánea. Supervivencia media y rango (años): 8 (0-13).

Tabla 51. Características clínicas de los pacientes con tumores renales.

	TR-1	TR-2	TR-3	TR-4
<b>Diagnóstico</b>	Nefroma mesoblástico	Nefroma mesoblástico	Nefroma mesoblástico	Nefroma mesoblástico
<b>Variedad</b>	-	Celular	-	Celular
<b>Localización</b>	Riñón izquierdo	Riñón derecho	Riñón izquierdo	Riñón derecho
<b>Año diagnóstico</b>	1990	1990	1994	1994
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Mujer	Varón
<b>Polihidramnios</b>	No	No	Sí	No
<b>Prematuridad</b>	Sí	No	Sí	No
<b>Momento diagnóstico</b>	2º día	14 días	Prenatal	2º día
<b>Presentación</b>	Vómitos	Masa + vómitos	Prenatal + Masa	Masa
<b>Malformaciones</b>	No	No	Hidrocefalia triventricular	No
<b>Hipertensión</b>	No	No	No	Sí
<b>Hipercalcemia</b>	No	No	Sí	No
<b>Tratamiento</b>	Nefrectomía	Nefrectomía	Nefrectomía	Nefrectomía
<b>Otros tratamientos</b>	Colostomía y esplenectomía	No	No	No
<b>Estado actual</b>	Ausencia de enfermedad a los 13 años	Ausencia de enfermedad a los 13 años, aunque presenta hipertensión arterial condicionado por su situación de monorreno quirúrgico	Exitus	Ausencia de enfermedad a los 9 años

### 8.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

De los cuatro pacientes con tumores renales, describiremos los posibles factores etiopatogénicos en tres de ellos, ya que en el caso restante no fue posible establecer contacto para realizar la entrevista.

La edad media de las madres y padres fue de 29 y 30 años respectivamente, no existiendo en ningún caso consanguinidad, y todos eran de nacionalidad española.

### Exposición Preconcepcional

Entorno. De los tres casos entrevistados, uno pertenecía a la provincia de Valencia, otro a la de Alicante, y el restante a la de Albacete. Los tres mostraron un ambiente urbano con proximidad a diferentes fábricas/industrias: químicas (baños electrolitos), talleres metalúrgicos y de madera, plásticos, aluminio y hierro en un caso, y fábricas de poliéster y revestimientos de camiones en otro. Proximidad a explotaciones agrícolas en los tres (naranjas, olivos y cereales) a pesar del entorno urbano predominante, y a líneas de alta tensión en dos casos, uno por cercanía a una estación eléctrica y otro a una línea férrea. El grado de electrificación del domicilio fue entre 12 y 15 aparatos eléctricos. No se registró acumulo de pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola en ningún caso. En un caso realizaron un viaje a Austria en 1990, visitando la región más expuesta al accidente nuclear de Chernobyl (abril de 1986).

Exposición ocupacional. Entre los diferentes oficios maternos destaca: a) dependienta en un supermercado; b) dependienta en una casa de caramelos; y c) taller de costura con máquina de coser eléctrica. Entre la exposición ocupacional paterna destaca: a) dependiente de un supermercado en un caso; b) tornero de tornos automáticos para fabricación de objetos/artículos de latón o cobre. Anteriormente, baños electrolíticos para dar color a los objetos metálicos (sin protección), cobre, níquel, latón, zinc, desengrase, abrillantadores a 60°C, manipulador de cianuros de zinc, cobre o potasio, ácidos en estado puro (sulfuro, clorhidro, nítrico), cloroetileno, refrigerantes como taladrina, y durante este periodo sufrió fiebres de origen desconocido, rinitis, asma y oligospermia, siendo clausura la empresa con posterioridad. Además, desde los 14 años trabajaba en la fábrica de lámparas de la misma sección aunque solo de ayudante; y c) el tercero diferentes trabajos los 5 años anteriores, agricultor de viñas, olivos y almendras, 2 años antes en una fábrica de caramelos con máquinas de vapor, y los 4 años antes en una bodega con manipulación de ácido sulfúrico para bajar la temperatura de los depósitos, y ácido carbónico para limpiarlos.

Drogas. Exposición activa al tabaco en dos madres y un padre (15-50 cigarrillos/día), pasiva en todas las madres y padres. Sólo un caso libre de exposición activa al tabaco, materna y paterna. Consumo de alcohol con carácter diario de 1-2 vasos de vino y cerveza en un padre, y de fin de semana de 6 whiskys en la madre y padre de un caso. No se registra consumo de otras drogas.



Radiaciones ionizantes. Exposición materna reducida, con dos exposiciones a los 15 años de edad y en el año previo a la gestación en una madre, y rayos X en la infancia y dos años antes de embarazo contraste de bario en otra madre. Exposición paterna por traumatismo y gastritis en número de 10, entre los 18 y 22 años en un caso, por patología traumatológica en número de 3 en un caso y exposición anual, incluido un cateterismo desde los 6 a los 17 años de edad en el tercero.

No aplicación de tratamiento para la esterilidad paterna o materna.

#### Exposición Transplacentaria

No se registra patología obstétrica destacable; en ningún caso existía infección documentada ni historia previa de aborto, y todos los pesos al nacer fueron menores de 4 kg, siendo dos de ellos prematuros.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante es similar al periodo preconcepcional y no existe exposición a radiaciones ionizantes en ninguno de los casos.

Exposición a drogas y medicamentos. Exposición activa al tabaco en dos casos (2-3 cigarrillos/día) y pasiva en las tres. No consumo de alcohol ni té. Sí consumo de café en los tres casos (1-2 tazas/día), aplicación de tintes capilares en uno, y aplicación de maquillaje facial diario en dos. Entre las medicaciones destaca: complejos vitamínicos en las tres, antiácido (almagato) durante los tres primeros meses en un caso, laxante (lactulosa) en el último trimestre en un caso, y oseína-hidroxiapatita anhidra en un caso.

En relación a los diferentes tratamientos hormonales no registramos la utilización de anticonceptivos o medicaciones para el tratamiento de esterilidad materna o paterna en ningún caso.

#### Antecedentes Familiares

Se ha recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares, pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia.

## 8.2. DISCUSIÓN

### 8.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar unos breves comentarios: a) el porcentaje de distribución de ambos periodos es similar, siendo del 6.3% y 5.4% respectivamente; b) existe un predominio de los nefromas mesoblásticos, 4 en cada periodo y solo se registra un tumor de Wilms durante el primer periodo; c) el tratamiento aplicado fue el quirúrgico en los 9 casos y sólo el paciente con tumor de Wilms recibió tratamiento coadyuvante con quimioterapia y radioterapia; y c) la mortalidad es baja, solo un paciente correspondiente a nuestra serie falleció, por un proceso séptico tras la cirugía.

A continuación comentaremos resumidamente la experiencia de las dos instituciones médicas con mayor casuística publicada.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores diagnosticados en los tres primeros meses de vida, de los que 8 (5%) fueron tumores renales. La gran mayoría correspondían a nefromas mesoblásticos, siete casos, todos ellos diagnosticados en el primer mes de vida. Sólo un tumor de Wilms fue diagnosticado en el estudio postmortem de un paciente fallecido al nacimiento. Un único paciente asociaba una anomalía congénita (genitourinaria). Todos los pacientes con nefroma mesoblástico recibieron tratamiento quirúrgico, y uno de ellos quimioterapia al diagnosticarse inicialmente de tumor de Wilms. De los 7 casos de nefroma mesoblástico, falleció un paciente en el postoperatorio por un proceso séptico, estando los restantes vivos a los cinco años de seguimiento, en el momento de la publicación.

El Royal for Sick Children de Glasgow (Davis CF *et al.*, 1988) registró 51 tumores diagnosticados en el periodo neonatal de los que nueve (17.6%) fueron tumores renales. Todos los casos correspondían a nefromas mesoblásticos, no diagnosticándose ningún tumor de Wilms. La masa abdominal fue la forma de presentación en todos los casos. Recibieron tratamiento quirúrgico los nueve y uno de ellos quimioterapia. Dos de los pacientes fallecieron en el postoperatorio (22%), siendo los restantes supervivientes.

En la tabla 52 quedan reflejados algunos de los datos de estas dos instituciones médicas con amplia experiencia en tumores renales neonatales.

**Tabla 52. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores renales neonatales.**

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children's Hospital Birmingham</b> <i>(Parkes SE et al., 1994)</i>	<b>Royal for Sick Children de Glasgow</b> <i>(Davis CF et al., 1988)</i>
Total tumores	74	170	51
Tumores renales	4	8	9
Periodo (años)	10	29	31
% / tumores-año	5.4 / 0.4	5 / 0.3	17.6 / 0.3
Tipos histológicos			
Nefroma mesoblástico	4	7	9
Tumor de Wilms	0	1	0
Otros	0	0	0
Predominio sexo	Varón	Mujer	-
Prenatal	1	-	-
Malformaciones	1	1	-
Forma presentación	Masa abdominal	-	Masa abdominal
Tratamiento	Cirugía (4), Quimioterapia (0), Radioterapia (0)	Cirugía (7), Quimioterapia (1), Radioterapia (0)	Cirugía (9), Quimioterapia (1), Radioterapia (0)
Estado actual	Exitus 1 Supervivencia 75%	Exitus 2 Supervivencia 75%	Exitus 2 Supervivencia 78%

Los tumores renales constituyen los cuartos tumores en frecuencia en el Royal for Sick Children de Glasgow, siendo el 17.6% de los tumores del periodo neonatal, en contraposición al Children's Hospital de Birmingham y nuestra serie, en las que su porcentaje de distribución es inferior (5%). De promedio, puede afirmarse que un tumor renal aparece cada tres años aproximadamente.

El diagnóstico prenatal no se referencia en las instituciones médicas de la tabla, siendo realizado sólo en uno de nuestros pacientes. La forma más frecuente de presentación en el Royal for Sick Children de Glasgow y en nuestra serie, fue la masa abdominal. Sólo dos

casos presentaron anomalías congénitas asociadas, uno en el Children's Hospital de Birmingham (genitourinaria) y otro en nuestra serie (cerebral).

De los 21 tumores renales diagnosticados en las instituciones médicas referenciadas en la tabla e incluida la nuestra, la variedad tumoral más frecuente es el nefroma mesoblástico con 20 casos (95%), registrándose únicamente un tumor de Wilms en el Children's Hospital de Birmingham.

La totalidad de los casos de las tres instituciones, a excepción del paciente con tumor de Wilms que fue un hallazgo postmortem, recibieron tratamiento quirúrgico, y sólo dos pacientes quimioterapia, uno por un diagnóstico inicial de tumor de Wilms, y otro se correspondía con un caso antiguo del Royal for Sick Children de Glasgow, donde la actuación terapéutica en los primeros años del estudio era más agresiva.

La supervivencia es similar en las tres instituciones, situándose en el 75%. Los cinco pacientes fallecidos lo hicieron principalmente por complicaciones postoperatorias, y en ningún caso por progresión tumoral. El único tumor de Wilms falleció.

### **8.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Las publicaciones que analizan los diferentes factores etiopatogénicos potenciales del desarrollo de los tumores renales hacen referencia al tumor de Wilms, no existiendo en nuestro conocimiento trabajos sobre los factores etiopatogénicos del nefroma mesoblástico. Tan sólo en el United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) se hace referencia a la asociación entre nefroma mesoblástico y la fusión del ETV6 gen (también llamado TEL) en el cromosoma 12 con el NTRK3 gen del cromosoma 15.

A continuación exponemos los conocimientos actuales sobre los factores de riesgo del tumor de Wilms en referencia a dos publicaciones, United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) reflejados en la tabla 53, y la revisión bibliográfica de Ferris i Tortajada J y colaboradores (Ferris i Tortajada J *et al.*, 2003), que se describe en el texto, referenciando algunas citas bibliográficas de interés.

**Tabla 52. Factores etiopatogénicos del tumor de Wilms, recogidos por el USA SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Raza	Menor en asiáticos, y más en negros que en blancos
Aniridia, anomalías genitourinarias, síndrome WAGR, síndrome Beckwith-Wiedemann, síndrome Perlman, síndrome Denis-Drash, síndrome Simpson-Golabi-Behmel	El riesgo está aumentado en niños con estas patologías malformativas y genéticas
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Ocupación paterna (página 27)	Riesgo aumentado en soldados y mecánicos
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Elevado peso al nacimiento	Un peso superior a 4.000 gr se recoge en algunos estudios
Exposición paterna a pesticidas	Un estudio encontró un riesgo elevado en exposición a pesticidas ocupacionales y otro con el uso de insecticidas domésticos
Radiaciones ionizantes en útero (página 19)	En un estudio
Consumo de café y té durante la gestación	Tres estudios lo registraron y otro no lo encontró
Tintes capilares durante la gestación	En un estudio, pero no en otros
Medicación durante la gestación	Relación con varias drogas como hormonas, antibióticos, dipirona, metoclopramida, anestesia durante el parto (petrano). La mayoría de estos estudios eran casos únicos
Ocupación materna (página 27)	Un estudio encontró la asociación con grupos de trabajo como peluqueros, trabajadores textiles, de laboratorio, asistentes dentales.

*Factores étnicos y geográficos* (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2003; Breslow N *et al.*, 1994). Las tasas más elevadas corresponden a las poblaciones negras de EE.UU y a diversos países africanos como Nigeria, Zimbabwe y Uganda. En el Reino Unido, la incidencia entre la población asiática es inferior a la de la población blanca autóctona. Así mismo, en EE.UU la etnia negra sigue presentando tasas de incidencia muy superiores a la blanca, y ésta a su vez mayores que la asiática. Todos estos resultados sugieren que la incidencia del tumor de

Wilms no se afecta por la inmigración y que, por lo tanto, los factores genéticos probablemente influyen más que los medioambientales en la mayor o menor determinación del riesgo.

*Factores genéticos* (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2003; Dome JS y Coppes MJ, 2002; Coppes MJ *et al.*, 1994; Breslow N *et al.*, 1996): a) Gen del tumor de Wilms 1 (TW1): La primera localización genética asociada al tumor de Wilms fue descrita en pacientes con el síndrome WAGR y está ubicada en el cromosoma 11 región p13. Actúa como gen supresor tumoral; b) Gen del tumor de Wilms 2 (TW2): la segunda localización genética está ubicada en el cromosoma 11 región telomérica p15. El TW 2 explica la asociación del tumor de Wilms con el síndrome de Beckwith-Wiedeman; c) Otras localizaciones génicas para el tumor de Wilms: en el 20% de los tumores de Wilms se han encontrado pérdidas de heterocigosidad de la región distal del brazo largo del cromosoma 16, y de pérdidas del brazo corto del cromosoma 1 en el 10% de los casos. Todavía no se conoce si son consecuencia de la disregulación tumoral o son alteraciones preexistentes y favorecedoras del desarrollo del tumor de Wilms. En pacientes con tumor de Wilms, y en los análisis carotípicos de células tumorales, se han identificado deleciones recurrentes y translocaciones que afectan al brazo corto del cromosoma 7. También se han detectado pérdidas de heterocigosidad para el brazo 7p en el 14 % de los analizados, sin que se sepa su papel ni su correlación clínica-pronóstica. La incidencia de mutaciones del gen p53 en tumor de Wilms esporádicos es inferior al 10%. Por lo tanto, son necesarios más estudios para determinar con más exactitud el significado biológico de las mutaciones del gen supresor tumoral p53 en el tumor de Wilms; d) Tumor de Wilms familiar (TWF): la frecuencia de TWF oscila entre el 1-2% de todos los casos, con un tipo de herencia, generalmente autosómica dominante, con penetrancia y expresividad muy variable. Sólo en el 10% de los TWF están afectados los padres, apareciendo frecuentemente en hermanos, primos y otros familiares. Los análisis de biología molecular en los casos de TWF han excluido que los genes TW1 y TW2 condicionen la susceptibilidad de los casos familiares. Recientemente, se han asociado en el cromosoma 17 región q 12-21, a un locus denominado TWF 1, el cual no presenta pérdida de heterocigosidad como sería de esperar en un gen supresor tumoral. Un segundo locus denominado TWF 2 se ha localizado en el cromosoma 19 en la región q 13.3-13.4. Otras áreas de interés en casos familiares y esporádicos, son los brazos cromosómicos 4q, 9p, 20p y 3q.

*Exposiciones profesionales parentales.* Como ya comentamos en el apartado 5.2.8 de la introducción (página 27), existen escasos estudios de exposición paterna, encontrándose en

uno de ellos una relación con exposición a hidrocarburos, agente que sí muestra relación con cáncer renal en adultos. También se ha relacionado con el plomo en algunos estudios aunque en otros no, y existen resultados dispares en relación con trabajos de la industria maderera, hierro y metales y suministros eléctricos. Sólo dos estudios han relacionado la exposición materna y ha sido en relación con la exposición a aminas aromáticas, ocupaciones en la educación, salud y bienestar, departamentos de salud y dentistas (Colt JS y Blair A, 1998). A pesar de las limitaciones metodológicas y epidemiológicas que entrañan tanto el diseño como la interpretación de estos estudios, así como la enorme complejidad de mezclas químicas en los ambientes industriales, se han podido evaluar los siguientes apartados (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2003): a) Hidrocarburos: los diversos estudios realizados en exposiciones laborales paternas y maternas, no han evidenciado ninguna asociación consistente sobre exposición profesional y el mayor o menor riesgo a desarrollar tumor de Wilms en sus hijos; tan sólo en un estudio como hemos comentado con anterioridad; b) Plomo: en 1979 se publicó la primera asociación positiva entre tumor de Wilms y la exposición paterna ocupacional al plomo. Tres trabajos publicados en la década de los años 80 no confirmaron los hallazgos iniciales. En 1992 se publicaron los datos obtenidos en los descendientes de hombres pertenecientes a la Unión de Impresores de Oslo. Entre 12.440 niños nacidos durante el periodo 1950-1987 se encontraron 33 cánceres pediátricos, siendo la media esperada de 39.2, y sólo uno de ellos fue un tumor de Wilms, siendo esperados entre 2-3 casos. Algunos estudios en ocupaciones paternas, como soldadores y otras profesiones expuestas a metales, han encontrado asociaciones positivas con el desarrollo de tumor de Wilms en sus descendientes, aunque otros investigadores no han obtenido relaciones convincentes; c) Boro, diferentes estudios han encontrado un riesgo incrementado de tumor de Wilms con relación a las exposiciones parentales en los periodos preconcepcional y gestacional; d) Pesticidas, tanto para insecticidas de uso doméstico, como padres y madres trabajadores agrícolas y expuestos a insecticidas o pesticidas.

*Factores prenatales/gestacionales* (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 2003): a) Infecciones durante el embarazo: en 1993 se describió una asociación positiva entre infección materna prenatal y mayor riesgo de tumor de Wilms entre los descendientes; b) Vitaminas durante el embarazo: no se ha encontrado asociación; c) Consumo de bebidas estimulantes durante el embarazo: asociación positiva con el consumo frecuente durante el embarazo de café y té (más de tres bebidas/día) si bien, en un estudio multicéntrico realizado en EE.UU no se encontró ninguna relación entre el consumo gestacional de café, té y café descafeinado y el riesgo de tumor de Wilms entre sus hijos; d) Tabaco: algunos trabajos han encontrado una relación positiva, pero sin significado estadístico; e) Alcohol: el único trabajo específico

realizado no encontró ninguna asociación; f) Tintes capilares: no se encontró asociación significativa global pero sí que fue aparente en el subgrupo de tumor de Wilms diagnosticados antes de los 2 años de edad; g) Edad materna, orden de nacimiento, abortos previos, hormonas sexuales y controles ecográficos: no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre estas variables y el riesgo subsiguiente de tumor de Wilms en los hijos. No obstante, en los casos diagnosticados antes de los 25 meses de edad hay un mayor riesgo, a medida que aumenta la edad materna. La edad paterna no ha evidenciado ninguna influencia; h) Hipertensión gravídica: algún estudio ha encontrado un mayor riesgo de tumor de Wilms en hijos de gestantes con hipertensión gravídica, pero estos hallazgos no han sido confirmados en otras casuísticas; i) Anestesia y cesárea: un estudio realizado en Suecia encontró un mayor riesgo de tumor de Wilms diagnosticado después de los 4 años de edad asociado al uso inhalatorio de Pentrane en el parto, pero no con los restantes anestésicos utilizados. Otros investigadores no han encontrado relaciones significativas, ni con el tipo de anestésico utilizado ni con la modalidad, vaginal o cesárea, de parto; j) Anomalías congénitas: los resultados de los trabajos entre la asociación del tumor de Wilms con anomalías congénitas en general son inconsistentes, pero con las anomalías específicas, anteriormente descritas, sí que son evidentes; k) Peso al nacimiento: en estudios con grandes casuísticas, se ha encontrado una asociación positiva entre pesos altos al nacimiento y mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms; l) Enfermedades biliares: en un estudio se encontró una asociación positiva entre patologías de las vías biliares en las madres y un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms los hijos.

Como hemos comentado en la parte clínica, en nuestro estudio registramos cuatro tumores renales, todos nefromas mesoblásticos no diagnosticándose ningún tumor de Wilms. Dada la ausencia de publicaciones respecto a las asociaciones etiopatogénicas del nefroma mesoblástico, comentaremos brevemente los diferentes factores recogidos en nuestros pacientes y en relación a las diferentes publicaciones en torno al tumor de Wilms.

No registramos casos de raza negra ni asiática, siendo todos los casos de nuestra casuística de raza blanca. Solo un paciente presentaba una malformación congénita asociada aunque no genitourinaria (hidrocefalia triventricular) y no se refirió ninguna patología sindrómica. No se analizaron los factores genéticos en ningún caso y no se dieron casos familiares.

De los múltiples trabajos maternos o paternos que relacionan la exposición ocupacional con un riesgo incrementado de tumor de Wilms, sólo dos casos, un padre y una madre



realizaban trabajos considerados de un mayor riesgo: posible exposición a pesticidas en uno de los padres por su trabajo de agricultor y una madre era trabajadora textil. No obstante, existe una intensa exposición paterna a diferentes productos químicos (manipulación de aceites industriales, solventes clorinados, metales y otros productos químicos) en el padre agricultor y en otro caso ya comentado en el apartado de resultados. A nivel de exposición materna, encontramos una intensa exposición a radiaciones electromagnéticas bajo la utilización de máquina de coser industrial en la madre trabajadora textil, y con carácter esporádico a máquinas eléctricas de su empresa en otra de las madres (supermercado), exposición relacionada principalmente con las leucemias.

De la exposición a diferentes drogas o productos químicos con carácter preconcepcional y transplacentario podemos realizar los siguientes comentarios:

Como ya hemos comentado con anterioridad algunos trabajos han encontrado un riesgo incrementado aunque no significativo en la exposición al tabaco. En nuestros casos existe una exposición al tabaco de carácter activo preconcepcional en un padre y dos madres; y pasivos en todos ellos. Sólo uno estaba libre de exposición activa materna y paterna. Las dos madres fumadoras activas durante la etapa preconcepcional mantienen este hábito durante toda la gestación, si bien reduciendo su consumo.

Aunque no se ha encontrado una asociación entre consumo parental de alcohol y tumor de Wilms, en una familia existe exposición continua al alcohol de carácter preconcepcional.

La exposición intrauterina a radiaciones ionizantes es considerada un factor con evidencia inconsistente o limitada en relación al tumor de Wilms. Ninguno de nuestros casos recibieron exposición transplacentaria a estas radiaciones, si bien sí se documenta exposición preconcepcional, variada en frecuencia e intensidad, paterna y materna.

En referencia al consumo durante la gestación de diferentes drogas, no se ha registrado exposición a alcohol o té, siendo el consumo de café habitual en todos los casos aunque con escasa intensidad. Sólo una madre refiere utilización de tintes capilares y dos de maquillaje facial durante la gestación, y no existe tratamiento de esterilidad ni utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación. En un caso se registra consumo de complejos vitamínicos durante los 3 y 6 meses últimos de la gestación, y en otro caso refiere consumo de antiácidos los tres primeros meses de gestación. Ningunas de estas medicaciones son descritas en la bibliografía.

No existen datos de patología gestacional en ningún caso de carácter relevante, aunque hay que destacar que dos de ellos fueron prematuros, y ninguno con peso superior a 4.000 gr.

Dentro de las diferentes formas de exposición preconcepcional, adquiere una importancia relevante el entorno del domicilio, en relación con exposición a diferentes agentes contaminantes ambientales (físicos o químicos). En nuestros casos existe un predominio urbano en los tres casos, con proximidad a diferentes fábricas e industrias en dos de ellos, relacionadas con la industria química (baños electrolitos) y manipulación de diferentes materiales, como poliéster, plástico, madera y metales (aluminio y hierro). Se recoge exposición a radiaciones electromagnéticas de diferente intensidad por proximidad a líneas de alta tensión o estaciones eléctricas, o línea férrea en dos casos, siendo moderado el grado de electrificación del domicilio. No existe exposición a pesticidas de uso doméstico, aunque los tres casos, y a pesar de ambiente urbano, se sitúan en la proximidad de explotaciones agrícolas, predominantemente frutales.

De forma esquemática, en la tabla 53 de la página siguiente, se reflejan los principales factores etiopatogénicos de los tumores renales, presentes en los casos de nuestro estudio.

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, así como en el estudio realizado con anterioridad en nuestro medio, en relación al tipo tumoral más frecuente, constituido por el nefroma mesoblástico y siendo el tumor de Wilms excepcional en el periodo neonatal. También las formas de presentación, actitud terapéutica y supervivencia son similares a las descritas en la bibliografía. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes al nefroma mesoblástico son inexistentes, y hacen referencia al tumor de Wilms en todos los segmentos etarios pediátricos. Cuando analizamos estos factores en nuestros pacientes con nefroma mesoblástico, no encontramos ningún factor de riesgo conocido, si bien algunos de menor evidencia si que están presentes.

**Tabla 53. Principales factores etiopatogénicos de los Tumores Renales, presentes en los casos de nuestro hospital.** \*no típica;\*\* café pero en escasa cantidad;\*\*\* textil;\*\*\*\* ninguno libre de tabaco pues de forma preconcepcional o transplacentaria existe exposición

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (n = 3)</b>
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Raza negra	0
Aniridia, anomalías genitourinarias, síndrome WAGR, Síndrome Beckwith-Wiedemann, síndrome Perlman, síndrome Denys-Drash, síndrome Simpson-Golabi-Behmel	1*
<b>FACTORES CON EVIDENCIA SUGESTIVA PERO NO CONCLUYENTE</b>	
Ocupación paterna (soldadores y mecánicos)	0
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Elevado peso al nacimiento	0
Exposición paterna y materna a pesticidas	1
Radiaciones ionizantes en útero	0
Consumo de café y té durante la gestación	3**
Tintes capilares durante la gestación	1
Medicación durante la gestación (hormonas, antibióticos, dipirona, metoclopramida, petrano)	0
Ocupación materna (peluqueros, trabajadores textiles, de laboratorio asistentes dentales)	1***
Tabaco	3****
Alcohol	0



## 9. HISTIOCITOSIS X

### 9.1. RESULTADOS

#### 9.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 9.1.1. Introducción

La aparición en un recién nacido de un cuadro clínico definido por lesiones vesiculosas y/o pustulosas ha de plantear el diagnóstico diferencial entre un amplio espectro de entidades nosológicas de variada naturaleza: causas infecciosas (varicela, herpes simple, estafilococo, estreptococo, listeria monocytogenes, cándida, aspergillus), lesiones cutáneas transitorias (eritema tóxico del recién nacido, melanosis pustular neonatal, acné neonatal), otras causas poco frecuentes (acropustulosis de la infancia, mastocitosis cutánea difusa, malformaciones vasculares, epidermolisis bullosa, acrodermatitis enteropática) y el amplio espectro de entidades incluidas en el término de histiocitosis (García Arias M *et al.*, 1998).

La histiocitosis X es infrecuente en el periodo neonatal. Se trata de un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la presencia de células del sistema mononuclear fagocítico, caracterizadas por la positividad a la proteína S100, presencia del CD 1 a/b en el estudio inmunohistoquímico y la existencia de gránulos de Birbeck en su citoplasma en el examen con microscopio electrónico. La histiocitosis en el niño ha sido clasificada por The Histiocyte Society en tres principales clases o categorías, que figuran en la tabla siguiente, de acuerdo con sus características histológicas.

**Tabla 54. Clasificación histológica según The Histiocyte Society.**

1-	Clase I	- Histiocitosis de células de Langerhans (Histiocitosis X - enfermedad de Letterer-Siwe, síndrome de Hand-Schüller-Christian y granuloma eosinofílico)
		- Histiocitosis cutánea pura, síndrome de Hashimoto-Pritzker
2-	Clase II	- Linfocitosis eritrofagocítica familiar
		- Síndrome hemofagocítico reactivo, asociado a infecciones
3-	Clase III	- Leucemia aguda monocítica
		- Histiocitosis maligna
		- Linfoma histiocítico

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997 y Isaacs H Jr, 2002)

A continuación comentaremos las dos más frecuentes, ambas pertenecientes a la Clase I de The Histiocyte Society.

*Histiocitosis cutánea pura, síndrome de Hashimoto-Pritzker o histiocitosis congénita autoinvolutiva* (Huang F y Arceci R, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Puede ser considerada una forma limitada de Histiocitosis de células de Langerhans cutánea que aparece en el periodo neonatal. Se presenta como nódulos rojo púrpura que recuerdan las cicatrices de la varicela, localizándose preferentemente en la cabeza y cara, aunque también pueden afectar otras zonas. Es la más frecuente en este periodo de la vida, además de ser la forma de mejor pronóstico, ya que las lesiones cutáneas, generalmente, involucionan espontáneamente antes del primer año (frecuentemente entre los 2 o 3 primeros meses) y no suelen recidivar ni asociarse a afectación de otros órganos, si bien se ha descrito algún caso de coexistencia con edemas de extremidades y afectación pulmonar transitoria. Un hecho a tener en cuenta es que se han descrito casos de histiocitosis congénita autoinvolutiva en los cuales el inmunofenotipo de las células de Langerhans no correspondió al habitual (S100+, CD1+, alfa-manosidasa+), sino que fue descrito como CD14+, CD1- y S100-, por lo que a esta entidad se la definió como histiocitosis congénita autoinvolutiva de células no-Langerhans.

*Histiocitosis de células de Langerhans* (Huang F y Arceci R, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Este término aplicado actualmente designa a la clásica Histiocitosis X, entidad que incluía a la enfermedad de Letterer-Siwe, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinofílico. Histológicamente, las tres variedades se caracterizan por lesiones granulomatosas compuestas por histiocitos de Langerhans. Aunque algunos autores sugieren que la histiocitosis es más una neoplasia que un proceso reactivo, otros la consideran un trastorno de la regulación inmunitaria, más que una neoplasia. La frecuencia de aparición es variable, según las distintas casuísticas de las principales instituciones médicas. Según los datos del Children's Hospital Medical Center de Boston (Greenberger JS *et al.*, 1981) y Children's Hospital de Los Angeles (Isaacs H Jr, 1985), un 2.4% de las histiocitosis registradas en estos hospitales se presentan en el periodo neonatal (3 de 127 casos y 2 de 84 casos, respectivamente). El porcentaje más alto se registra en el Cincinnati Children's Hospital (Lucaya J, 1971) con el 21% de los casos (9 de 42). Otros dos estudios reflejan resultados similares; el realizado por Dehner LP (Dehner LP, 1981) muestra que entre el 2-15% de los niños con Histiocitosis tienen manifestaciones en los primeros meses de vida, y el de Nezelof C y colaboradores (Nezelof C *et al.*, 1979) con un 16% de los casos (8 de 50). La forma típica de presentación en el periodo neonatal es la forma diseminada o

Letterer-Siwe, que afecta a dos o más órganos, que generalmente comienza, incluso al nacimiento, con un eczema seborreico, y en ocasiones hemorrágico, sobre cabeza, cara, abdomen o área del pañal, apareciendo posteriormente hepatoesplenomegalia, linfadenopatías generalizadas y fallo de medro. El estudio hematológico muestra anemia, leucocitosis, trombopenia y alteración en la coagulación, traduciendo un peor pronóstico. Los estudios de imagen muestran infiltrados pulmonares y afectación de huesos largos y cráneo, realizándose el diagnóstico por biopsia cutánea o ganglionar. Otra forma de presentación típica consiste en un cuadro diarreico por afectación del tracto gastrointestinal y existe una forma de buen pronóstico que aparece primero en el tino, debutando con distrés respiratorio, estridor y masa mediastínica en los estudios de imagen. Es frecuente la asociación de anomalías en otros órganos, generalmente del SNC, lo que genera en el curso de su enfermedad, disfunción de otros órganos que le condicionan un peor pronóstico y mayor mortalidad. El estudio anatomopatológico muestra, macroscópicamente, un material extraído por curetaje de los huesos, blando, rojo, hemorrágico y necrótico. Cuando es visible, es blando, entre gris-amarillento y rojizo, en forma de nódulos granulomatosos, cuando son múltiples, y se ven en el hígado, bazo y ganglios linfáticos. Microscópicamente, las células de Langerhans tienen un núcleo en forma de grano de café con pequeño nucleolo y un citoplasma eosinófilo. Algunas lesiones muestran atipia nuclear y figuras de mitosis, pero estos hallazgos no se correlacionan con el pronóstico. Son hallazgos histológicos típicos, una extensa infiltración de histiocitos y, ocasionalmente de eosinófilos; a veces se aprecia eritrofagocitosis. En el estudio ultraestructural, el citoplasma de los histiocitos de Langerhans contiene los gránulos de Birbeck en forma de raqueta, que son un requisito para el diagnóstico. El pronóstico no sólo es definido por las características histológicas, siendo los hallazgos clínicos, sobre todo la edad y la extensión, los factores pronósticos más importantes. El número de órganos afectados y la disfunción de los mismos, condiciona el pronóstico; así, cuando se afecta la médula ósea el pronóstico empeora y si la enfermedad es multiorgánica, la supervivencia es inferior al 40%. En el estudio realizado en el Cincinnati Children's Hospital (Lucaya J, 1971) comentado anteriormente, se registraron 42 casos de histiocitosis entre 1940 y 1970; de ellos 9 (21%) fueron en el periodo neonatal, falleciendo 7 de los 9 casos neonatales, es decir, el 77%. Una mortalidad del 66.6% (6 de 9 casos) y 50% (4 de 8 casos) fueron registradas en el Children's Hospital de Philadelphia (Raney RB Jr y D'Angio GJ, 1989) y en el estudio realizado por Nezelof C y colaboradores (Nezelof C *et al.*, 1979), respectivamente. El curso evolutivo de la enfermedad es caprichoso, no existiendo un tratamiento efectivo. La quimioterapia no erradica la enfermedad y se ha utilizado el trasplante de médula en algunas ocasiones.

### 9.1.1.2. Casuística

Registramos cuatro casos de histiocitosis, uno en 1991, dos en 1994 y uno en 1998, suponiendo el 5.4% del total de tumores de nuestra casuística. Todos los casos fueron varones de raza blanca.

Se registraron dos pacientes con afectación orgánica múltiple, forma diseminada (cutánea, médula ósea, ganglios, hígado y pulmones en ambos casos y afectación neurológica en uno y ósea en la otra), una con afectación cutánea y lesión ósea única y otra con afectación exclusivamente cutánea. Aunque la forma de presentación en los cuatro casos fue la aparición de un exantema al nacimiento, las formas diseminadas se acompañaban de hepatomegalia en un caso y anemia en el otro. Progresivamente, estas formas diseminadas presentaron disfunción de los órganos afectados con traducción clínica, analítica y de los métodos de diagnóstico por imagen. Ningún paciente presentaba una malformación asociada. El diagnóstico se realizó por punción de médula ósea en las formas diseminadas y biopsia de piel en las restantes.

Evolutivamente, las dos formas diseminadas fallecieron, una a los 45 días de vida por una sepsis fúngica y bacteriana, y la otra a los 4 meses de vida por progresión de su enfermedad, con un cuadro de distrés respiratorio. Este caso recibió tratamiento quimioterápico con etopósido, prednisona y vinblastina. Las otras dos formas con afectación cutánea exclusiva, y cutánea y lesión ósea única, se resolvieron espontáneamente a los 6 y 4 meses de vida respectivamente.

Debido a la importancia en el diagnóstico precoz de la enfermedad, a continuación comentaremos cada caso individualmente, haciendo hincapié en las manifestaciones cutáneas.

El primer caso con afectación diseminada, en 1991, debutó al nacimiento con un exantema inicialmente diseminado y confluyente, maculo-papular, descamativo y finalmente purpúrico. Este exantema desapareció por completo a los 23 días de vida. Coincidiendo con el exantema y también desde el nacimiento se objetivó una hepatomegalia de 4-5 cm bajo el reborde costal, y progresivamente asoció esplenomegalia y pancitopenia. Con la sospecha de histiocitosis X se realizó punción de médula ósea que confirmó el diagnóstico a los 42 días de vida. El paciente falleció tres días después por un cuadro de sepsis fúngica y



bacteriana. La necropsia confirmó el diagnóstico de Histiocitosis X con afectación de médula ósea, linfática, hepática, pulmonar y SNC.

El segundo caso de afectación diseminada, en 1994, debutó al nacimiento con un exantema con lesiones polimorfas, con pápulas, pústulas y abscesos periumbilicales. Coincidiendo con el exantema se objetivó anemia y falta de medro, asociando progresivamente hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Con la sospecha de histiocitosis X se realizó estudio de extensión, objetivándose afectación ósea múltiple en calota, parrilla costal y huesos largos. Se realizó punción de médula ósea a los 2 meses de vida confirmando el diagnóstico, y se inició tratamiento quimioterápico (VP-16 y prednisona durante 15 y 28 días, respectivamente, y posteriormente VP-16 y vinblastina) sin conseguir detener la progresión de la enfermedad. El paciente falleció a los 4 meses de vida en el contexto de un cuadro de fallo multiorgánico con importante afectación hemorrágica pulmonar. No se autorizó la necropsia.

En 1994 se diagnosticó la forma con afectación cutánea exclusiva. Al nacimiento se objetivaron las lesiones cutáneas, papulares, bien delimitadas, no confluentes, umbilicadas, con costra central, localizadas tres en cuero cabelludo, una en espalda y dos en nalgas. El estudio de extensión fue negativo, realizándose una biopsia de piel que dió el diagnóstico. Progresivamente se produjo la desaparición de las lesiones cutáneas, no presentando ninguna de ellas a los 6 meses de edad.

El último caso, diagnosticado en 1998, presentó al nacimiento lesiones polimorfas en distintas fases evolutivas, pápulas, úlceras con costra central, pústulas en cuero cabelludo, manos, pies, espalda y perineal. Inicialmente se etiquetó de melanosis pustulosa y fue la biopsia de piel a los 15 días de vida la que dió el diagnóstico de histiocitosis X. El estudio de extensión fue negativo. A los 2 meses de vida se objetivó una lesión única a nivel del hueso temporal derecho. Progresivamente la afectación cutánea y ósea desaparecieron, estando el paciente completamente asintomático a los 4 meses de vida.

Las características clínicas de los 4 pacientes quedan reflejadas en las figuras 66-72 y en la tabla 55, complementando el texto anterior.

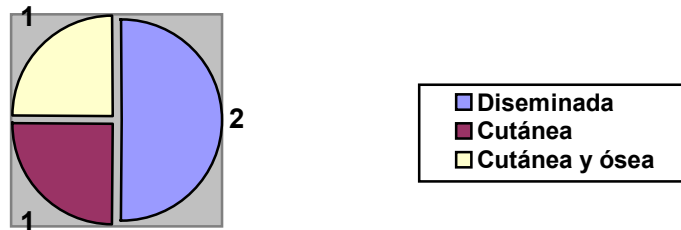


Figura 66. Formas clínicas.

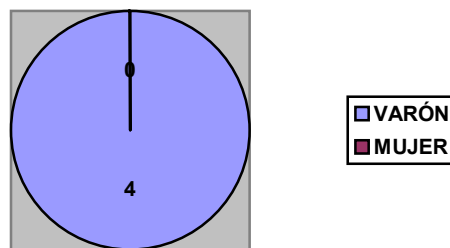


Figura 67. Distribución por sexos. Todos los casos fueron varones.

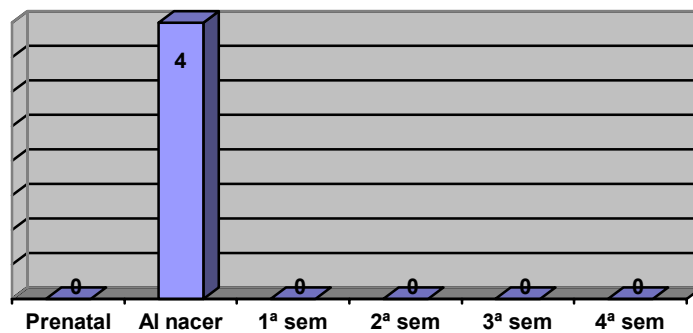
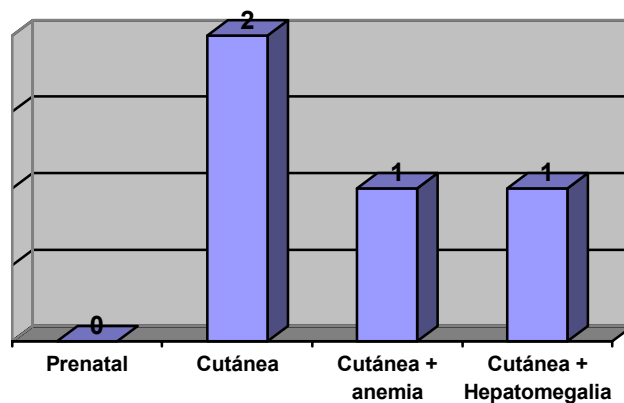
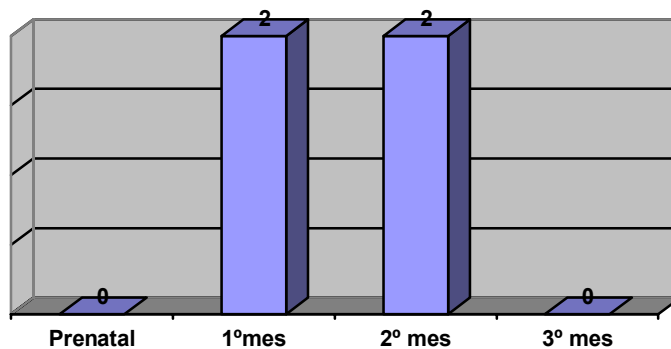


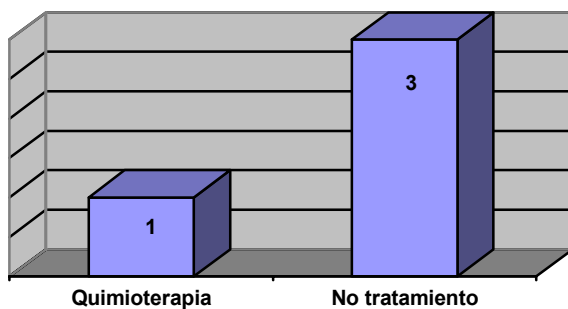
Figura 68. Inicio manifestaciones clínicas. Todos los casos se presentaron al nacimiento.



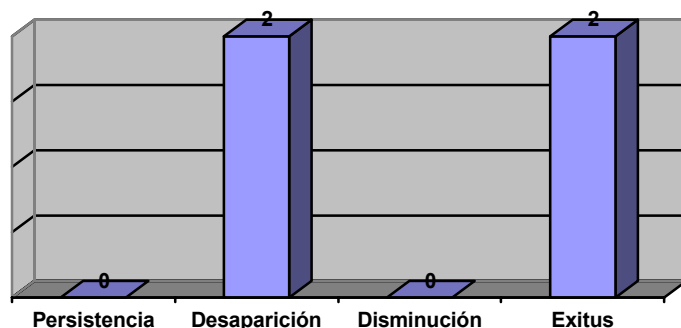
**Figura 69. Sintomatología de debut.** Todos los casos debutaron con lesiones cutáneas, aunque en algunos pacientes asociados a otras manifestaciones clínicas.



**Figura 70. Momento del diagnóstico definitivo.** Aunque el inicio de las manifestaciones clínicas fue al nacimiento (figura 68), el diagnóstico definitivo se demoró incluso dos meses.



**Figura 71. Actitud terapéutica.**



**Figura 72. Estado actual de supervivencia.** La desaparición de las lesiones se realizó espontáneamente sin aplicación de tratamiento (regresión espontánea). Supervivencia media y rango (años): 3.7 (0-9).

**Tabla 55. Características clínicas de los pacientes con histiocitosis X.**

	HX-1	HX-2	HX-3	HX-4
<b>Diagnóstico</b>	Histiocitosis X	Histiocitosis X	Histiocitosis X	Histiocitosis X
<b>Localización</b>	Diseminada (cutánea, médula ósea, ganglios, hígado, pulmones y SNC)	Cutánea	Diseminada (cutánea, médula ósea, ganglios, hígado, pulmones y huesos)	Cutánea y calota
<b>Año diagnóstico</b>	1991	1994	1994	1998
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón	Varón
<b>Inicio sintomatología</b>	1º día	1º día	1º día	1º día
<b>Momento diagnóstico</b>	42 días (punción médula ósea)	15 días (biopsia piel)	2 meses (punción médula ósea)	25 días (biopsia piel)
<b>Presentación</b>	Exantema y hepatomegalia	Exantema	Exantema y anemia	Exantema
<b>Malformaciones</b>	No	No	No	No
<b>Tratamiento</b>	-	-	Quimioterapia (VP-16, prednisona, vinblastina)	-
<b>Estado actual</b>	Exitus (2 meses)	Ausencia de enfermedad a los 9 años	Exitus (4 meses)	Ausencia de enfermedad a los 5 años

## 9.1. 2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Describiremos los posibles factores etiopatogénicos en dos de los pacientes, ya que los otros dos rehusaron participar en el estudio; ambos pacientes presentaban formas diseminadas y fallecieron como ya hemos comentado en la parte clínica.

La edad media de las madres y padres fue de 29 años, no existiendo consanguinidad en ningún caso; todos eran de nacionalidad española y varones. Ninguno asociaba malformaciones congénitas.

### Exposición Preconcepcional

Entorno. Los dos casos pertenecían a la provincia de Valencia y vivían en un área residencial urbana, aunque en proximidad a una fábrica cementera y explotaciones agrícolas (naranja y hortaliza) en un caso, y a fábricas e industrias de refractarios (fabrican ladrillos para chimeneas) y productos químicos (lejía, sosa cáustica) en el otro. No existía proximidad a líneas de alta tensión o centrales eléctricas, aunque sí a una línea férrea en un caso. El grado de electrificación del domicilio era bajo (menos de 15 aparatos eléctricos) en ambos casos, y no acumulaban pesticidas o insecticidas para uso doméstico. En un caso se constató un consumo elevado de aguas con elevado contenido en nitratos por viajes a África los 3 años previos.

Exposición ocupacional. Los oficios o trabajos de los padres son los siguientes: en un caso: madre sus labores y el padre ejercía de platero, preparando anillos para su venta mediante lijado y soldadura, utilizando productos para soldar como disolventes o ácido sulfúrico; y en el otro: madre era pedagoga, aunque con anterioridad trabajaba en una copistería realizando fotocopias, fax, teléfono, y manipulando colas para encuadernar, y el padre trabajaba en la pista del aeropuerto, encargándose de la limpieza de las máquinas del avión y manipulando gasolina, gasoil, keroseno y aguas tóxicas del avión (formaldehído 10%). Con anterioridad trabajaba en una copistería realizando fotocopias, fax, teléfono, y manipulando colas para encuadernar así como encuadernación industrial con gran exposición al polvo del papel.

Drogas. Exposición al tabaco de carácter activo en un padre desde los 13 años (10-15 cigarrillos/día). Además el padre y la madre eran fumadores pasivos en el trabajo y domicilio. Los padres del otro caso eran exfumadores, fumaron desde los 13 y 20 años

respectivamente (15 cigarrillos/día) hasta 8 y 1 año antes de la gestación. No fumadores pasivos. No consumo de alcohol o drogas recreacionales en ninguno de los padres.

Radiaciones ionizantes. Existe una intensa exposición a radiaciones ionizantes en ambos casos, así: exposición materna desde los 20 a los 29 años (mismo año de embarazo) por problemas traumatológicos (más de 20 radiografías) en un caso, y exposición paterna a múltiples rayos-X por patología pulmonar a los 20 años (neumotórax), traumatismo craneoencefálico a los 21 años y dismetría en los miembros inferiores a los 12 años.

No se aplicó tratamiento para esterilidad paterna o materna, ni se utilizaron anticonceptivos hormonales, en ninguno de los dos casos.

#### Exposición Transplacentaria

No se registró patología obstétrica destacable; en ningún caso existía infección documentada ni historia previa de aborto. No anomalías congénitas asociadas.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad en un caso, y sus labores en el otro.

La exposición a radiación no ionizante fue similar al periodo preconcepcional y no existía exposición a radiaciones ionizantes en ninguno de los dos casos.

Exposición a drogas y medicamentos. Una madre era fumadora pasiva y la otra activa durante los dos primeros meses de gestación (1-2 cigarrillos/día). No consumo de alcohol, té o drogas recreacionales en ambos casos. Una madre era consumidora de café durante toda la gestación (2 tazas al día), y se aplicaron tintes capilares en un caso, una vez por trimestre y maquillaje facial diario en ambos casos. Las medicaciones registradas durante el periodo gestacional fueron las siguientes: suplementos vitamínicos y hierro durante toda la gestación en ambos casos, ingesta de bromocriptina hasta 2 semanas antes de la gestación en un caso, y consumo de antiácidos (almagato) con carácter esporádico durante el 3º trimestre y aplicación de permetrina en el 2º trimestre en el pelo por piojos en el otro caso.

En relación a diferentes tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento para la esterilidad) no registramos la utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación ni tratamiento para la esterilidad.

## Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares, pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia. No existe patología tumoral benigna, tiroidea o alérgica conocida en ninguno de los familiares.

## 9.2. DISCUSIÓN

### 9.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos objetivar que la frecuencia de esta patología es escasa, dado que durante el primer periodo, donde se registran 80 tumores neonatales, sólo dos se correspondían con histiocitosis, aumentando discretamente en nuestra serie, con cuatro casos en un periodo de tiempo inferior. No se describen otras características significativas en las publicaciones referenciadas.

Son múltiples las instituciones médicas que recogen pacientes, niños y adultos, afectos con histiocitosis, aunque en la mayoría de ellos los casos neonatales recogidos son escasos o no quedan especificados. Así The French Langerhans' Cell Histiocitosis Study Group (The French Langerhans' Cell Histiocitosis Study Group, 1996) que aglutina 32 instituciones médicas, registró 348 casos en un periodo de 10 años, con una media de edad de 35.5 meses, siendo el 27% pacientes menores de un año, si bien no se especificaron los casos neonatales; en el Instituto Nacional de Pediatría de Mexico City (Rivera-Luna R *et al.*, 1996) recogió 55 casos en menores de 24 meses en un periodo de diez años, siendo sólo dos casos neonatales; y The University of California en San Francisco (Willis B *et al.*, 1996) recogió 71 casos de pacientes hasta 21 años en un periodo amplio (25 años), y aunque incluyó casos neonatales, no son especificados. A continuación, comentaremos resumidamente la experiencia del Children's Memorial Hospital de Chicago (Stein SL *et al.*, 2001) que registró 19 casos neonatales en un periodo de 10 años, y al igual que en los otros trabajos no se hizo referencia a la totalidad de tumoraciones neonatales de su institución.

De los 19 casos, 13 (68%) eran varones, 14 presentaban lesiones cutáneas al nacimiento y en todos los casos el diagnóstico se realizó por biopsia cutánea, excepto en un caso en que se biopsió un nódulo linfático. El 63 % (12 casos) presentaba una enfermedad

diseminada con al menos una afectación orgánica incluyendo hueso, nódulos linfáticos, mastoides, SNC, ojo, tracto gastrointestinal, médula ósea u órganos sólidos. El resto sólo se manifestó con afectación cutánea (7 casos, 37 %). Sólo en 7 casos el diagnóstico se realizó durante el periodo neonatal (rango 2-30 días) con una media global de 4 meses (rango 2 días - 20 meses). La mortalidad de los pacientes con afectación sistémica fue del 16% (dos casos) por sepsis a los 4 meses en un caso, y colapso cardiocirculatorio a los tres años en el otro. De los restantes supervivientes con afectación sistémica, la mitad (5 casos) están en remisión sin tratamiento actualmente, y la otra mitad precisó tratamiento quimioterápico. La mayoría de los pacientes mostró desaparición de las lesiones cutáneas. Todas las formas localizadas cutáneas están en remisión sin aplicación de tratamiento. En la tabla 56 quedan reflejados algunos de los datos de esta institución.

**Tabla 56. Principales instituciones médicas con experiencia en histiocitosis neonatal.**

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children's Memorial Hospital de Chicago</b> <i>(Stein SL et al., 2001)</i>
Total tumores	74	-
Histiocitosis	4	19
Periodo (años)	10	10
% / tumores-año	5.4 / 0.4	- / 1.9
Predominio sexo	Varones (4)	Varones (13)
Diseminadas	2	12
Momento sintomatología	1º día	1º día en 14
Momento diagnóstico	1.5 mes (2 neonatal)	4 meses (7 neonatal)
Forma presentación más frecuente	Cutánea	Cutánea
Tratamiento	No tratamiento (3), Quimioterapia (1)	No tratamiento (7), Quimioterapia (11), Cirugía (1)
Estado actual	Exitus 2 Supervivencia 50%	Exitus 2 Supervivencia 89%

A continuación, compararemos nuestros resultados con los del Children's Memorial Hospital de Chicago. Las histiocitosis constituyen una patología tumoral poco frecuente en nuestra serie constituyendo el 5.4% de los tumores neonatales. Este dato no puede ser comparado con Children's Memorial Hospital de Chicago, pues no hace referencia a otros



tumores del periodo neonatal. En ambas instituciones existe un predominio en varones, el 68% en el hospital norteamericano y la totalidad de nuestros casos. De los 23 casos de histiocitosis entre las dos instituciones, la forma más frecuentes es la diseminada, con 15 casos (65%), siendo el 63% del hospital norteamericano y el 75% (si incluimos el paciente con afectación cutánea y ósea) de nuestra institución.

Si bien en ambas instituciones médicas la mayoría de los pacientes presentaban las manifestaciones cutáneas al nacimiento (73-100%), el diagnóstico se demoró hasta un promedio de cuatro meses en el Children's Memorial Hospital de Chicago y mes y medio en nuestro hospital. Si separamos los pacientes de afectación cutánea exclusiva de los que presentan formas diseminadas, observamos que se ha realizado un diagnóstico más precoz en las localizadas. La vigilancia de las lesiones cutáneas aisladas es la norma en ambas instituciones; así, ninguno de los pacientes recibió tratamiento. No obstante, la totalidad de las formas diseminadas del Children's Memorial Hospital de Chicago y uno de nuestros casos recibieron tratamiento, fundamentalmente quimioterapia con prednisona y vinblastina, empleándose solo el tratamiento quirúrgico en un caso con afectación nodular.

Aunque la supervivencia es del 89% en el Children's Memorial Hospital de Chicago, la supervivencia de nuestra casuística es del 50%. Los dos pacientes con afectación diseminada fallecieron a los 2 y 4 meses de vida, en contraposición a la escasa mortalidad de estas formas en el hospital norteamericano. En los supervivientes de nuestro hospital, que se corresponde con formas cutáneas (una asociaba afectación ósea) se ha producido la regresión espontánea tumoral, datos similares al Children's Memorial Hospital de Chicago en la que los siete casos no diseminadas están libres de enfermedad.

### **9.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Las causas y patogenia de la histiocitosis son escasamente conocidas (Huang F y Arceci R, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Nicholson HS *et al.*, 1998). Se ha descrito una posible base genética (Huang F y Arceci R, 1999; Willman CL *et al.*, 1994), así como diferentes factores ambientales (Bhatia S *et al.*, 1997; Cartensen H y Ornvold K, 1993; Hamre M *et al.*, 1997).

Diferentes líneas de trabajo evidencian un componente genético de la enfermedad (Huang F y Arceci R, 1999). Willman CL y colaboradores establecen la existencia de una clonalidad de los histiocitos en todas las formas de histiocitosis, indicando que esta

enfermedad es probablemente un trastorno clonal con una alta variabilidad en el comportamiento biológico (Willman CL *et al.*, 1994). Se han descrito diferentes alteraciones, como por ejemplo la traslocación t (7;12), pudiendo jugar un papel relevante en su etiopatogenia (Huang F y Arceci R, 1999).

Existen escasos estudios en referencia a factores ambientales. A continuación, comentaremos los tres estudios más relevantes, destacando el de Hamre M y colaboradores (Hamre M *et al.*, 1997) por la exhaustividad en la recogida de los datos epidemiológicos.

En 1993, Cartensen H y Ornvold K realizaron un estudio en histiocitosis diagnosticadas en menores de 15 años, registrando diferentes parámetros epidemiológicos. Tras su análisis no pudieron establecer una hipótesis etiopatogénica y los factores de riesgo incluidos en su trabajo hacían referencia a parámetros relacionados con el periodo gestacional y perinatal, no encontrándose asociaciones etiológicas (Cartensen H y Ornvold K, 1993).

En 1997, Hamre M y colaboradores obtuvieron información de los padres de 177 casos de histiocitosis diagnosticados antes de los 21 años (media de 2 años, e incluyendo casos neonatales). Los grupos controles fueron niños sanos y niños afectados de otras patologías tumorales. El cuestionario recogía información sobre datos demográficos, factores prenatales y perinatales, exposiciones ambientales, historia médica familiar, así como factores postnatales. En referencia a factores demográficos, y a diferencia de la mayoría de las publicaciones, no existía un predominio de la enfermedad en varones. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la edad materna, dimensión de la familia (número de nacidos vivos), educación de los padres, tipo de domicilio, área residencial, exposición a polución del agua o aire y animales domésticos. En referencia a factores prenatales y perinatales no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con el consumo de tabaco, café y alcohol durante la gestación, ni infecciones maternas durante el periodo gestacional, a excepción de las infecciones urinarias, registradas más frecuentemente en el grupo de histiocitosis que en los controles sanos (RR = 2.64, IC 95%, 1.27-5.48, p=0.009) y en controles con otras patologías tumorales (RR = 1.92, IC 95%, 1.09-3.36, p=0.02). El uso de diferentes medicaciones durante la gestación (contraceptivos orales, preparados hormonales, tranquilizantes, analgésicos, antibióticos, vitaminas, test de embarazos, drogas, antieméticos) e historia de infertilidad, fue similar entre los grupos. Tampoco la forma de anestesia ni la exposición a rayos-X fue estadísticamente significativa. En referencia a exposición ambiental/ocupacional materna y paterna (químicos/solventes, pinturas, lacas, radiación, plásticos y resinas, gases, vehículos

motor, productos petróleo, polvos, tintes, metales, insecticidas o herbicidas, granjeros, productos de limpieza) se registró un mayor RR cuando comparamos el grupo de histiocitosis con el de controles sanos, pero no con el grupo de pacientes afectados de otra patología tumoral. En referencia a la historia médica familiar se documenta un mismo porcentaje de cánceres en las familias de los tres grupos, así como una historia familiar similar de afecciones hematológicas, alérgicas, psicológicas, tiroideas y pulmonares. En el estudio multivariante, cuando se comparó con ambos grupos controles, el factor independiente asociado con un mayor riesgo de histiocitosis fue la historia familiar de tumores benignos, con un RR = 1.8 ( $p=0.03$ ), con el grupo de pacientes con otra patología tumoral y RR = 4.4 ( $p<0.001$ ) con respecto al grupo control sano. En resumen, los factores estadísticamente significativos relacionados con un incremento del riesgo de desarrollar histiocitosis fueron: infecciones urinarias durante el embarazo y una historia familiar de tumoraciones benignas (Hamre M *et al.*, 1997). Otros factores ambientales descritos en este estudio hacen referencia a factores postnatales, que como ya comentamos en la introducción no son motivo de estudio en nuestro trabajo.

En 1997, Bhatia S y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico de histiocitosis diagnosticadas en menores de 15 años. Al igual que en el trabajo anterior, los grupos controles incluían niños sanos y niños afectados de otras patologías tumorales. Realizaron un cuestionario que incluía información de características demográficas, factores relacionados con el nacimiento, medicaciones, exposición a radiación (preconcepcional, prenatal y en infancia), enfermedades maternas, drogas durante el embarazo, historia residencial, historia médica familiar, ocupación parental y exposición ocupacional. La media al diagnóstico fue de 1.8 años (0.1-14.6 años), incluyendo casos neonatales. Encontraron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los diferentes factores perinatales, incluyendo infecciones maternas, medicaciones durante ó 3 meses antes de la gestación, tabaquismo de los padres (no relación con exposición al tabaco tanto preconcepcional como gestacional, aunque no se evaluó la exposición pasiva al tabaco), cafeína o alcohol y ningún evento gestacional. Encontraron que una historia de patología tiroidea en la familia, un nivel socioeconómico más alto, y vivir en zonas urbanas, se relacionaban con una mayor frecuencia de histiocitosis que en los controles (Bhatia S *et al.*, 1997).

En los dos casos en los que se realizó la entrevista y en referencia a las diferentes asociaciones etiopatogénicas significativas encontradas en los tres estudios descritos y comentados anteriormente, podemos realizar los siguientes comentarios:

En relación con los factores con mayor evidencia encontrados en los estudios anteriores, no documentamos infecciones urinarias durante el periodo gestacional y no existían antecedentes familiares de patología tumoral benigna ni tiroidea, en ambos casos; sí se situaban en un ambiente urbano, y el nivel socioeconómico y cultural no fue evaluado en nuestra serie.

A continuación, y siguiendo la exposición realizada por Hamre y colaboradores (Hamre M *et al.*,1997) en su trabajo, dividiremos los factores / datos en demográficos, prenatales y perinatales, exposiciones ambientales e historia médica familiar, y expondremos de forma detallada los diferentes factores etiopatogénicos posibles en relación a nuestros pacientes.

*Factores demográficos:* a) Todos los niños eran varones, dato similar a la mayoría de las publicaciones, aunque en contraposición al estudio de Hamre M y colaboradores; b) El nivel socioeconómico y cultural no fue evaluado en nuestra serie; c) Al igual que en el estudio de Bathia S y colaboradores encontramos un predominio urbano en los dos casos, existiendo proximidad a diferentes fábricas en los dos (cementera, de refractarios y productos químicos), y explotaciones agrícolas en uno.

*Factores prenatales o perinatales:* a) Si bien la exposición al tabaco no fue relacionada con la histiocitosis en los trabajos de Hamre M y colaboradores, y de Bhatia S y colaboradores, en nuestros casos acontecía una importante exposición preconcepcional al tabaco. Existía una exposición activa en un padre, pasiva en una madre, y el padre y la madre del otro caso se consideraban exfumadores, por más que esta última durante los dos primeros meses de gestación fumaba activamente (transplacentaria). No existía consumo de alcohol, té o drogas recreacionales, ni preconcepcional ni transplacentaria, en ambos casos, y solo una madre era consumidora de café durante toda la gestación, aunque en escasa magnitud. Todos estos factores no han sido relacionados en los dos trabajos comentados anteriormente. b) No se documentaron infecciones sistémicas o urinarias durante el periodo gestacional, factor último relacionado con la histiocitosis en el trabajo de Hamre M y colaboradores. c) Si bien la exposición a radiaciones ionizantes preconceptionales o transplacentarias no se ha asociado con la histiocitosis como hemos comentado anteriormente, y en referencia a los trabajos de Hamre M y colaboradores y Bhatia S y colaboradores, en nuestros casos existe una intensa exposición a radiaciones ionizantes en ambos, con carácter preconcepcional en una madre por problemas traumatológicos y en un padre por patología pulmonar, traumatológica u ortopédica. No existe documentada exposición transplacentaria en ambos casos. d) Un gran número de medicaciones han sido

estudiadas en relación a la histiocitosis aunque ninguna de ellas se ha relacionado con un mayor riesgo de la misma. En nuestros casos, sí existe documentada la exposición a diferentes medicaciones (bromocriptina, almagato y aplicación de permetrina), pero ninguna ha sido relacionada con la histiocitosis, aunque sí con otras patologías tumorales, como permetrina y leucemia (Borkhardt A *et al.*, 2003).

*Factores de exposición ocupacional de los padres:* diferentes exposiciones ocupacionales, principalmente las paternas, se relacionan con diversas patologías tumorales como ya hemos comentado en apartados precedentes. En el estudio de Hamre M y colaboradores, aunque no en el de Bhatia S y colaboradores, y en referencia a exposición ambiental/ocupacional materna y paterna (químicos/solventes, pinturas, lacas, radiación, plásticos y resinas, gases, vehículos motor, productos petróleo, polvos, tintes, metales, insecticidas o herbicidas, granjeros, productos de limpieza), se registra un mayor RR cuando comparamos el grupo de histiocitosis con el de controles sanos, pero no con el grupo de pacientes afectos de otra patología tumoral. En nuestros pacientes existe una variada gama de profesiones, destacando de forma global la manipulación de diferentes productos químicos (disolventes, colas, gasolina, gasoil, keroseno, circonio, plomo, nitratos, sílice, cuarzo, polipropileno, formaldehído, colas); entre ellos, los solventes, derivados del petróleo y productos de limpieza como el formaldehído, se dan en nuestros pacientes.

*Historia médica familiar:* si bien en el estudio de Hamre M y colaboradores se encontró un mayor riesgo en los casos con antecedentes de patología tumoral benigna, y en el del Bhatia S y colaboradores con antecedentes familiares de patología tiroidea, en ninguno de los dos casos de nuestro hospital se documentó patología tumoral benigna o tiroidea.

De forma esquemática, en la tabla 57 se reflejan los principales factores etiopatogénicos de la histiocitosis, presentes en los casos de nuestro estudio.

**Tabla 57. Principales factores etiopatogénicos de la Histiocitosis, presentes en los casos de nuestro hospital. \* factor con mayor evidencia**

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 2)
<b>FACTORES DEMOGRÁFICOS</b>	
Varones	2
Alto nivel socioeconómico *	No evaluado
Ambiente-entorno urbano *	2
<b>FACTORES PRENATALES O PERINATALES</b>	
Tabaco	2
Alcohol, té, drogas	0
Infecciones urinarias *	0
Radiaciones ionizantes	
Preconcepcionales	2
Transplacentarias	0
<b>FACTORES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL</b>	
químicos/solventes, pinturas, lacas, radiación, plásticos y resinas, gases, vehículos motor, productos petróleo, polvos, tintes, metales, insecticidas o herbicidas, granjeros, productos de limpieza	2
<b>HISTORIA FAMILIAR MÉDICA</b>	
Patología tumoral benigna *	0
Patología tiroidea *	0

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral, podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, en relación a su escasa frecuencia, forma y momento de presentación, retraso en el diagnóstico y actitud terapéutica. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes a la histiocitosis hacen referencia a casos de todos los segmentos etarios pediátricos e incluso adultos, y cuando analizamos estos factores en nuestros pacientes con histiocitosis, observamos que aquellos considerados de mayor evidencia, no están presentes.

## 10. TUMORES ADRENOCORTICALES

### 10.1. RESULTADOS

#### 10.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 10.1.1.1. Introducción

Son excepcionales en la edad pediátrica y en el periodo neonatal. Predominan en mujeres y existen dos tipos histológicos predominantes, adenomas y carcinomas, siendo más frecuentes estos últimos en el periodo neonatal (5.5:1). Un tercer tipo, la citomegalia adrenocortical, constituye una entidad tumoral propia de la glándula suprarrenal.

*Adenoma y carcinoma suprarrenal* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Los hallazgos clínicos característicos son variables, siendo los más frecuentes e importantes la virilización, síndrome de Cushing y masa abdominal, solos o en combinación. En los carcinomas, un 25% de los casos presentan metástasis, en piel e hígado al debut, pudiendo ser la forma de presentación. Los tumores de corteza adrenal tienen en común con el tumor de Wilms y el hepatoblastoma su asociación con hemihipertrofia y síndrome de Beckwith-Wiedemann, sugiriendo una etiología común y un posible origen genético. Se ha relacionado con anomalías del tracto urinario, hamartomas y tumores del SNC, sobre todo con tumores virilizantes. La investigación de un paciente con sospecha de tumor adrenocortical debe incluir estudios de imagen (ecografía y TAC) y hormonales. Aunque el pronóstico es desalentador, en el periodo neonatal es mejor que en adolescentes y adultos (31% frente a 17%). La extensión local abdominal o la presencia de metástasis constituye un factor pronóstico desfavorable, siendo los lugares más frecuentes de metástasis del carcinoma adrenocortical, en orden de frecuencia, los pulmones, hígado, peritoneo, nódulos regionales linfáticos, riñón y cerebro. Es frecuente la recurrencia o muerte secundaria a metástasis generalizadas, pudiendo ocurrir a los 2 años del diagnóstico, aunque se han publicado fallecimientos incluso a los 5 años. Si bien el valor curativo de la resección quirúrgica en ausencia de metástasis está probada, es controvertida la eficacia de la quimioterapia tras la cirugía. Las características histológicas más frecuentes de estos tumores de la corteza adrenal son las siguientes: a) Adenoma corticoadrenal: solitarios y bien encapsulados, al corte tienen un color homogéneo amarillento, los focos de necrosis y hemorragia son raros y su tamaño oscila entre 5 cm o 50 gr. Microscópicamente las células pueden tener un aspecto de la zona fasciculata, la glomerulosa, o más comúnmente una combinación de

ambas. Pueden verse de forma ocasional formas nucleares bizarras, sin embargo las figuras de mitosis están ausentes. b) Carcinoma adrenocortical: la mayoría de los carcinomas pesan más de 100 gr, la superficie de corte muestra un aspecto variegado y una consistencia friable, con frecuentes áreas de hemorragia y necrosis. Pueden tener cápsula pero a menudo está infiltrada por el tumor y la invasión de venas grandes es un hallazgo frecuente con oclusión, trombosis y embolismo. Microscópicamente hay un amplio grado de diferenciación, desde células tumorales que semejan células corticales normales, hasta otras totalmente indiferenciadas. Células gigantes con citoplasma eosinófilo y núcleo hiper cromático bizarro, pueden estar presentes, junto a células multinucleadas. Pueden acompañarse de leucocitos polimorfonucleares. Si presenta un patrón bifásico, se describe como carcinosarcoma.

*Citomegalia adrenocortical* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Término acuñado por Potter EL y Craig JM (Potter EL y Craig JM, 1975) para definir la presencia de grandes y extrañas células eosinófilas con núcleos enormes distribuidos focal o difusamente entre la zona cortical fetal. La frecuencia de esta patología varía según las diferentes instituciones médicas, desde 0.8% publicado por Favara BE y colaboradores (Favara BE *et al.*, 1991), al 6.5% del Chicago Lying-in Hospital (Potter EL y Craig JM, 1975). Existe un incremento en la incidencia en los recién nacidos con eritroblastosis fetal, toxemia materna, gestaciones múltiples, malformaciones congénitas (cardiopatías), hemihipertrofia y síndrome de Beckwith-Wiedemann. La forma de presentación más frecuente es la presencia de una masa suprarrenal, aunque en la mayoría de los casos la apariencia externa de la glándula adrenal es normal, y es objetivada en estudios postmortem. La causa de la citomegalia adrenal es desconocida. Unos consideran que es la manifestación de una hiperactividad adrenal en útero o en el periodo neonatal; otros creen que es el resultado de un proceso reactivo o degenerativo; algunos autores sugieren que las células atípicas representan el precursor del carcinoma adrenal; y otros autores establecen la hipótesis de que la citomegalia representa un carcinoma in situ, que en la mayoría de los casos desaparece al mismo tiempo que involuciona el cortex fetal.

#### **10.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos un carcinoma adrenocortical en 1999 y dos citomegalias adrenocorticales en 1993 y 1994, constituyendo el 1.3% y 2.7% respectivamente de nuestra serie. No se registraron adenomas adrenocorticales.



El paciente afecto del carcinoma adrenal, fue una prematura de 35 semanas de gestación con un peso al nacimiento de 1.760 gr, que presentó al nacer un shock hipovolémico por hemorragia suprarrenal que condicionó una suprarrenalectomía derecha al 2º día de vida; el estudio anatomopatológico informó de posible hiperplasia o tumor suprarrenal. Inició fenotipo de Cushing a los 47 días de vida, observándose una masa suprarrenal derecha en el estudio de imagen, y se practicó exéresis de la tumoración multilobulada en suprarrenal derecha, cuyos hallazgos histológicos eran compatibles con carcinoma suprarrenal. Las determinaciones hormonales eran compatibles con la clínica e histología, mostrando un cortisol elevado y ACTH frenada. A los 10 días de la cirugía, inició recidiva local, y debido al gran deterioro clínico de la paciente que imposibilitó la cirugía, se inició tratamiento con un inhibidor de la esteroidogénesis y efecto adrenomodulador [mitotane (opp-d)]. Con una respuesta inicial satisfactoria se consiguió la normalización hormonal, la disminución del síndrome de Cushing y de la masa suprarrenal. Presentó múltiples procesos intercurrentes infecciosos y respiratorios, produciéndose nueva progresión tumoral con recidiva local y metástasis hepáticas a los 6 meses de vida, falleciendo en el contexto de un fallo mutiorgánico.

Los dos casos de citomegalia adrenocortical se corresponden con dos varones en los que los controles ecográficos prenatales objetivaron una tumoración abdominal situada en un caso en suprarrenal izquierda, y en el otro derecha, aunque en este segundo paciente existía la sospecha diagnóstica inicial intraútero de tumoración renal. Al nacimiento, la exploración física del primero fue normal, detectándose una masa en hipocondrio derecho en el segundo. Ante estos hallazgos se realizó estudio postnatal con ecografía y TAC abdominal, objetivándose tumoraciones de predominio quístico a nivel adrenal. Ante la posibilidad de que se tratase de neuroblastoma se realizó en ambos pacientes determinación de ferritina, enolasa neuronal específica y catecolaminas en orina, siendo normales estas determinaciones. A los 42 y 19 días de vida se realizó la resección completa tumoral mediante suprarrenalectomía, sin presentar complicaciones sobreañadidas en el postoperatorio, y siendo el estudio anatomopatológico el que determinó el diagnóstico definitivo. No se aplicaron otras medidas terapéuticas. A los 10 y 9 años respectivamente están libres de enfermedad con un estudio endocrinológico normal. El segundo paciente presenta una hemihipertrofia corporal derecha.

Las características clínicas de los 3 pacientes quedan reflejadas en las figuras 73-78 y en la tabla 58, complementando el texto anterior.

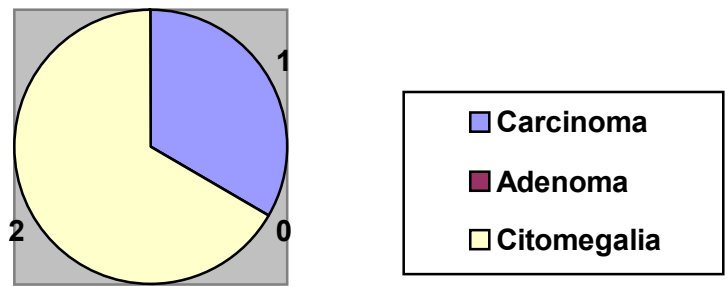


Figura 73. Tipos histológicos.

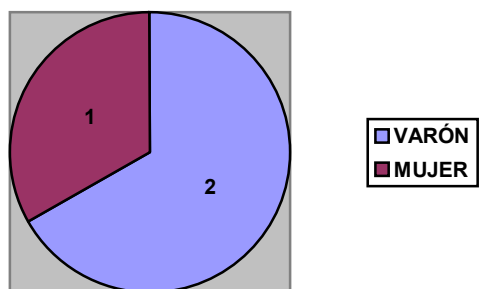


Figura 74. Distribución por sexos

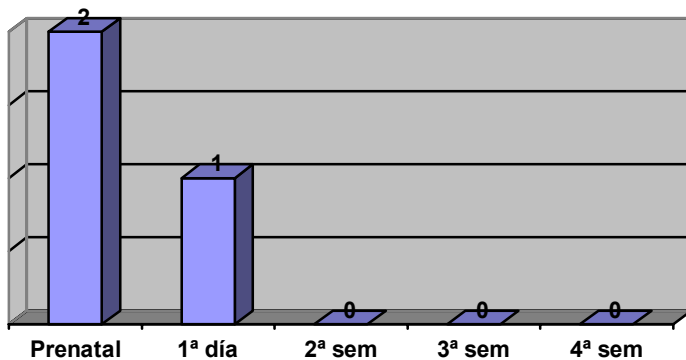
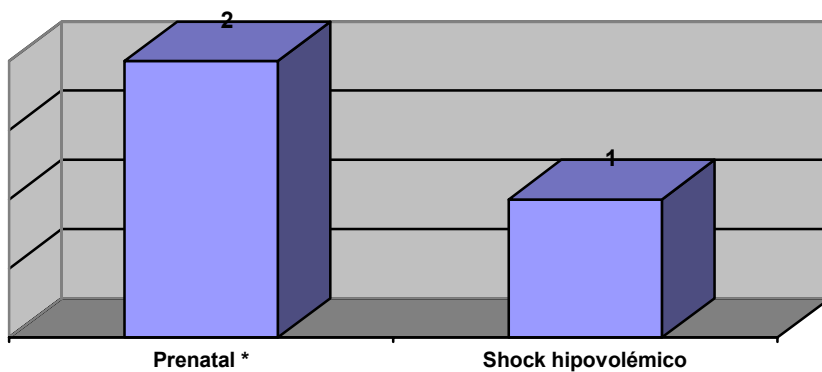
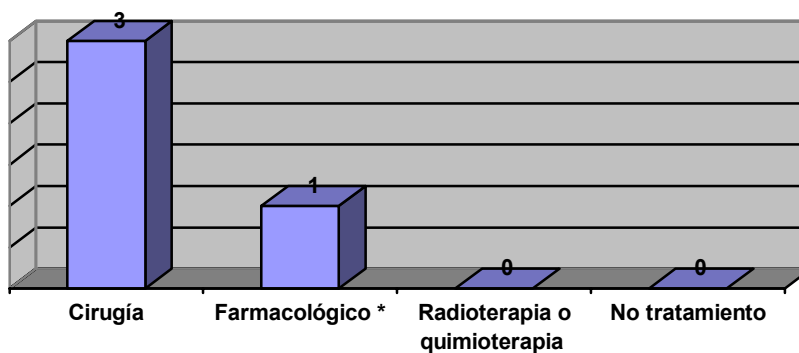


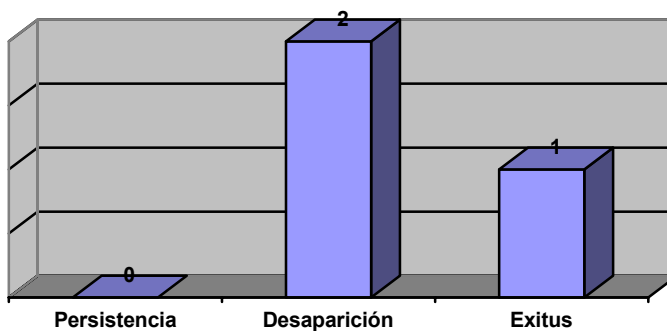
Figura 75. Inicio manifestaciones clínicas. Los dos diagnósticos prenatales se corresponden con las citomegalias adrenocorticales.



**Figura 76. Sintomatología de debut.** \* una de las dos citomegalias adrenocorticales cuyo diagnóstico fue prenatal presentó al nacimiento una masa abdominal



**Figura 77. Medidas terapéuticas.** \* Fue un tratamiento farmacológico con un inhibidor de la esteroidogénesis, aplicado en el carcinoma suprarrenal por la imposibilidad de una nueva resección quirúrgica.



**Figura 78. Estado de supervivencia.** La desaparición fue tras la aplicación del tratamiento quirúrgico.

Tabla 58. Características clínicas de los pacientes con tumores adrenocorticales.

	ADC-1	ADC-2	ADC-3
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Varón
<b>Año</b>	1999	1993	1994
<b>Histología</b>	CARCINOMA ADRENOCORTICAL	CITOMEGALIA ADRENOCORTICAL	CITOMEGALIA ADRENOCORTICAL
<b>Localización</b>	Suprarrenal derecha	Suprarrenal izquierda	Suprarrenal derecha
<b>Inicio manifestaciones clínicas</b>	Al nacer	PRENATAL: 2º trimestre	PRENATAL: 3º trimestre, sospecha de quiste renal
<b>Presentación</b>	Shock hipovolémico al nacimiento y síndrome de Cushing (47 días vida)	Tumoración en ecografías pre y postnatal con exploración física normal	Sensación de masa en hipocondrio derecho que no sobrepasa línea media
<b>Determinaciones analíticas</b>	Cortisol elevado y ACTH suprimida	Ferritina, enolasa y catecolaminas (normales) por sospecha de neuroblastoma	Ferritina, enolasa y catecolaminas (normales) por sospecha de neuroblastoma
<b>Malformaciones</b>	No	No	Hemihipertrofia
<b>Biopsia</b>	No	No	No
<b>Tratamiento</b>	Resección al 2º día y 2 meses = recidiva local = Mitotane = recidiva local y metástasis hepáticas	A los 42 días: Resección completa tras suprarrenalectomía izquierda	A los 19 días: Resección completa tras suprarrenalectomía izquierda
<b>Estado actual</b>	Exitus a los 6 meses de vida en el contexto de progresión tumoral	Normalidad clínica y endocrinológica a los 10 años	Normalidad clínica y endocrinológica a los 9 años

### 10.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Describiremos los posibles factores etiopatogénicos en los tres pacientes. La edad media de las madres y los padres fue de 35 y 33 años, respectivamente, para las citomegalias adrenocorticales, siendo los padres del paciente con el carcinoma jóvenes, con 18 años la madre y 19 el padre. En ningún caso existió consanguinidad, todos los casos eran de nacionalidad española y de los tres casos, el carcinoma se dio en una mujer y las citomegalias en dos varones.

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. Dos casos pertenecían a la provincia de Valencia y uno a la de Albacete. Un caso mostraba un ambiente urbano y los otros dos rural, si bien en estos últimos existía

proximidad a diferentes fábricas/industrias: fábricas de pinturas y manufacturías de hierro en un caso, y fábricas de madera y pinturas en el otro, así como a explotaciones agrícolas en los dos (cereales y naranjas). Se registró proximidad a líneas de alta tensión en un caso, a línea férrea en dos, y en un caso a estación de telecomunicaciones. El grado de electrificación del domicilio osciló entre 10 y 12 aparatos eléctricos. En un caso existía acúmulo de pesticidas e insecticidas para uso doméstico y agrícola.

Exposición ocupacional. Entre los diferentes oficios maternos destacó: en un caso, dependiente de quesos en un restaurante durante los dos años previos a la gestación y con anterioridad trabajó durante escasos meses como recolectora de cebollas, escuela de taller de pinturas y en fábrica de elaboración de cajas de papel y cartón; en un caso administrativa, y en el tercero en un taller textil con máquina de coser eléctrica. Entre la exposición ocupacional paterna destacó: en un caso, carpintería-taller de hierro y aluminio durante cuatro años, utilizando pinturas, disolventes y soldadura, y con anterioridad trabajó de camarero y en la recolección de champiñón; en un caso, almacén de géneros de punto; y en el tercero agricultor.

Drogas. Exposición activa al tabaco en dos padres (10-12 cigarrillos/día) y pasiva en todos ellos. Consumo de alcohol con carácter esporádico de 1-2 vasos de vino y cerveza en dos padres y una madre. No consumo de otras drogas.

Radiaciones ionizantes. Existía exposición intensa en los tres padres: a) realización de radiografías en la mano en número elevado (más de 50 radiografías) por quemadura; b) por diferentes lesiones traumatológicas deportivas (15-20 rayos-X); y c) por ulcus duodenal (25 rayos-X). Escasa exposición preconcepcional en las madres.

#### Exposición Transplacentaria

No se registró patología obstétrica destacable, en ningún caso existía infección documentada ni historia previa de aborto. Un caso se asoció a una malformación congénita (hemihipertrofia congénita).

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad.

La exposición a radiación no ionizante fue similar al periodo preconcepcional y en un caso existió exposición a radiación ionizante durante el primer trimestre de gestación por un problema traumatológico y desconocimiento de su gestación.

Exposición a drogas y medicamentos. No exposición activa al tabaco en ningún caso aunque pasiva en las tres; consumo de alcohol en dos casos con carácter esporádico y de café en los tres casos (1-2 tazas/día); no consumo de té. Aplicación de tintes capilares y maquillaje facial diario en dos casos. Entre las medicaciones destacó: complejos vitamínicos en todas y antipirético (paracetamol) con carácter esporádico en un caso.

En relación a diferentes tratamientos hormonales no registramos la utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación (en un caso fueron retirados dos meses antes) ni utilización de un tratamiento para la esterilidad materna o paterna.

### Antecedentes Familiares

Se han recogido diferentes tipos de patología tumoral en diferentes familiares pero sin destacar un incremento tumoral en ninguna familia.

## **10.2. DISCUSIÓN**

### **10.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

En el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos observar que durante los 21 años de su registro, no se diagnosticó ninguna tumoración adrenocortical.

No existe en nuestro conocimiento casuísticas amplias que registren casos neonatales, publicándose casos clínicos aislados. Los diferentes trabajos abarcan toda la edad pediátrica con casos en menores de doce meses, pero sin registrar casos neonatales, o casos cuya sintomatología comience en dicho periodo. Así, en el Departments of Pediatric Surgery and Pediatrics of the University of Bologna (Federici S *et al.*, 1994) registraron en un periodo de 13 años, doce tumores adrenocorticales con un rango de edad entre seis meses y trece años, siendo cuatro casos en menores de 12 meses, dos adenomas y dos carcinomas. El Manchester Children's Tumour Registry (Driver CP *et al.*, 1998) registró en

un periodo de 41 años, 18 tumores adrenocorticales, 14 carcinomas y 4 adenomas; el rango de edad al diagnóstico osciló entre 8 meses y 15 años. L'hôpital Saint-Vicent-de-Paul y L'Institut Gustave-Roussy (Teinture C *et al.*, 1996) registraron en un periodo de 20 años, 54 tumores adrenocorticales; el rango de edad osciló entre 5 meses y 16 años, con 13 casos en menores de 2 años. Dado las escasas publicaciones, la comparación con nuestros casos es imposible, más cuando el número de casos de nuestra casuística es escaso, con tres pacientes, de los que dos se corresponden con una citomegalia adrenocortical, tumoración no registrada por los autores, y un único caso de carcinoma adrenocortical. No obstante, exponemos en la tabla siguiente las características de los casos de las tres instituciones médicas antes referenciadas pero sin realizar una comparación posterior con nuestra casuística.

**Tabla 59. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores adrenocorticales.**

	<b>Departments of Pediatric Surgery and Pediatrics of the University of Bologna</b> <i>(Federici S et al., 1994)</i>	<b>Manchester Children´s Tumour Registry</b> <i>(Driver CP et al., 1998)</i>	<b>L'hôpital Saint-Vicent- de-Paul y L'institut Gustave-Roussy</b> <i>(Teinture C et al., 1996)</i>
Total tumores	12	18	54
Años registrados	23	41	20
Edad presentación media (rango)	5 años (6 meses-13 años)	5 años (8 meses-15 años)	4 años (5 meses-16 años)
Forma presentación			
Virilización	9	11	41
Sdr. Cushing	4	8	8
Masa abdominal	5	-	31
Ginecomastia/pubertad	-	-	3
Predominio sexo	Mujeres	Mujeres	-
Malformaciones	Beckwith-Wiedemann (1), Hemihipertrofia (1)	-	-
Histología			
Carcinoma	4	14	-
Adenoma	5	4	-
Otros	3	0	-
Tratamiento	Cirugía (12), Radioterapia (0), Quimioterapia (2)	Cirugía (17), Radioterapia (12), Quimioterapia (6)	Cirugía (45), Radioterapia (0), Quimioterapia (24)
Estado actual	Exitus 1 Supervivencia 91%	Exitus 12 Supervivencia 33%	Exitus 27 Supervivencia 49%

### 10.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

En el capítulo XI del United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999) se registran carcinomas y otras neoplasias epiteliales, y son divididas en seis grupos, uno de ellos correspondiente a los carcinomas adrenocorticales, incluyendo lógicamente los neonatales. Se comentan los diferentes factores etiopatogénicos más destacables pero haciendo referencia sólo al carcinoma tiroideo y al melanoma, sin mencionar al carcinoma adrenocortical, quizás por su excepcionalidad en la edad pediátrica y más aún en el periodo neonatal.

Las publicaciones pediátricas son escasas y no se mencionan con exactitud los posibles factores etiopatogénicos. Los tumores de corteza adrenal tienen en común con el tumor de Wilms y el hepatoblastoma su asociación con hemihipertrofia y síndrome de Beckwith-Wiedemann, sugiriendo una etiología común y un posible origen genético (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Así mismo, se ha relacionado con anomalías del tracto urinario, hamartomas y tumores del SNC, sobre todo con tumores virilizantes. En 1994 Wagner J y colaboradores (Wagner J *et al.*, 1994) encontraron una alta frecuencia de mutaciones del gen supresor tumoral p53 en la línea germinal. Comentaremos dos estudios en adultos y los resultados de un trabajo sobre tumores neonatales.

Existen diferentes estudios referentes al carcinoma adrenocortical de aparición en el adulto, y se describen diferentes factores ambientales relacionados con los mismos, de carácter postconcepcional, entre los que destacan los siguientes: a) un estudio de casos-controles objetivó un incremento en el riesgo en fumadores varones de más de 25 cigarrillos/día (OR = 2.0, IC 95% 1.0-4.4), pero no en mujeres, y con el consumo de anticonceptivos hormonales (OR = 1.8, IC 95% 1.0-3.2), especialmente antes de los 25 años (OR = 2.5, IC 95% 1.2-5.5); la asociación con el consumo de alcohol, dieta o peso y talla no fue bien definida (Hsing AW *et al.*, 1996); y b) un estudio que registró 27 pacientes fallecidos por carcinoma suprarrenal encontró un riesgo incrementado en relación al consumo de tabaco respecto a los no fumadores, cinco veces superior (RR = 5.1, IC 95% 1.1-22.4), siendo incluso mayor cuando el consumo era superior a 20 cigarrillos/día ( $p < 0.01$ ). No existía un incremento del riesgo con el uso de otras formas de tabaco (Chow WH *et al.*, 1996).

Satgé D y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998) publicaron en 1998 una revisión de los artículos científicos que relacionan la utilización de diferentes fármacos durante la gestación



y el desarrollo de tumores durante el periodo neonatal, del que hemos hecho referencia en los distintos grupos tumorales. En este estudio se registró un carcinoma neonatal adrenal que recibió anticonceptivos hormonales durante los cuatro primeros meses de gestación.

Con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura y en referencia al carcinoma adrenocortical podemos realizar los siguientes comentarios:

La paciente no presentó ninguna asociación con anomalías o síndromes congénitos. No se aplicó tratamiento hormonal para la esterilidad ni se utilizaron anticonceptivos orales durante la gestación, ni ninguna otra medicación durante la gestación salvo complejo vitamínico. No existe un hábito tabáquico en los padres del paciente, aunque sí exposición pasiva en el trabajo, incluyendo los primeros seis meses del periodo gestacional.

Aunque no se han referido como factores etiopatogénicos asociados al carcinoma adrenocortical realizaremos unos breves comentarios sobre la exposición a radiaciones ionizantes del padre, exposición ocupacional y entorno medioambiental: a) existe una intensa exposición preconcepcional paterna a radiación ionizante mediante la realización de radiografías en la mano en número elevado (>50 radiografías). La radiación ionizante a nivel de exposición preconcepcional no ha sido relacionada directamente con la aparición de carcinomas adrenocorticales en su descendencia, aunque sí con otras patologías tumorales como ya hemos comentado durante este trabajo pero con escasa evidencia (página 19). En este caso no existe exposición transplacentaria; b) el trabajo de la madre (dependiente de quesos) no figura como factor de riesgo de ninguna estirpe tumoral, aunque la exposición paterna a metales (hierro, aluminio), pinturas y disolventes sí constituye una causa potencial de riesgo para el desarrollo tumoral, sobre todo de tumores del SNC y leucemias (página 24); y c) entorno ambiental: rural, rodeado de explotaciones agrícolas y cercano a fábricas donde se manipula hierro y pinturas. No se describen fuentes de exposición a radiaciones electromagnéticas de intensidad, siendo el grado de electrificación del domicilio bajo. No acumulan pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola.

En referencia a las dos citomegalias adrenocorticales, de las que no existen publicaciones en referencia a posibles factores de riesgo, podemos realizar algunos comentarios, siguiendo el esquema aplicado para el carcinoma suprarrenal: a) uno de los dos pacientes asociaba una anomalía congénita, hemihipertrofia corporal, que como se ha comentado con anterioridad, está relacionada con este tumor, el tumor de Wilms y el hepatoblastoma, sugiriendo una etiología común, y un posible origen genético (Isaacs H Jr,

1997; Isaacs H Jr, 2002); b) no se aplicó tratamiento hormonal de esterilidad ni se utilizaron anticonceptivos orales durante la gestación, aunque en uno de ellos se habían retirado en un plazo mínimo de dos meses; c) no utilización de ninguna medicación durante la gestación salvo complejo vitamínico y en un caso paracetamol durante tres días por episodio de infección respiratoria superior; d) había un consumo tabáquico activo en los padres de ambos pacientes (15 cigarrillos/día), así como exposición pasiva en ambas madres, incluyendo el periodo gestacional; e) existía una intensa exposición preconcepcional paterna a radiación ionizante en ambos padres por diferentes lesiones traumatológicas deportivas (15-20 rayos-x) en uno y por ulcus duodenal en otro (25 rayos-X), y con escasa exposición preconcepcional en ambas madres; en una madre hubo una exposición durante el primer trimestre de gestación por un problema traumatológico y desconocimiento de su gestación, si bien en los estudios que relacionan la exposición transplacentaria y el desarrollo de tumores en la descendencia no lo hacen específicamente con los tumores adrenocorticales; y f) en una familia no se identificaron factores de riesgo en relación a su ocupación laboral (padre trabaja en almacén de ropa y madre es administrativa); sin embargo, en el otro paciente había una exposición paterna a pesticidas e insecticidas por su oficio de agricultor; y a radiaciones electromagnéticas en la madre por su trabajo en un taller textil con máquina de coser; todas ellas se relacionan con la aparición de tumores del SNC y leucemias en su descendencia.

De forma esquemática, en la tabla 60 se reflejan los principales factores etiopatogénicos de los tumores adrenocorticales, presentes en los casos de nuestro estudio.

**Tabla 60. Principales factores etiopatogénicos de los Tumores Adrenocorticales, presentes en los casos de nuestro hospital.** \* hemihipertrofia en un citomegalia adrenocortical; \*\* exposición pasiva; \*\*\* un caso exposición paterna a pinturas y solventes, un caso exposición paterna a pesticidas y el tercer caso exposición materna a radiaciones no ionizantes (taller textil)

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 3)
Anomalías congénitas (hemihipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, tracto urinario)	1*
Tabaco (activo o pasivo)	
preconcepcional	3
transplacentario	3**
Anticonceptivos hormonales	0
Radiaciones ionizantes	
preconcepcional	3
transplacentario	1
Exposición ocupacional de riesgo	3***

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral, podemos concluir que se trata de una patología infrecuente, cuyas publicaciones hacen referencia a casos únicos y es difícil establecer comparaciones, aunque las *características clínicas* son similares a las publicadas en textos de referencia. Con respecto a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos referentes a los tumores adrenocorticales son inexistentes, y hacen referencia a la época adulta principalmente y relacionados con exposición postnatal. Cuando analizamos estos factores en nuestros pacientes encontramos algunos fuertemente relacionados como el tabaco, y otros que, si bien están asociados con otras variedades tumorales, se dan en nuestros casos, como la intensa exposición preconcepcional a radiaciones ionizantes y la exposición ocupacional de riesgo.



## **11. RETINOBLASTOMA**

### **11.1. RESULTADOS**

#### **11.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS**

##### **11.1.1.1. Introducción**

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente del recién nacido, presentando las restantes variedades tumorales (meduloepitelioma, astrocitoma de retina y xantogranuloma juvenil) una escasísima incidencia. En algunas series constituye entre el 2.5 - 8 % de los tumores diagnosticados durante el periodo neonatal (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002), aunque en una publicación reciente, ya comentada en otros apartados, no se reflejan datos de incidencia, mortalidad o porcentaje de distribución dada su escasa frecuencia a nivel neonatal (Vasilatou-Kosmidis H, 2003).

Como sucede con otros tumores neonatales, es posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio ecográfico. No obstante, la forma típica de presentación consiste en la detección de un reflejo pupilar blanco (leucocoria), siendo otras formas de presentación menos habituales el estrabismo, anisocoria, heterocromía, cataratas y nistagmus. Si se diagnostica en estadios evolutivos avanzados puede objetivarse una proptosis, perforación del globo ocular o ceguera. Si existe historia familiar de retinoblastoma, el diagnóstico es precoz, mediante el estudio oftalmológico programado desde el nacimiento. Se diagnostica mediante el estudio de fondo de ojo (funduscopia), y se complementa mediante ecografía ocular, TAC y RNM craneal-orbitaria, siendo la presencia de una o más masas en retina con calcificaciones un signo radiológico patognomónico. La realización de una punción lumbar y de médula ósea pueden ser necesarias en algunas ocasiones para completar el estudio de extensión. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con hipopion, hifema, enfermedad de Coat, persistencia del vitreo primario, toxoplasmosis u otras uveitis graves, o astrocitomas de retina (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

Existen dos variedades, la esporádica o no hereditaria y la familiar o hereditaria. Ambas formas difieren en sus características clínico-evolutivas, pero su fenotipo y la respuesta al tratamiento son idénticas. La variedad esporádica o no hereditaria comprende el 60% de los retinoblastomas, se diagnostica a una edad media de 2 años, presentándose normalmente como tumores unilaterales y unifocales, y sin antecedentes familiares específicos. La

variedad familiar o hereditaria corresponde al 40 % de los retinoblastomas, se diagnostica a una edad media de 15 meses, y constituye la forma de presentación neonatal más frecuente, siendo a menudo bilaterales y multicéntricos con un promedio de 3 a 5 tumores por paciente (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d). En el apartado destinado a los factores etiopatogénicos se desarrollan detenidamente ambas variedades.

El retinoblastoma está compuesto por densas masas de células pequeñas redondas, con núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. Es frecuente la disposición en trabéculas y en nidos, y alrededor de las paredes de los vasos y en áreas necróticas se ven a menudo depósitos hematoxilínófilos. Se puede acompañar de rosetas de Flexner-Wintersteiner, indicador de diferenciación hacia estructuras retinarias.

Existen diferentes modalidades de tratamiento, dependiendo de su afectación unifocal o multifocal, unilateral o bilateral, extensión tumoral y presencia o no de metástasis al momento del diagnóstico. Generalmente, el tratamiento inicial es la enucleación, pudiéndose administrar también radioterapia, fotocoagulación, crioterapia o quimioterapia, si existen metástasis. Cuando el tumor es unilateral existe una gran probabilidad de curación con la enucleación como único tratamiento. No obstante, si es muy pequeño, se puede intentar preservar el globo ocular con otra modalidad de tratamiento conservador. En los últimos años en retinoblastomas voluminosos, limitados a la retina pero sin afectación de papila ni cabeza del nervio óptico, se administra quimioterapia sistémica con la intención de reducir el tumor para posteriormente administrar tratamiento conservador, y evitar la enucleación, conservando una visión aceptable (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

El pronóstico, supervivencia ocular y del paciente, dependen de la extensión al diagnóstico. Sin tratamiento la mortalidad es del 100%, y si se aplican los tratamientos anteriormente comentados, se obtienen supervivencias superiores a un 90%. Una historia familiar de retinoblastoma permite el diagnóstico precoz, y debe realizarse un estudio oftalmológico a todo descendiente de padres con retinoblastoma.

En los retinoblastomas, al igual que en los neuroblastomas y otras variedades tumorales, se han descrito casos de "regresión espontánea", aunque autores como Garner sugieren que estas regresiones representan una variedad benigna conocida como retinocitoma (retinoma) (Garner A, 1989). Por dicho motivo, deben realizarse exámenes oftalmológicos a los padres y hermanos de todo paciente diagnosticado de retinoblastoma, como ya hemos comentado con anterioridad.

### 11.1.1.2. Casuística

En nuestro estudio registramos un retinoblastoma en 1990, en un varón de raza blanca, constituyendo el 1.3% del total de tumores de nuestra casuística. Era hijo de unos padres afectados de patología oftalmológica: padre con retinitis pigmentaria y madre diagnosticada a los 14 meses de vida de retinoblastoma bilateral, realizándose enucleación del ojo derecho y radioterapia y quimioterapia del ojo izquierdo.

De localización bilateral, estadio IA en ojo derecho (pequeño retinoblastoma en área nasal periférica) y estadio IB en ojo izquierdo (retinoblastoma paramacular y otro yuxtapapilar). La forma de presentación consistió en la existencia de un estrabismo convergente del ojo derecho desde la 1ª semana de vida, de forma ocasional, acompañado de dificultad al girar la cabeza hacia el lado derecho, aunque no fue diagnosticado hasta el mes y medio de vida. No se realizó un diagnóstico prenatal.

Tras el diagnóstico y estudio de extensión (funduscopia, ecografía ocular y TAC craneal-orbitario), se realiza crioterapia en el retinoblastoma del ojo derecho, y radioterapia externa del ojo izquierdo, con evolución satisfactoria.

A los 4 años de vida desarrolló una tumoración en la región temporal izquierda de 2,5 x 2,5 x 1 cm de tamaño. Se diagnosticó de Rabdomiosarcoma variedad alveolar estadio I, aplicándose tratamiento quirúrgico con resección completa del tumor y administrándose ciclos de quimioterapia con actinomicina D, VP-16 y vincristina, cada 3-4 semanas, 6 ciclos. A los 6 meses de evolución presentó una recidiva ganglionar locorregional, realizándose vaciado radical cervical izquierdo, y nuevo tratamiento quimioterápico con VP-16 aunque sin obtener un resultado adecuado, y produciéndose la progresión tumoral. Además del tratamiento sintomático general se administró radioterapia local paliativa en la región témporo-cervical izquierda, con posterior exitus a los seis años de vida.

Las características clínicas quedan reflejadas en la tabla 61, complementando el texto anterior.

**Tabla 61. Características clínicas del paciente con retinoblastoma.**

	<b>RB-1</b>
<b>Diagnóstico</b>	RETINOBLASTOMA
<b>Localización</b>	BILATERAL
<b>Extensión</b>	Estadio IA OD y IB OI
<b>Año diagnóstico</b>	1990
<b>Sexo</b>	Varón
<b>Momento diagnóstico</b>	1 mes y medio
<b>Presentación</b>	Estrabismo convergente OD desde 1ª semana
<b>Malformaciones</b>	No
<b>Antecedentes familiares</b>	Madre con RB bilateral y padre con retinitis pigmentaria
<b>Tratamiento</b>	Crioterapia OD y Radioterapia externa OI
<b>2º tumores</b>	Rabdomiosarcoma alveolar que precisó extirpación completa y quimioterapia (actinomicina D, VP-16 y vincristina). Por extensión ganglionar, cirugía radical cervical izquierda + quimioterapia (VP-16) + radioterapia
<b>Estado actual</b>	Exitus en 1996

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; RB: retinoblastoma

### 11.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

El estudio de los factores etiopatogénicos mediante la entrevista personal con los padres y los datos de la historia clínica gestacional, y del paciente, reveló los siguientes datos de interés.

La edad de la madre y padre fue de 31 y 32 años respectivamente. Ambos afectos de patología oftalmológica: padre con retinitis pigmentaria y madre diagnosticada a los 14 meses de vida de retinoblastoma bilateral. No existía consanguinidad, siendo ambos de nacionalidad española.

#### Exposición Preconcepcional

Entorno. Pertenecía a la provincia de Valencia, en un ambiente rural, aunque en proximidad a diferentes almacenes textiles y de carpintería, así como a explotaciones agrícolas (hortalizas y naranjas). No proximidad a líneas de alta tensión o línea férrea, y con un grado de electrificación domiciliar moderado (10 aparatos eléctricos). No acumulaban pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola.



Exposición ocupacional. Ambos vendedores de cupones de la O.N.C.E desde siempre. Nunca otros trabajos.

Drogas. Exposición activa al tabaco en madre y padre (20-40 cigarrillos/día), y pasiva en ambos. Consumo de alcohol con carácter diario de vino, cerveza y brandy (2 vasos de cada uno al día), y no consumo de otras drogas.

Radiaciones ionizantes. Existía exposición intensa en la madre por su patología de base. Además recibió quimioterapia y radioterapia.

No registramos la aplicación de tratamiento para la esterilidad paterna o materna.

#### Exposición Transplacentaria

No se registró patología obstétrica destacable: así, no prematuridad, ni historia previa de aborto, aunque presentó una infección urinaria en el 1<sup>er</sup> trimestre. No anomalías congénitas.

El trabajo materno-gestacional fue el mismo que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad. La exposición a radiación no ionizante fue similar al periodo preconcepcional, no existiendo exposición a radiaciones ionizantes.

Exposición a drogas y medicamentos. Exposición activa (5 cigarrillos/día), y pasiva al tabaco. No consumo de alcohol, aunque sí de café con carácter diario (3 tazas/día). No utilización de tintes capilares ni maquillaje facial diario, y entre las medicaciones destacó la no administración de complejos vitamínicos, utilización de un antibiótico que no supo precisar para la infección urinaria del primer trimestre, antieméticos (doxilamina) con carácter diario y durante toda la gestación.

En relación a diferentes tratamientos hormonales (anticonceptivos, tratamiento esterilidad) registramos la utilización de un antiabortivo que no supo precisar (cree que progesterona). No utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación (fueron suspendidos dos meses antes), ni aplicación de tratamiento para la esterilidad.

#### Antecedentes Familiares

Excepto las patologías parentales ya descritas, los restantes datos familiares tumorales son anodinos.

## 11.2. DISCUSIÓN

### 11.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos realizar unos breves comentarios: a) el porcentaje de distribución de ambos periodos es diferente, siendo los 5° en frecuencia, con el mismo número de casos que las leucemias (5 casos) y suponiendo el 6.3% de todos los tumores neonatales durante el primer periodo, en contraposición al único caso registrado en nuestra serie; b) existe un predominio de las formas familiares, dado que cuatro de los cinco casos del primer periodo y el de nuestra serie tenían antecedentes familiares de retinoblastoma; y c) posiblemente, por el diagnóstico precoz en las formas familiares, la mortalidad es baja, aunque sólo un paciente correspondiente a nuestra serie falleció, por progresión de un segundo tumor.

A continuación, comentaremos resumidamente la experiencia de las instituciones médicas con mayor casuística publicada en tumores neonatales, que incluyen retinoblastomas, y que ya hemos comentado para otros grupos tumorales:

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores diagnosticados en los tres primeros meses de vida, de los que 14 (8.2%) fueron retinoblastomas. Once bilaterales y tres unilaterales, y una historia familiar se dió en cinco de los bilaterales y en dos de los unilaterales. Predominio en mujeres, y uno asoció una anomalía esquelética. Se realizó enucleación de un ojo en los casos bilaterales seguido de irradiación del otro ojo, y de ellos dos requirieron enucleación posterior. La quimioterapia fue administrada en dos pacientes, uno como tratamiento inicial y otro cuando presentó recidiva local. El tratamiento de los casos unilaterales consistió únicamente en la realización de la enucleación en dos pacientes y sólo la irradiación en el restante. Entre los once bilaterales, seis fallecieron, tres desarrollaron retinoblastoma trilateral (tumor región pineal) varios años después del diagnóstico inicial y dos desarrollaron segundos tumores, diagnosticándose un osteosarcoma de órbita, y un sarcoma de maxilar a los 7 y 21 años respectivamente del diagnóstico inicial.

El retinoblastoma fue el segundo tumor maligno más frecuente, diagnosticado en el periodo neonatal, 17 de 102 casos (17%), tras el neuroblastoma, en el Hospital for Sick

Children en Toronto (Campbell AN *et al.*, 1987). Representaba el 11.5% de todos los retinoblastomas de la institución, siendo trece bilaterales y cuatro unilaterales. La manifestación inicial fue en trece pacientes leucocoria, estrabismo o heterocromía de iris, siendo en los restantes diagnosticados en el estudio familiar. Los pacientes fueron tratados con enucleación o irradiación, o con ambas modalidades. El 76.5% (13 pacientes) son supervivientes (media de 6 años, rango 2-35 años) sin evidencia de segundos tumores.

El St. Jude Children's Research Hospital (Crom DB *et al.*, 1989) registró 34 tumores malignos diagnosticados en el periodo neonatal, de los que tres (8.9%) fueron retinoblastomas. Representaba el 2.3% de todos los retinoblastomas de la institución (132 casos). En todos los casos se aplicó tratamiento con radioterapia y crioterapia, y en un caso quimioterapia. Todos los pacientes sobrevivieron.

El trabajo realizado en el Royal for Sick Children de Glasgow (Davis CF *et al.*, 1988) registró 51 tumores diagnosticados en el periodo neonatal, de los que tres (5.9%) fueron retinoblastomas. Dos tenían historia familiar y eran bilaterales, y todos los casos sobrevivieron con enucleación, irradiación y fotocoagulación.

En la tabla 62, que figura en la página siguiente, quedan reflejados algunos de los datos de estas instituciones médicas con amplia experiencia en retinoblastomas, y aunque las instituciones muestran diferencias ostensibles en la selección de casos, como ya hemos comentado con anterioridad (el Children's Hospital de Birmingham incluye casos hasta los tres meses y el resto exclusivamente neonatales; el Royal for Sick Children de Glasgow y el Children's Hospital de Birmingham incluyen tumoraciones benignas y malignas aunque la primera excluye a las leucemias y tumores del SNC, en cambio las otras dos instituciones solo incluyen las malignas), podemos realizar los siguientes comentarios:

Los retinoblastomas constituyen un tumor de baja frecuencia en nuestra serie suponiendo el 1.3% de los tumores neonatales, en contraposición a las otras instituciones, que oscila entre el 5.9% del Royal for Sick Children de Glasgow al 17% del Hospital for Sick Children en Toronto, siendo en este último hospital los segundos en frecuencia tras los neuroblastomas.

**Tabla 62. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores renales neonatales.**

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children's Hospital Birmingham</b> <i>(Parkes SE et al., 1994)</i>	<b>Hospital for Sick Children's de Toronto</b> <i>(Campbell AN et al., 1987)</i>	<b>St. Jude Children's Research Hospital</b> <i>(Crom DB et al., 1989)</i>	<b>Royal for Sick Children de Glasgow</b> <i>(Davis CF et al., 1988)</i>
Total tumores	74	170	102	34	51
Retinoblastoma	1	14	17	3	3
Periodo (años)	10	29	60	26	31
% / tumores-año	1.3 / 0.1	8.2 / 0.5	17 / 0.3	8.9 / 0.1	5.9 / 0.1
Predominio sexo	Varón	Mujer	-	-	-
Prenatal	0	-	-	-	-
Malformaciones	0	1	-	-	-
Bilateral	1	11	13	-	2
Forma presentación	Estrabismo	-	Leucocoria y estrabismo	Leucocoria	-
Antecedentes familiares	1	7	4	-	2
Tratamiento	Cirugía (0), Quimioterapia (0), Radioterapia (1), Crioterapia (1)	Cirugía (13), Quimioterapia (2), Radioterapia (12), Crioterapia (0)	Cirugía o/y Radioterapia todos ellos (no se especifica)	Cirugía (0), Quimioterapia (1), Radioterapia (3), Crioterapia (3)	Cirugía (3), Quimioterapia (1), Radioterapia (3), Crioterapia (3)
2º tumores	Rabdomiosarcoma temporal izquierdo en un caso	Osteosarcoma de órbita en un caso y sarcoma maxilar en otro	Ninguno	-	-
Estado actual	Exitus 1 Supervivencia 0%	Exitus 6 (bilaterales) Supervivencia 57%	Exitus 4 Supervivencia 76.5%	Exitus 0 Supervivencia 100%	Exitus 0 Supervivencia 100%

El diagnóstico prenatal no es comentado por ninguna de las instituciones, por lo tanto, asumimos que ninguno de los casos fue diagnosticado durante el periodo intrauterino. De los 38 retinoblastomas diagnosticados en las diferentes instituciones, incluida la nuestra, existía un predominio de las formas bilaterales, en 27 casos (71%), y en el 37% (14 casos) existían antecedentes familiares de retinoblastoma.

La forma más frecuente de presentación en aquellas instituciones que la refieren es la leucocoria y el estrabismo en la mayoría de los casos. Las diferentes formas de tratamiento se aplican de forma aislada o combinada en las diferentes instituciones, siendo la enucleación y la radioterapia las más utilizadas.

Aunque la supervivencia es del 100% en el Royal for Sick Children de Glasgow y el St. Jude Children's Research Hospital, en las que se recogen tres retinoblastomas en cada institución, la supervivencia disminuye en aquellas instituciones con mayor casuística publicada, con una supervivencia del 76.5% en el Hospital for Sick Children en Toronto y del 57% en el Children's Hospital de Birmingham. La totalidad de los casos fallecidos se corresponden con formas bilaterales, incluida la de nuestra serie. Nuestro paciente desarrolló un 2º tumor y en el Children's Hospital de Birmingham se registran dos casos más, suponiendo el 14% del total de su casuística. Por el contrario, de los 17 casos registrados en el Hospital for Sick Children de Toronto, ninguno de ellos desarrolló este evento, con un periodo de seguimiento, en algunos casos, de hasta 35 años (media 6 años, rango 2-35 años).

### **11.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

Los conocimientos actuales con respecto a la etiopatogenia del retinoblastoma hacen referencia a la existencia de dos variedades, la esporádica o no hereditaria y la familiar o hereditaria. No obstante, no hay que olvidar que el cáncer es el resultado final de la interacción de los factores genéticos y ambientales (Knudson AG, 1996). Ambas formas difieren en sus características clínico-evolutivas, pero su fenotipo y la respuesta al tratamiento son idénticos (Ries LAG *et al.*, 1999; Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002; Anderson LM *et al.*, 2000; Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

Las formas hereditarias están bien establecidas, siendo escasos los estudios sobre el papel de los factores no genéticos (ambientales) en el desarrollo del retinoblastoma. Basándose en los datos estadísticos de la aparición de estos tumores, Alfred G. Knudson formuló en 1971 la hipótesis de la doble mutación (Knudson AG Jr, 1971). En la forma hereditaria, una mutación es heredada en las células germinales y la segunda ocurre en las células somáticas; en cambio, en la forma esporádica, ambas mutaciones se desarrollan en las células somáticas. Esta hipótesis explica perfectamente todos los casos de retinoblastoma, incluyendo los casos posibles de pacientes genéticamente anormales que

no presentan el tumor (que constituyen el 10% de los casos, designados como penetraciones incompletas del gen) y que pueden transmitir el gen mutado a sus descendientes. En 1976 se identificó el gen del retinoblastoma, denominado RB 1, localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (q 14.3) en estrecha relación anatómica con el gen de la esterasa D eritrocitaria, siendo clonado y secuenciado diez años después. Su producto proteico codificado regula el ciclo celular y los procesos de transcripción de señales nucleares y citoplasmáticas (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

La variedad esporádica o no hereditaria comprende el 60% de los retinoblastomas, se diagnostica a una edad media de 2 años, presentándose normalmente como tumores unilaterales y unifocales, sin antecedentes familiares específicos. Se originan tras dos mutaciones somáticas durante el desarrollo de los retinoblastos y ni sus futuros hermanos ni descendientes tendrán un mayor riesgo de neoplasias (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

La variedad familiar o hereditaria corresponde al 40 % de los retinoblastomas, se diagnostica a una edad media de 15 meses y constituye la forma de presentación neonatal más frecuente, siendo a menudo bilaterales y multicéntricos con un promedio de 3 a 5 tumores por paciente. Aproximadamente, 3/4 partes de los retinoblastomas de esta variedad no presentan alteraciones familiares, indicando que la mayoría de las mutaciones se desarrollan en las células germinales que forman el embrión del paciente. La presencia de una mutación en las células germinales, que tras completar las fases de la embriogénesis está presente en todas las células somáticas, condiciona el mayor riesgo de segundas neoplasias (osteosarcomas, sarcoma de partes blandas, tumores del SNC, melanomas, carcinomas de cavidades nasales, neoplasias de mama y linfomas no-Hodgkin) en los supervivientes, y la aparición de un retinoblastoma en sus descendientes (Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d). En la Tabla 63 se resumen las dos variedades de retinoblastoma.

**Tabla 63. Variedades genéticas de retinoblastoma** (Tomado de Ferrís i Tortajada J *et al.*, 1999d).

<i>Variedad</i>	<i>Tipo mutación</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Tipo de enfermedad</i>	<i>Riesgo hermanos</i>	<i>Riesgo descendientes</i>
<b>Hereditaria o familiar</b>	Trasmitida vía células germinales	10 %	Bilateral, multifocal, unilateral	45 %	45 %
	Adquirida "de novo" en células germinales	30 %	Bilateral, multifocal, unilateral	< 1 %	45 %
<b>Esporádica o no hereditaria</b>	Sólo en células somáticas	60 %	Unilateral	< 1 %	< 1%

En la tabla que a continuación se expone, se recogen los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo del retinoblastoma, recogidos en el United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999).

**Tabla 64. Factores etiopatogénicos del retinoblastoma, recogidos por el USA SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS	Referencias
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>		
Historia familiar de retinoblastoma bilateral	Cada niño tiene un 50% de riesgo de heredar el gen RB. Si el gen es heredado, el riesgo de retinoblastoma es del 90%. Una pequeña proporción de pacientes con retinoblastomas unilaterales también pueden tener el gen y pueden transmitirlo a sus hijos	Knudson AG Jr, 1971; Li F, 1996
Síndrome 13q delección	El reconocimiento de este síndrome permite la identificación del gen RB	Li F, 1996; Bunin GR, 1989a
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>		
Ocupación paterna	Un único estudio recoge la asociación entre retinoblastoma y diferentes oficios paternos (militar, soldador, metalúrgico, maquinista)	Bunin GR <i>et al.</i> , 1990a

A continuación, y debido a su importancia, comentamos diferentes publicaciones, algunas recogidas por USA SEER Program 1975-1995 y otras realizadas por otros autores.

A partir de un estudio de casos-contróles realizado por el Children's Cancer Study Group en el que se recogían 201 casos de retinoblastomas, de los que 19 fueron familiares (excluidos), 67 esporádicos hereditarios y 115 no hereditarios, recogieron mediante la realización de una encuesta, diferentes factores ambientales con el objetivo de establecer una asociación entre ellos y el desarrollo de retinoblastomas. A continuación reflejamos dos de los trabajos publicados: a) En 1989 investigaron la hipótesis de que la exposición postconcepcional afecta al riesgo de la variedad no hereditaria, y que la exposición preconcepcional afecta a la variedad hereditaria (Bunin GR *et al.*, 1989b). Para el grupo no hereditario, la exposición gestacional a rayos-X (OR 2.3, p=0.08), medicación antiemética (OR 2.8, p=0.02) y bajo nivel educacional materno (OR 5.5, p=0.03) se asociaron con un incremento del riesgo; en cambio, polivitamínicos durante la gestación y el uso de espermicidas, se asociaron con una disminución del riesgo. Para el grupo esporádico

hereditario, se observó una asociación negativa con el consumo de polivitamínicos durante la gestación y no se encontró una asociación positiva con la exposición preconcepcional a rayos-X (materna, OR 2.0,  $p=0.30$ ; paterna, OR 1.8,  $p=0.42$ ); y b) En 1990, describieron el papel de la exposición ocupacional de los padres en la etiología del retinoblastoma adquirido "de novo" hereditario y del no hereditario (Bunnin GR *et al.*, 1990a). La ocupación militar (OR 2.8, IC 95% 1.1-8.8,  $p=0.04$ ) y en la industria del metal (OR  $\infty$ , IC 95% 1.4- $\infty$ ,  $p=0.02$ ) se asociaron con un riesgo incrementado de retinoblastoma esporádico hereditario. Para los retinoblastomas no hereditarios se observó una asociación significativa con las profesiones de soldador y maquinista (OR 4.0, IC 95% 1.1-22.1,  $p=0.04$ ). También se estudió a los abuelos maternos, y se encontró una asociación entre agricultores y retinoblastoma no hereditario (OR 10.0, IC 95% 1.4-433,  $p=0.02$ ).

En la rigurosa revisión de tumores neonatales de Satgé D y colaboradores, se evalúa la exposición gestacional / transplacentaria a diferentes fármacos o medicaciones consumidas durante el embarazo, no registrando específicamente ningún fármaco asociado al retinoblastoma (Satgé D *et al.*, 1998).

El retinoblastoma de nuestra serie era hijo de unos padres afectos de patología oftalmológica: padre con retinitis pigmentaria y madre diagnosticada a los 14 meses de vida de retinoblastoma bilateral. En este caso, es evidente que se trata de un retinoblastoma hereditario, siendo por lo tanto los factores genéticos los responsables fundamentalmente de su desarrollo, aunque sin olvidar a los factores ambientales. Describiremos los diferentes factores ambientales registrados en nuestro paciente y referenciándolos a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura.

Existe una intensa exposición preconcepcional materna a radiaciones ionizantes, así como a agentes quimioterápicos y radioterapia por su patología de base, que no sabe precisar (diagnosticada a los 14 meses de vida de retinoblastoma bilateral realizándose enucleación ojo derecho y radioterapia y quimioterapia del ojo izquierdo), aunque no se produjo exposición gestacional a radiaciones ionizantes.

Se consumieron diferentes medicaciones durante la gestación, destacando el uso diario, y durante toda la gestación de medicación antiemética (doxilamina), fármaco relacionado con el retinoblastoma, como ya hemos comentado (Bunnin GR *et al.*, 1989b). No hubo consumo de complejos polivitamínicos, y fue tratada con antibióticos en una ocasión por una



infección urinaria en el 1<sup>er</sup> trimestre; así mismo refirió consumo de una medicación para que “no abortara” (progesterona ?).

Referente a la exposición ocupacional materna o paterna no se dan ninguna de las profesiones descritas asociadas a un incremento de riesgo de desarrollar retinoblastoma, puesto que ambos padres eran vendedores de cupones de la O.N.C.E, y nunca habían trabajado en otros oficios.

Si bien no se han referido como factores etiopatogénicos asociados al retinoblastoma realizaremos unos breves comentarios sobre la exposición al tabaco y al alcohol, dada la intensa exposición: a) Tabaco: existe una intensa exposición preconcepcional materna y paterna (fumadores de 20-40 c/d desde los 13 y 16 años de edad) y transplacentaria (fumadora de 5 c/d, durante toda la gestación). Aunque ambas formas de exposición al tabaco no han sido relacionadas con la aparición de retinoblastoma, sí se ha relacionado con un incremento en el riesgo de tumores en general (página 22). La explicación biológica a nivel de exposición transplacentaria, radica en que la mayoría de las sustancias químicas cancerígenas contenidas en el humo tabáquico atraviesan fácilmente la barrera placentaria y se depositan en los tejidos fetales, donde alcanzan mayores concentraciones que en los tejidos maternos, siendo especialmente destacado el papel del 4-aminobifenilo, potente cancerígeno humano del tabaco (CaEPA,1997); y b) Alcohol: de la misma forma podemos objetivar un moderado consumo paterno preconcepcional de alcohol (consumo diario de vino, cerveza y coñac, 2 vasos de cada uno al día, todos los días de la semana), factor ambiental no relacionado con el retinoblastoma, pero descrito en relación con otras variedades tumorales como ya hemos comentado en los apartados correspondientes (página 23).

De forma esquemática, en la tabla 65 que figura en la página siguiente, se reflejan los principales factores etiopatogénicos de los retinoblastomas, presentes en nuestro paciente.

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, en relación a la mayor frecuencia de las formas bilaterales, y formas de presentación, aunque en nuestra serie la frecuencia de esta tumoración es escasa, a diferencia de algunos estudios, y no es posible comparar la mortalidad puesto que tan solo registramos un único caso. En relación a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos sobre el retinoblastoma hacen referencia mayoritariamente a los factores genéticos, y en menor

## Resultados y discusión. Retinoblastoma

---

proporción a los ambientales. Cuando analizamos estos factores en nuestro paciente, objetivamos una clara relación genética, así como la existencia de diferentes factores ambientales, unos relacionados directamente con el retinoblastoma y otros con otras variedades tumorales.

**Tabla 65. Principales factores etiopatogénicos del Retinoblastoma, presentes en el caso de nuestro hospital.**

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (n = 1)</b>
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Historia familiar de retinoblastoma bilateral	Sí
Síndrome 13q delección	No analizado
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Ocupación paterna (militar, soldador, metalúrgico, maquinista)	No
Exposición gestacional a radiaciones ionizantes	No
Antiemético gestacional	Sí
Nivel educacional materno	No evaluado

## 12. TUMORES HEPÁTICOS (HEPATOBLASTOMA)

### 12.1. RESULTADOS

#### 12.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

##### 12.1.1.1. Introducción

Los tumores hepáticos constituyen el 5% de los tumores diagnosticados en el periodo neonatal. En la tabla siguiente están descritos los diversos tipos de tumores hepáticos que se presentan durante la época neonatal, clasificados según el orden de frecuencia. El más habitual es el hemangioma, seguido por el hamartoma mesenquimal y el hepatoblastoma (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Al igual que para el retinoblastoma, en la publicación de Vasilatou-Kosmidis H (Vasilatou-Kosmidis H, 2003), que evalúa el cáncer neonatal, sin incluir las tumoraciones de histología benigna, no figuran datos de incidencia, mortalidad o porcentaje de distribución de los tumores hepáticos, debido a su escasa frecuencia a nivel neonatal.

**Tabla 66. Tumores hepáticos neonatales.**

---

1. Hemangioma
  - capilar ("hemangioendotelioma")
  - cavernoso
2. Hamartoma mesenquimal
3. Hepatoblastoma
  - epitelial
  - epitelial y mesenquimal
  - anaplásico
4. Adenoma
5. Carcinoma hepatocelular
6. Tumor de células germinales
  - teratoma
  - Yolk sac tumor
7. Tumor rabdoide
8. Sarcoma
  - rabdomiosarcoma
  - sarcoma indiferenciado
9. Metástasis
  - neuroblastoma
  - leucemia
  - tumores renales

---

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

Como sucede con otros tumores neonatales, es posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio ecográfico. No obstante, la forma típica de presentación consiste en la detección de una masa abdominal. El hemangioma es el tumor hepático más frecuente y ya ha sido comentado en el apartado de tumores vasculares. A continuación describiremos las principales características de las restantes variedades tumorales predominantes:

*Hamartoma mesenquimal* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Constituye la 2ª lesión tumoral más frecuente del periodo neonatal, por más que para algunos autores no es considerada una verdadera tumoración. Si bien puede aparecer en otros periodos de la edad pediátrica, es más frecuente que lo haga en la neonatal, siendo la forma clínica más típica de presentación la masa abdominal o la hepatomegalia, aunque puede diagnosticarse prenatalmente. Otras formas de presentación menos frecuentes son la aparición de ictericia por obstrucción de la vía biliar, insuficiencia cardíaca o distrés respiratorio por una intensa ascitis por rotura del hamartoma. Suele localizarse en el lóbulo hepático derecho, bien delimitado, de aspecto multilobular o quístico, siendo el tejido hepático adyacente de aspecto normal. Puede ser pediculado y torsionarse, con un tamaño variable (100 a 1.000 grs), siendo el principal componente tisular el tejido conectivo maduro bien vascularizado, entremezclado con ductos biliares ramificados y elongados, que recuerdan los fibroadenomas de mama. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, por otra parte curativa. No se han documentado en la bibliografía casos de malignización ni recidiva.

*Hepatoblastoma* (Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002). Si bien constituye la tumoración maligna hepática más frecuente del periodo neonatal, tan sólo supone el 10% de los hepatoblastomas diagnosticados en la época pediátrica. La forma más frecuente de presentación es la masa abdominal de localización alta, aunque puede diagnosticarse prenatalmente, o por otras formas de presentación menos frecuentes, como el distrés respiratorio, síntomas digestivos por compresión tumoral, precocidad sexual, hídrops no inmune, hemoperitoneo por ruptura, ictericia y anemia. Al contrario que el hamartoma mesenquimal, se asocia con frecuencia a anomalías y síndromes malformativos, entre los que destacan la hemihipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann y poliposis adenomatosa intestinal. La mayoría de los pacientes tienen elevada la alfafetoproteína plasmática, constituyendo un marcador tumoral para su diagnóstico y control evolutivo; se ha relacionado la existencia de cifras elevadas de colesterol plasmático con un peor pronóstico. Desde el punto de vista anatomopatológico, suele ser un tumor bien delimitado, de 10-20 cm de diámetro con pseudocápsula fibrosa; la mayoría están compuestos exclusivamente por elementos inmaduros hepatocitarios, y pueden ser puros o epiteliales y

mixtos. Algunos de los primeros, conocidos como fetales, consisten en hepatocitos dispuestos en láminas irregulares de dos células, que semejan el hígado fetal; otros, designados como embrionarios, tienen un aspecto más inmaduro y un patrón de crecimiento que es predominantemente sólido, pero que puede exhibir trabéculas, rosetas y formaciones papilares. Algunos tumores están constituidos por células pequeñas anaplásicas. El número de mitosis varía, pero en general, es más alto en las formas embrionarias. Se ven con frecuencia focos de hamatopoyesis extramedular, asociados a la forma fetal, y también pueden aparecer células gigantes multinucleadas asociadas con la producción de hormonas, y se han descrito formas macrotrabeculares semejantes a hepatocarcinomas. Las formas mixtas presentan un componente epitelial y otro estromal que puede ser indiferenciado o mostrar hueso o cartílago, de manera que semejan teratomas o tumores de Wilms. Pueden metastatizar a las siguientes localizaciones por orden de frecuencia: pulmón, abdomen, cerebro y ganglios linfáticos, pudiendo estar presentes en el momento del diagnóstico, o en el curso evolutivo de la enfermedad. El pronóstico es desfavorable, describiéndose supervivencias del 14%, y obteniéndose los mejores resultados en los tumores pequeños, que se resecan en su totalidad antes de que produzcan metástasis. La supervivencia depende principalmente de tres factores: completa resección del tumor, ausencia de metástasis y ausencia de histología desfavorable (embrionario o anaplásico, dos subtipos del epitelial). El tratamiento consiste en la resección de la masa tumoral, aunque la quimioterapia es utilizada en la mayoría de los casos, reservando la radioterapia para casos seleccionados.

#### **12.1.1.2. Casuística**

En nuestro estudio registramos cinco tumores hepáticos, constituyendo el 6.8% del total de nuestra casuística. La mayor parte fueron angiomas (cuatro casos) y han sido comentados anteriormente, y solo un caso, registrado en 1998 fue hepatoblastoma (1.3%), no documentándose ningún caso de hamartoma mesenquimal.

La forma de presentación fue la aparición de una distensión abdominal al nacimiento, con circulación colateral y hepatomegalia de 7 cms. El estudio ecográfico prenatal fue referido como normal. Ante los hallazgos clínicos, y los estudios de imagen (ecografía y TAC), que mostraron una lesión a nivel del segmento posterior del lóbulo derecho, heterogénea, de predominio hipoecoico, mal delimitada, de 5 x 4 x 4 cm, y mostrando vascularización aumentada, se diagnosticó de Hemangioendotelioma, completándose el estudio de extensión y no objetivándose afectación en órganos extrahepáticos.

Ante el incremento tumoral se inició tratamiento con prednisona e interferón, sin mejoría, presentando progresivamente insuficiencia cardiaca y pulmonar secundarias al crecimiento tumoral, y realizándose hepatectomía a los seis meses de vida. La paciente falleció en el acto quirúrgico. El informe anatomopatológico informó de hepatoblastoma epitelial y embrionario. Las determinaciones de alfafetoproteína eran elevadas desde el nacimiento, mostrando una hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia desde los primeros días de vida. Las características clínicas quedan reflejadas en la tabla 67, complementando el texto anterior.

**Tabla 67. Características clínicas del paciente con hepatoblastoma.**

	<b>HB-1</b>
<b>Diagnóstico</b>	Hepatoblastoma (postmortem)
<b>Localización</b>	Lóbulo derecho
<b>Año diagnóstico</b>	1998
<b>Sexo</b>	Mujer
<b>Momento diagnóstico</b>	1º día
<b>Presentación</b>	Hepatomegalia y distensión abdominal
<b>Malformaciones</b>	No
<b>Alfafetoproteína</b>	Elevada
<b>Colesterol</b>	Elevado
<b>Tratamiento</b>	Se trató con corticoides e interferón ante sospecha diagnóstica de hemangioma. Hepatectomía a los 6 meses.
<b>Estado actual</b>	EXITUS en el acto quirúrgico

### 12.1.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Describiremos los posibles factores etiopatogénicos en el paciente con hepatoblastoma, dado que los posibles factores de los hemangiomas ya han sido comentados con anterioridad.

La edad de la madre y del padre fue de 32 y 34 años, respectivamente, sin consanguinidad, y de nacionalidad española. Era una paciente mujer y no se asociaba a ningún síndrome o malformación congénita.

### Exposición Preconcepcional

Entorno. Perteneía a la provincia de Alicante, en un ambiente urbano en proximidad a fábricas de calzado, aunque sin proximidad a explotaciones agrícolas, líneas de alta tensión o línea férrea, y con un grado de electrificación del domicilio bajo (8 aparatos eléctricos). No acumulaban pesticidas o insecticidas para uso doméstico o agrícola.

Exposición ocupacional. La madre era aparadora (daba forma al zapato), trabajaba en su domicilio con máquina de coser industrial sobre material de calzado en el que se han aplicado diferentes pinturas y colorantes, y el padre realizaba múltiples oficios: vigilante jurado desde hace siete años en una fábrica de zapatos, donde almacenan goma, caucho, disolventes, lacas y pinturas de zapatos, colorantes y poliuretano; trabajaba esporádicamente en el campo en las temporadas de cosechas sin manipular productos nocivos; fue conductor de tractor durante un año antes de este último trabajo, y cortaba árboles con motosierra una semana al año. Además trabajó previamente de encofrador durante 2 años (esqueletos de los edificios).

Drogas. Exposición activa al tabaco en el padre (20 cigarrillos/día) y pasiva en la madre, consumo de alcohol con carácter esporádico de 1-2 vasos de vino y cerveza en ambos, dos días por semana, y no consumo de otras drogas.

Radiaciones ionizantes. Existió exposición con carácter anual los ocho años previos en el padre por patología cardíaca (insuficiencia mitral).

No aplicación de tratamiento para la esterilidad paterna o materna.

### Exposición Transplacentaria

No se registró patología obstétrica destacable, no prematuridad y con un peso al nacimiento de 3.000 grs. No infección documentada ni historia previa de aborto, y como ya hemos comentado no se asoció a anomalías congénitas.

El trabajo materno-gestacional, y la exposición a radiación no ionizante fueron los mismos que durante la etapa preconcepcional y referido con anterioridad, no existiendo exposición a radiaciones ionizantes en ningún mes de la gestación.

Exposición a drogas y medicamentos. Exposición pasiva al tabaco, consumo de alcohol ya referido en la etapa preconcepcional, café (1-2 tazas/día), aplicación de tintes capilares con carácter trimestral, y utilización de maquillaje facial diario. Entre las medicaciones destacó: complejo vitamínico y hierro durante toda la gestación, analgésico (paracetamol) con carácter esporádico durante toda la gestación y en número de tres comprimidos al mes.

No registramos utilización de anticonceptivos hormonales durante la gestación, ni aplicación de tratamiento para la esterilidad.

#### Antecedentes Familiares

Destaca el fallecimiento de la abuela materna a los 75 años por hepatocarcinoma.

## 12.2. DISCUSIÓN

### 12.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo de nuestro hospital entre 1971-1992 (Martínez-Climent *et al.*, 1994; Martínez-Climent *et al.*, 1995), cuyos datos ya han sido expuestos en el apartado 2 de generalidades (página 55), podemos observar que durante este periodo, y si excluimos los dos casos de hemangiomas hepáticos, no se registra ningún tumor hepático. Así, en los 28 años de la serie anterior y la nuestra actual (1971-1999), sólo se ha diagnosticado un hepatoblastoma. A continuación comentaremos la experiencia en dos instituciones médicas, y los resultados obtenidos por el Estudio Cooperativo alemán para los tumores hepáticos.

El Children's Hospital de Birmingham (Parkes SE *et al.*, 1994) registró 170 tumores diagnosticados en los tres primeros meses de vida, de los que ocho (5%) fueron tumores hepáticos. Cinco fueron histológicamente benignos (tres hemangiomas, uno hamartoma mesenquimal y uno angioendotelioma) y los tres malignos correspondían a dos hepatoblastomas y un tumor rabdoide. Los tres últimos fallecieron. Cuatro pacientes recibieron tratamiento quirúrgico falleciendo dos en el acto quirúrgico.

El Royal for Sick Children de Glasgow (Davis CF *et al.*, 1988) registró 51 tumores diagnosticados en el periodo neonatal, de los que tres (5.9%) fueron tumores hepáticos.



Todos los casos correspondían a tumoraciones de estirpe benigna, registrándose dos hemangiomas y un hamartoma mesenquimal. El tratamiento fue quirúrgico en los tres casos, falleciendo los dos primeros en el acto quirúrgico.

Aunque el Estudio Cooperativo alemán para los tumores hepáticos (von Schweinitz D *et al.*, 1995) registró 26 tumores hepáticos en menores de tres meses, la mayoría de ellos se diagnosticaron durante el periodo neonatal, incluyendo a 17 hemangioendoteliomas, siete hepatoblastomas, un hamartoma mesenquimal y un neuroblastoma IVs. En los hepatoblastomas, la manifestación inicial fue la distensión abdominal y vómitos en cuatro casos, tres presentaron anemia, y sólo en un caso se documentaron niveles elevados de alfa-fetoproteína. Dos afectaron al lóbulo derecho y cinco los dos lóbulos hepáticos. Dos pacientes presentaron metástasis pulmonares. En todos los casos se realizó una laparotomía, reseándose tres y biopsiándose los restantes, de los que dos recibieron quimioterapia y resección posterior. En los cinco casos reseados, se realizó trisegmentectomía en uno y en los restantes lobectomía. Tres resecciones fueron completas y dos residuales. Los siete hepatoblastomas recibieron quimioterapia. De los siete casos, cuatro presentaron un pronóstico favorable, falleciendo el resto. Cabe destacar que un paciente fue diagnosticado de angioma hepático inicialmente. Un caso fue un hamartoma mesenquimal cuya evolución fue favorable tras la lobectomía, no presentando complicaciones evolutivas.

En la tabla 68 que figura en la página siguiente, quedan reflejados algunos de los datos de estas instituciones médicas con amplia experiencia en tumores hepáticos neonatales.

Aunque las instituciones médicas son heterogéneas en relación a la forma de selección de casos, dado que el Children's Hospital de Birmingham y el estudio cooperativo alemán registran los tumores hasta los tres meses de edad, y el Royal for Sick Children de Glasgow y nuestra casuística exclusivamente los tumores del periodo neonatal, podemos realizar los siguientes comentarios:

Los tumores hepáticos suponen entre el 4.7% del Children's Hospital de Birmingham y el 6.8% de los tumores neonatales de nuestra serie. Si excluimos los tumores vasculares (hemangiomas), que son los más frecuentes en las diferentes instituciones médicas reflejadas en la tabla, suponen en promedio el 2% de los tumores del periodo neonatal. Con respecto al total de tumores hepáticos, el porcentaje de casos no vasculares oscila entre el 20% de nuestra casuística y el 50% del Children's Hospital de Birmingham, situándose

## Resultados y discusión. Tumores hepáticos (Hepatoblastoma)

cifras intermedias del 30% en el Royal for Sick Children de Glasgow y en el estudio colaborativo alemán.

**Tabla 68. Principales instituciones médicas con experiencia en tumores hepáticos neonatales.**

Salvo el valor global de casos, los datos de la tabla son referentes a los tumores hepáticos excepto los hemangiomas que ya han sido comentados con anterioridad.

	<b>Hospital Infantil La Fe de Valencia</b>	<b>Children's Hospital Birmingham <i>(Parkes SE et al., 1994)</i></b>	<b>Royal for Sick Children de Glasgow <i>(Davis CF et al., 1988)</i></b>	<b>German Pediatric Liver Tumor Study HB-89 <i>(von Schwinitz et al., 1995)</i></b>
Total tumores	74	170	51	-
Total Hepáticos	5	8	3	26
Tumores hepáticos (excepto Hemangiomas) (%)	1 (20%)	4 (50%)	1(33%)	8 (31%)
Periodo (años)	10	29	31	-
% / tumores-año	1.4 / 0.1	2.6 / 0.1	2 / 0.03	-
Prenatal	0	-	-	-
Manifestación inicial	Distensión abdominal por hepatomegalia	-	-	Distensión abdominal por hepatomegalia
Malformaciones	0	1	-	-
Alfafetoproteína elevada	1	-	-	1 (hepatoblastoma)
Histología				
Hepatoblastoma	1	2	0	7
Hamartoma	0	1	1	1
Otros	0	1	0	0
Tratamiento	No tratamiento específico, si resección, prednisona e interferon por diagnóstico inicial de hemangioma	No tratamiento (1), Cirugía (3)	No tratamiento (0), Cirugía (1)	No tratamiento (0), Cirugía (1), Cirugía + Quimioterapia (7)
Estado actual	Exitus 1 Supervivencia 0%	Exitus 3 Supervivencia 25% (hamartoma)	Exitus 0 Supervivencia 100% (hamartoma)	Exitus 3 Supervivencia 62% (hamartoma + 4 hepatoblastoma)

El diagnóstico prenatal no se realizó en nuestro caso, y no se especifica en los restantes. Nuestro paciente presentaba unos niveles elevados de alfafetoproteína y tan sólo uno de los

siete hepatoblastomas del estudio colaborativo alemán. Al igual que en éste, la forma más frecuente de presentación fue la distensión abdominal secundaria a la hepatomegalia o masa tumoral.

De los 14 tumores hepáticos no vasculares diagnosticados en las diferentes instituciones médicas y en nuestro hospital, la variedad tumoral más frecuente es el hepatoblastoma con 10 casos (72%), seguido del hamartoma con tres casos (21%), y sólo un caso registrado en el Children's Hospital de Birmingham no se correspondía con estas variedades tumorales (tumor rabdoide). Esta distribución se da tanto en el Children's Hospital de Birmingham como en el estudio colaborativo alemán, puesto que tan sólo un caso fue registrado en el Royal for Sick Children de Glasgow correspondiente a un hamartoma y un caso en nuestro hospital (hepatoblastoma), a pesar de los 31 y 10 años de estudio respectivamente.

La modalidad de tratamiento más utilizada en las diferentes instituciones es la cirugía, empleada en doce de los casos (86%) y asociada a quimioterapia en los siete casos del estudio colaborativo alemán. Así, los hamartomas (tres casos) recibieron exclusivamente tratamiento quirúrgico y de los diez hepatoblastomas, 9 cirugía y de ellos en siete tratamiento quimioterápico adyuvante. Nuestro paciente no fue tratado como hepatoblastoma, dado que el diagnóstico clínico era de un hemangioma hepático.

Aunque la supervivencia es del 100% en los tres hamartomas mesenquimales registrados en las diferentes instituciones, seis de los diez hepatoblastomas (60%) han fallecido. El hepatoblastoma recogido en nuestra casuística, al igual que los dos casos del Children's Hospital de Birmingham fallecieron, en contraposición a la relativa alta supervivencia del estudio colaborativo alemán en el que más de la mitad de los pacientes son supervivientes (57%), posiblemente en relación al mayor número de casos registrados.

### **12.2.2. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS**

La etiología del hepatoblastoma es desconocida. Los trabajos referentes a los distintos factores etiopatogénicos, como sucede en la mayoría de los estudios a nivel neonatal, son escasos y no hacen referencia exclusiva al periodo neonatal, abarcando diferentes periodos de la edad pediátrica e incluyendo como máximo los escasos casos neonatales. En la tabla siguiente se recogen los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo del hepatoblastoma recogidas en el United States SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999).

**Tabla 69. Factores etiopatogénicos del Hepatoblastoma, recogidos por el USA SEER Program 1975-1995 (Ries LAG *et al.*, 1999).**

EXPOSICIÓN	COMENTARIOS
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Síndrome. Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia	Además del hepatoblastoma, el tumor de Wilms y el carcinoma adrenocortical se han asociado con este síndrome
Historia familiar de poliposis adenomatosa familiar y de síndrome Gardner	Los dos síndromes tienen múltiples pólipos en colon, herencia autosómica dominante y son causados por mutaciones en el gen APC
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Exposición ocupacional parental	Asociaciones con metales, productos derivados del petróleo, pinturas y colorantes son recogidas en un único estudio

El hepatoblastoma ha sido asociado con la poliposis adenomatosa familiar, síndrome Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia, aunque también se han descrito muchas otras asociaciones (tabla 70). El gen APC (responsable de la poliposis adenomatosa familiar) y el gen  $\beta$ -catenin están alterados y pueden jugar un papel importante en su patogenia. Otra anomalía molecular observada en algunos casos es la pérdida de heterocigocidad en la región del cromosoma 11 que se asocia con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Un estudio caso-control realizado por el Childrens Cancer Study Group (Buckley JD *et al.*, 1989) evaluó diferentes factores asociados con el hepatoblastoma, incluyendo factores preconceptionales y transplacentarios, en los padres de 75 niños con esta tumoración. Se objetivó un incremento del riesgo de desarrollar este tumor con diferentes exposiciones ocupacionales de los padres, incluyendo exposición materna a metales, principalmente soldadoras, previa y durante el embarazo (OR = 8.0, p=0.01), productos derivados del petróleo (OR = 3.7, p=0.03), y pinturas (OR = 3.7, p=0.05); y exposición paterna a metales (OR = 3.0, p=0.01), siendo considerados como factores de riesgo independientes en el análisis multivariante. No existió relación a otras diferentes exposiciones como hepatitis, estrógenos, alcohol, tabaco, diferentes medicaciones durante la gestación, y exposición a nitrosaminas. En las tablas 9 y 10 se presentan las ocupaciones relacionadas con la

exposición a hidrocarburos y metales (páginas 27 y 28).

**Tabla 70. Asociaciones clínicas del Hepatoblastoma.**

---

- transformación adenomatoidea del epitelio renal
  - síndrome Aicardi
  - déficit de alfa 1 antitripsina
  - síndrome Beckwith-Wiedemann
  - cistationinuria
  - síndrome alcohólico-fetal
  - hemihipertrofia
  - hídrops fetal no inmune
  - uso de contraceptivos maternos
  - osteoporosis
  - poliposis adenomatosa intestinal
  - polihidramnios
  - feto muerto
  - trisomía 18
  - hernia umbilical
  - tumor de Wilms
  - precocidad isosexual
  - anemia e ictericia
  - rotura espontánea con hemoperitoneo
- 

(Adaptado de Isaacs H Jr, 1997; Isaacs H Jr, 2002).

Hay casos aislados de asociación con síndrome alcohólico-fetal, uso de contraceptivos orales durante el embarazo, tratamiento hormonal de esterilidad, y uso de inmunosupresores durante el embarazo en madres con trasplante hepático, aunque otros estudios no han encontrado estas asociaciones. En los últimos años se han llevado a cabo diferentes investigaciones en Japón que relacionan la prematuridad y el peso al nacimiento < 1.000 gr con el hepatoblastoma (Ikeda H *et al.*, 1997; Tanimura M *et al.*, 1998; Feusner J y Plaschker J, 2002; Maruyama K *et al.*, 2000). Este hallazgo puede que esté en relación con los diferentes tratamientos aplicados a los prematuros (furosemida, oxigenoterapia), pudiendo influir en el desarrollo de los hepatoblastomas, si bien el aumento de la supervivencia en prematuros puede explicar en parte el aumento de la incidencia de hepatoblastoma observada en EE.UU (Ross JA y Gurney JG, 1998).

En la revisión bibliográfica realizada por Satgé D y colaboradores (Satgé D *et al.*, 1998) y

en uno de sus apartados, se hace referencia a la asociación de hepatoblastoma y paracetamol. Describe dos casos, aunque con exposición concomitante con hidrocarburos y humos del petróleo, descritos como posibles agentes etiopatogénicos de esta tumoración. Hace referencia a la asociación entre este fármaco y la aparición de tumores hepáticos a nivel experimental (IARC, 1990) y apunta la posibilidad de que, dado el elevado hepatotropismo de este fármaco, ejerza un efecto sinergista en el inicio de los tumores hepáticos.

Con respecto a las asociaciones etiopatogénicas descritas en la literatura, en relación a nuestro paciente con hepatoblastoma, podemos realizar los siguientes comentarios:

La paciente no asociaba ninguna de las anomalías congénitas o síndromes descritos en la tabla 70, relacionados con este tumor. No existe el antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar ni otra patología sindrómica, no se aplicó tratamiento hormonal de esterilidad, ni se utilizaron anticonceptivos orales durante la gestación (fueron suspendidos un año antes de la concepción). Sí hubo consumo esporádico de paracetamol durante la gestación, sin poder precisar su uso, pero nunca superior a 3-4 días en cada trimestre como hemos referido anteriormente. Además, no fue un parto prematuro, y el peso al nacimiento fue de 3.000 gr. Con respecto a la exposición ocupacional materna existe manipulación de material de calzado en el que se han aplicado diferentes pinturas y colorantes. Y la exposición paterna es a productos derivados del petróleo y disolventes, así como pinturas y colorantes, todas ellas relacionadas con esta estirpe tumoral. No se ha documentado exposición a metales.

Si bien no se han referido como factores etiopatogénicos asociados al hepatoblastoma, se documenta otros factores ambientales relacionados con otras variedades tumorales como: a) exposición a tintes capilares con carácter trimestral durante la gestación, propio de tumores renales e histiocitosis entre otros; b) exposición preconcepcional paterna a radiación ionizante mediante la realización de radiografías de tórax con carácter anual por patología cardíaca de base (insuficiencia mitral), y aunque no ha sido relacionada directamente con la aparición del hepatoblastoma en su descendencia, sí lo ha sido con otras patologías tumorales, como ya hemos comentado (página 19); c) el trabajo de la madre consiste en una manipulación de material de calzado en el que se han aplicado diferentes pinturas y colorantes, pero además utiliza máquina de coser industrial, y su uso no fue interrumpido durante la gestación, existiendo, por lo tanto, una exposición preconcepcional y transplacentaria a radiación no ionizante (radiaciones electromagnéticas

de baja frecuencia) intensa, que se ha relacionado principalmente con leucemias, como ya hemos comentado en los apartados previos (página 20); y d) existe un hábito tabáquico en los padres del paciente, y si bien el tabaquismo activo del padre (preconcepcional) no ha sido relacionado con la aparición de hepatoblastoma (Buckley JD *et al.*, 1989), sí se ha relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar otras variedades tumorales (página 22).

De forma esquemática, en la tabla 71, se reflejan los principales factores etiopatogénicos de los hepatoblastomas, presentes en nuestro paciente.

**Tabla 71. Principales factores etiopatogénicos del Hepatoblastoma, presentes en el caso de nuestro hospital.** \* paterna a derivados del petróleo y materna a pinturas y colorantes

EXPOSICIÓN	Nº CASOS (n = 1)
<b>FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS</b>	
Síndrome Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia	No
Historia familiar de poliposis adenomatosa familiar y de síndrome Gardner	No
<b>FACTORES CON EVIDENCIA INCONSISTENTE O LIMITADA</b>	
Exposición ocupacional parental (metales, productos derivados del petróleo, pinturas y colorantes, soldadoras)	Sí*
Síndrome alcohólico-fetal	No
Anticonceptivos durante gestación	No
Tratamiento hormonal esterilidad durante la gestación	No
Paracetamol durante la gestación	Si
Prematuridad y < 1.000 gr	No

**En resumen**, para finalizar con este grupo tumoral, podemos concluir que los diferentes *aspectos clínicos* son similares a los encontrados por otros grupos de trabajo, en relación a su escasa frecuencia, forma de presentación, y elevada mortalidad. En referencia a los distintos *factores etiopatogénicos*, encontramos que los trabajos sobre el hepatoblastoma son escasos y lo asocian con anomalías y síndromes que no están presentes en nuestro paciente, siendo los factores ambientales con menor evidencia, los que aparecen en nuestra serie.





## **C) FACTORES ETIOPATOGENICOS**

En el apartado 5 de la introducción de la tesis (página 16) describíamos brevemente los diferentes factores genéticos y ambientales asociados a los tumores pediátricos de forma global y general, y posteriormente para cada grupo tumoral hacíamos referencia a los factores asociados para cada uno de ellos, según las publicaciones encontradas y en relación a nuestra serie. Si analizamos los diferentes factores etiopatogénicos presentes en nuestra serie para la globalidad de los casos estudiados (59 casos) podemos realizar los siguientes comentarios:

### **1. FACTORES GENÉTICOS**

Considerando todos los segmentos poblacionales, los síndromes genéticos hereditarios afectan al 1-2% de los cánceres, siendo en la época pediátrica la frecuencia mayor, calculándose entre el 4-15% de los casos y desconociéndose su frecuencia a nivel del periodo neonatal. De los síndromes genéticos que se comentaron en la introducción, en nuestra serie no se ha identificado ningún síndrome hereditario recesivo; en cambio, sí que aparecen síndromes hereditarios dominantes, correspondiendo a un retinoblastoma familiar y a cuatro esclerosis tuberosas en pacientes con tumores cardiacos, así como síndromes cromosómicos no hereditarios constituidos por tres síndromes de Down en pacientes con leucemia-síndrome mieloproliferativo transitorio.

Globalmente en nuestra serie, los factores genéticos-constitucionales están presentes en el 15% de los casos, situándose por lo tanto, en los límites superiores descritos en la bibliografía. Resultado esperado teniendo en cuenta que en los tumores neonatales los factores de riesgo genéticos adquieren mayor protagonismo que en épocas posteriores de la edad pediátrica.

### **2. FACTORES AMBIENTALES**

#### **2.1. RADIACIÓN IONIZANTE**

Como ya hemos comentado, a nivel de exposición preconcepcional no es aceptado como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000), aunque en diferentes estudios si se encuentra un mayor riesgo de desarrollo de diferentes estirpes tumorales en su

descendencia, principalmente para las leucemias agudas y con menor evidencia para el tumor de Wilms, retinoblastoma, sarcomas y tumores del SNC (Inskip H, 1999; Gardner MJ *et al.*, 1990; Boice JD y Inskip FD, 1996). En nuestra serie 19 pacientes (32.2%) presentaban una exposición preconcepcional destacable, correspondiéndose con una leucemia aguda, dos tumores renales y un tumor de partes blandas; así como, 2 hemangiomas, 3 neuroblastomas, 2 teratomas, 2 tumores cardiacos, 2 histiocitosis, 3 tumores adrenocorticales y un hepatoblastoma. A nivel de exposición transplacentaria si es aceptada como agente cancerígeno seguro (Anderson LM *et al.*, 2000) y diferentes estudios encuentran un mayor riesgo de diferentes estirpes tumorales, principalmente para las leucemias agudas y datos menos convincentes para el tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores óseos, linfomas, neuroblastoma y tumores del SNC (AAP, 1998; Fattibene P *et al.*, 1999; Doll R y Wakeford R, 1997). En nuestra serie, solo 4 casos se asociaron a una exposición transplacentaria, y siempre por no conocimiento de su estado de gestación, correspondiéndose con una leucemia, un tumor de partes blandas, un hemangioma y un tumor adrenocortical. Por tanto observamos que la exposición preconcepcional estuvo como factor de riesgo en un tercio de los pacientes, y la exposición transplacentaria en el 6.8%.

## **2.2. RADIACIÓN NO IONIZANTE. RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS DE BAJA FRECUENCIA**

Existe un elevado número de estudios con resultados contradictorios, haciendo referencia a su relación con exposición postnatal, no analizada en nuestra serie. A nivel de exposición transplacentaria los estudios existentes hacen referencia a la exposición ocupacional materna, encontrando un incremento en el riesgo para leucemia en un estudio realizado en nuestro país en madres que trabajan con máquinas de coser en el domicilio para la industria textil (Infante-Rivard C, 1995) y en Canadá (Infante-Rivard C y Deadman JE, 2003), incluyendo ambos estudios casos neonatales. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes estudiados (32 casos) presentan una exposición a radiaciones ionizantes preconcepcional y transplacentaria en relación al entorno ambiental del domicilio de residencia por proximidad a instalaciones eléctricas o líneas férreas, aunque la intensidad de las mismas no ha sido cuantificada. Así mismo y como comentaremos en el apartado de exposición ocupacional, 6 madres (10%) presentaron exposición ocupacional a radiaciones no ionizantes, 5 trabajaban en la industria textil y uno adicional en empresa ferroviaria, y se correspondían con un neuroblastoma, un teratoma, un tumor de partes blandas, un tumor renal, un tumor adrenocortical y un hepatoblastoma. Ningún caso se dio en leucemias.

### **2.3. INFECCIONES Y OTROS EVENTOS DE LA GESTACIÓN**

Existen datos discordantes de la asociación entre infección materna gestacional y el riesgo de leucemia aguda infantil o tumor de Wilms en los hijos, así como la relación entre infecciones urinarias e histiocitosis X. En nuestra serie registramos procesos infecciosos en ocho pacientes durante la gestación, siendo mayoritariamente infecciones urinarias, aunque ninguna de ellas se dieron en las histiocitosis.

La presencia de abortos previos se ha relacionado con los neuroblastomas y leucemias agudas, aunque con una escasa evidencia como ya hemos comentado en los apartados correspondientes. En nuestra serie, el 20.3% de los pacientes estudiados (12 casos) asociaban este evento perinatal, de los que 4 eran en neuroblastoma y uno en leucemia. Teniendo en cuenta que la frecuencia media poblacional de abortos se sitúa en el 3.84% para mujeres menores de 35 años (Hoesli IM *et al.*, 2001), nuestros resultados son claramente superiores a lo esperado. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere que la hipotética exposición a un factor de riesgo preconcepcional, transplacentario o genético puede producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta el desarrollo de tumores neonatales. Probablemente la mayor frecuencia de pérdidas fetales en nuestra serie traduzca la resistencia innata antitumoral de las células fetales durante las primeras fases de la embriogénesis.

Otros eventos como la prematuridad, asociado a los teratomas o a neuroblastomas, aunque en este último como factor protector, así como el peso mayor de 4 kg, asociado a los teratomas, leucemias y tumor de Wilms también se dan en nuestra serie, aunque con una escasa frecuencia, 6 y 1 casos respectivamente.

### **2.4. FÁRMACOS / MEDICACIONES / DROGAS**

Múltiples medicaciones y drogas durante la gestación se han relacionado con el desarrollo de tumores en la descendencia, desde el periodo neonatal al adulto, aunque el único considerado agente cancerígeno seguro es el dietilestilbestrol (Anderson LM *et al.*, 2000), mostrando los restantes una evidencia menor. A lo largo de los diferentes grupos tumorales hemos ido exponiendo los asociados a cada uno, pero todos con una escasa evidencia. En nuestra serie, registramos un elevado consumo de café, sustancia inhibidora de la topoisomerasa II y relacionada con leucemias y tumor de Wilms (61%, 36 casos) y dándose en 4 de las 6 leucemias-síndrome mieloproliferativo transitorio, y en los 3 tumores renales

estudiados; la utilización de tintes capilares y maquillaje facial diario, relacionados con neuroblastoma, tumores del SNC y tumor de Wilms, se objetiva en el 42.4 y 45.8% respectivamente de los casos estudiados; la ingesta de medicaciones ha sido variada, destacando los antiácidos (asociados al tumor de Wilms) en 18 casos, y el paracetamol (asociado a tumores de partes blandas y hepatoblastoma) en 20 casos, aunque solo uno de ellos se correspondía con un tumor de partes blandas y el único hepatoblastoma; la ingestión de otras medicaciones ha sido menos frecuente: antieméticos (asociados a los tumores del SNC) en 7, laxantes en 8, y antibióticos en 9, entre las más destacables.

La utilización de tratamiento hormonal, en base al consumo de anticonceptivos orales o antiabortivos durante la gestación, o aplicaciones de tratamientos para la esterilidad, se ha asociado con la presencia de diferentes tumores en la descendencia entre los que destacan los angiomas, neuroblastomas, teratomas y tumores adrenocorticales, como hemos comentado a lo largo de este trabajo. En nuestra serie 6 casos asociaban la utilización de estas sustancias, y se correspondían con casos de las estirpes tumorales anteriormente comentadas [dos hemangiomas, un neuroblastoma, dos teratoma (uno cardiaco)], así como en un retinoblastoma.

El consumo de diferentes drogas ilegales como cocaína y marihuana se asocia a la presencia de en la descendencia de tumores de partes blandas y leucemia mieloide aguda. En nuestra serie, 7 casos asociaban el consumo de estas sustancias (11.9%), siendo dos tumores de partes blandas y dos leucemias mieloides agudas, y los otros casos se correspondieron con un hemangioma, un neuroblastoma y un tumor del SNC.

La administración de un complejo vitamínico durante la gestación se ha asociado a un efecto protector tumoral en relación a tumores del SNC y neuroblastomas. En nuestra serie, 51 de los 59 casos entrevistados referían consumo de estas sustancias durante toda la gestación.

### **2.5. DIETA**

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta durante el embarazo puede modificar el riesgo de cáncer pediátrico, incrementándolo o reduciéndolo. No obstante, se desconoce en qué proporción de cánceres pediátricos intervienen directa o indirectamente los factores dietéticos. La relación de la dieta materna durante el embarazo con el riesgo de cánceres pediátricos, ha sido analizada en escasos estudios, sugiriéndose la acción de

componentes nitrosados/nitrosos especialmente en carnes: tocino, jamón, salchichón, perritos calientes, salami y otros embutidos (tumores del SNC), y carnes curadas y ahumadas (gliomas astrocíticos, astrocitoma y leucemias agudas, tumor neuroectodérmico primitivo del SNC). La alimentación con alto contenido en frutas, verduras, cereales y legumbres, así como la administración de suplementos de vitamina A, C, E, y ácido fólico, se asocian a un riesgo menor de desarrollar tumores de SNC y retinoblastoma. En nuestra casuística, el factor dietético, y aunque se registraba en la encuesta y se preguntaba a los padres, no ha sido bien definido, no realizándose una encuesta dietética pre o transplacentaria minuciosa, por ello en el apartado de resultados no queda reflejado de forma exhaustiva.

## **2.6. TABACO**

A pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (maternal / paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, sarcomas de partes blandas y tumor de Wilms entre otros (Ferrís i Tortajada *et al.*, 2004). En nuestra serie existe una exposición al tabaco muy intensa, tanto a nivel preconcepcional, dado que el 71% de los padres (42 padres) y el 50% de las madres (30 madres) son fumadores activos, como a nivel transplacentario en el que el 42.4% de las madres gestantes (25 gestantes) fumaban activamente durante el embarazo, es decir, solo 5 mujeres dejaron de fumar al conocer su embarazo. No incluimos los numerosos casos de exposición al tabaco con carácter pasivo, de manera que son muy pocos los casos que han estado alejados de una exposición activa o pasiva, preconcepcional o transplacentaria. Así, de los 59 casos estudiados, sólo 13 (22%) estaban libres de exposición activa materna y paterna, aunque en 9 de ellos los padres eran exfumadores, dicho de otra forma, el tabaquismo activo estuvo asociado al 93.2% de los pacientes, promedio muy superior al de la población española (34.5%) según datos del Plan Nacional de Salud para la Prevención del Tabaquismo (Ministerio de Sanidad, 2003).

## **2.7. ALCOHOL**

Existen datos contradictorios. Aunque se ha relacionado el consumo de alcohol durante la gestación y el desarrollo de leucemias, principalmente mieloides en la infancia (Shu XO *et al.*, 1996; van Duijn CM *et al.*, 1994), otros trabajos no han encontrado estos hallazgos, ni para la leucemia (Schüz J *et al.*, 1999; Infante-Rivart C *et al.*, 2002) ni para otros tumores de la infancia, incluidos los del periodo neonatal (linfoma, tumores del SNC, neuroblastoma,

nefroblastoma, óseos y sarcomas de partes blandas) (Schüz J *et al.*, 1999 Schüz J *et al.*, 2001; Yang Q *et al.*, 2000). En nuestra serie registramos un elevado consumo de alcohol a nivel preconcepcional, aunque de muy escasa cantidad, 35 casos (59.3%), siendo en tan solo 4 casos el consumo transplacentario y se corresponden con una leucemia, dos tumores adrenocorticales y el hepatoblastoma.

## **2.8. EXPOSICIÓN OCUPACIONAL PARENTAL**

Como ya hemos comentado son numerosos los estudios que han investigado la asociación entre ocupación parental y el riesgo de cáncer en los hijos, siendo la mayoría de casos-controles y recogen un RR de más de 1.000 combinaciones específicas entre ocupaciones / cáncer, aunque diversas limitaciones metodológicas dificultan la correcta interpretación y la validez científica de los resultados. La mayoría de los estudios hacen referencia a leucemias / linfomas y tumores del SNC, siendo poco frecuentes los relacionados con otras variedades tumorales. La evidencia más consistente es para la leucemia infantil con la exposición paterna de pesticidas (Gouveia-Vigeant T y Tickner J, 2003), solventes, pinturas y empleados en relación a vehículos a motor y para los cánceres del SNC con la exposición a pesticidas y pinturas (Colt JS y Blair A, 1998; Zahn SH y Ward MH, 1998), no obstante algunos estudios no encuentran estas asociaciones tan evidentes. En nuestra serie, y en relación a la exposición paterna registramos que en 15 casos existía exposición a hidrocarburos y en 3 a metales, es decir, un tercio de los casos se asociaba a una de estas dos exposiciones a través de diferentes trabajos o contacto con sustancias que figuran en las tablas 9 (página 27) y 10 (página 28); además, 11 casos más presentaban otras exposiciones de riesgo: 2 químicas, 2 madereras y 7 agricultores, es decir el 49% de todos los pacientes estudiados (29 de 59) presentaban una ocupación profesional considerada de riesgo para el desarrollo de tumores en la descendencia. En relación a las exposiciones concretas en asociación a tumores del SNC y leucemias, objetivamos una exposición a pesticidas (ocupacional o por acumulo de insecticidas o pesticidas para uso doméstico) en 4 casos, solventes en 3 y a pinturas en otros 3, aunque de ellos solo un caso se asoció a tumores del SNC o leucemias, y se correspondió con un pintor cuyo hijo desarrolló una leucemia. En relación a la exposición laboral materna, los estudios son escasos y la mayoría de ellos hacen referencia a la asociación entre trabajos relacionados con la industria química, textil (radiaciones no ionizantes), cuidadoras de niños, guardería, enfermera o en el sector de servicios que incluye a salones de belleza, peluquerías, hostelería y limpieza. En 12 casos (20%) existía exposición ocupacional a ellos: 6 expuestas a radiaciones no ionizantes de baja frecuencia (5 industria textil y una ferroviaria, como ya hemos comentado

en el apartado de radiaciones no ionizantes), 5 en relación al sector de servicios (2 peluqueras y 3 limpiadoras), y una en la industria química. Además en 6 casos más existía exposición a solventes y pinturas en relación fundamentalmente al sector del calzado.

En la tabla 72 que figura en la página siguiente, se refleja de forma esquemática los diferentes factores de riesgo presentes en los 59 casos entrevistados de nuestra serie.

**Tabla 72. Factores de Riesgo asociados a los tumores de nuestra serie.** a) 1 retinoblastoma familiar y 4 esclerosis tuberosa; b) 3 síndrome de Down; c) infecciones urinarias; d) también preconcepcional y paterno; e) solo figura la exposición al tabaco activa; f) incluyen exposición a pesticidas en 4, solventes en 3 y pinturas en 3; g) 2 peluqueras y 2 limpiadoras

<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>Nº CASOS (N = 59)</b>
<b>FACTORES GENETICOS</b>	
Síndromes hereditarios recesivos	0
Síndromes hereditarios dominantes	5 <sup>a</sup>
Síndromes cromosómicos no hereditarios	3 <sup>b</sup>
<b>FACTORES AMBIENTALES</b>	
<b>RADIACIÓN IONIZANTE</b>	
Preconcepcional	19
Transplacentaria	4
<b>RADIACIÓN NO IONIZANTE</b>	
Preconcepcional y Transplacentaria = entorno	32
Ocupacional	6
<b>EVENTOS GESTACIÓN</b>	
Infecciones	8 <sup>c</sup>
Abortos	12
Prematuridad	6
Peso al nacer mayor 4 Kg	1
<b>FÁRMACO / MEDICACIONES / DROGAS</b>	
Café	36
Té	3
Tintes capilares	25
Maquillaje facial diario	27
Antiemético	7
Antiácido	18
Paracetamol	20
Laxantes	8
Antibióticos	9
Acido acetilsalicílico	3
Anticonceptivo orales	2
Tratamiento para esterilidad	3
Antiabortivo	1
Marihuana y cocaína <sup>d</sup>	7
Complejo vitamínico	51
<b>DIETA</b>	
No evaluada	
<b>TABACO<sup>e</sup></b>	
Preconcepcional paterno	42
materno	30
Transplacentario	25
<b>ALCOHOL</b>	
Preconcepcional	35
Transplacentario	4
<b>EXPOSICIÓN OCUPACIONAL PARENTAL</b>	
<b>PATERNA<sup>f</sup></b>	
Hidrocarburos	15
Metales	3
Química	2
Agricultores	7
Maderera	2
<b>MATERNA</b>	
Textil	5
Servicios <sup>g</sup>	5
Química	1
Solventes y pinturas	6
Guardería, cuidado de niños	0



## ***CONCLUSIONES***



Los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis y tras la revisión bibliográfica, nos permiten formular las siguientes conclusiones:

**PRIMERA.** Los tumores neonatales son el resultado final de la combinación de dos tipos de determinantes, el endógeno o constitucional, y el exógeno o medioambiental.

**SEGUNDA.** Cada determinante está constituido por multitud de factores de riesgo, siendo la mayoría de ellos actualmente desconocidos. Por todo ello, podemos afirmar que el origen de los tumores neonatales es multifactorial.

**TERCERA.** En la etiopatogenia de los tumores neonatales intervienen factores de riesgo preconceptionales y transplacentarios, siendo inapreciables los postnatales.

**CUARTA.** Conceptualmente, los tumores neonatales deben incluir los diagnosticados durante el primer mes de vida.

**QUINTA.** Las variedades histológicas son similares a las diagnosticadas en las épocas pediátricas posteriores. Únicamente difieren en su distribución. Los tumores más frecuentes han sido los hemangiomas, neuroblastomas y teratomas.

**SEXTA.** Las características celulares y tisulares inherentes al periodo neonatal, dificultan e impiden su catalogación definitiva respecto a los criterios histológicos de benignidad / malignidad.

**SÉPTIMA.** La inmadurez morfológica, y especialmente fisiológica del periodo neonatal, condiciona y contraindica la administración del tratamiento multidisciplinario habitual en los cánceres pediátricos.

**OCTAVA.** La supervivencia está determinada por la evolución especial neonatal de algunas variedades tumorales y por las dificultades terapéuticas ya comentadas. La supervivencia fue similar a otras series neonatales.

**NOVENA.** El número de tumores neonatales registrados en nuestro medio en la última década es superior a la descrita en periodos anteriores, posiblemente condicionado por un mejor diagnóstico ecográfico prenatal y por la selección de casos más exhaustiva realizada.

**DÉCIMA.** La colaboración de los padres en la obtención de información con respecto a las exposiciones preconcepcionales y transplacentarias ha sido elevada, participando activamente, y aportando factores emocionales y solidarios en la lucha que la sociedad mantiene contra las enfermedades neoplásicas.

**UNDÉCIMA.** La baja prevalencia de los cánceres pediátricos en general y de los tumores neonatales en particular, constituye el principal obstáculo para determinar con mayor evidencia científica los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia.

**DUODÉCIMA.** Las historias clínicas convencionales están diseñadas para contener mayoritariamente datos diagnósticos y terapéuticos, sin documentar ni detectar los factores de riesgo asociados a los tumores neonatales.

**DECIMOTERCERA.** La obtención de la historia medioambiental en oncología pediátrica, debidamente diseñada y pormenorizada, es fundamental para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los tumores neonatales y cánceres pediátricos.

**DECIMOCUARTA.** Tras el estudio de los diferentes factores de riesgo, se pone de manifiesto un elevado protagonismo de los factores genético-constitucionales, así como de algunos de los factores ambientales. Entre estos últimos, adquieren una mayor importancia los siguientes: la exposición preconcepcional y transplacentaria a radiación ionizante y no ionizante; el tabaquismo activo preconcepcional y transplacentario; el consumo parental, preconcepcional y transplacentario, de drogas ilegales; la administración preconcepcional y durante la gestación de tratamiento hormonal ginecológico; la utilización de tintes capilares y uso diario de cosméticos faciales durante la gestación; y la exposición a profesiones laborales de riesgo, entre las que destacan, a nivel de exposición ocupacional paterna las relacionadas con hidrocarburos, metales y agricultura, y entre las maternas las relacionadas con la industria textil, manipulación de solventes y pinturas, y el sector de servicios. El elevado número de casos con antecedente materno de pérdida fetal traduce un mecanismo de resistencia innata antitumoral de las células fetales.

**DECIMOQUINTA.** Las hipótesis que formulamos en el presente trabajo observacional permiten establecer líneas de investigación futura en los siguientes aspectos:

- Documentar con mayor solidez científica la presencia de los factores de riesgo constitucionales-genéticos en la etiopatogenia de los tumores neonatales.
- Constatar la frecuencia y la etiología del antecedente materno de aborto o pérdida fetal, y su hipotética relación con los tumores neonatales.
- Evaluar la importancia del tabaquismo activo preconcepcional y transplacentario como factor de riesgo de los tumores neonatales.
- Averiguar la importancia de los factores de riesgo ocupacionales parentales en la etiopatogenia de los tumores neonatales.
- Finalmente, detallar con más precisión la contribución del resto de factores de riesgo físicos y químicos en el desarrollo de los tumores neonatales.



## ***BIBLIOGRAFÍA***





- Addario VD, Pinto V, Di Naro E, Del Bianco A, Di Cagno L y Volpe P** (2002). Prenatal diagnosis and postnatal outcome of cardiac rhabdomyomas. *J Perinat Med* **30**: 170-175.
- Aigrain Y y Philippe-Chomette P** (2001). Prise en charge chirurgicale des tumeurs malignes du nouveau-né. *Arch Pediatr* **8** (suppl 2): 281-282.
- American Academy of Pediatrics** (1998). Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. *Pediatrics* **101**: 717-719.
- Anderson LM, Diwan BA, Fear NT y Roman E** (2000). Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasias in experimental animal models. *Environ Health Perspect* **108** (suppl 3): 578-594.
- Anderson LM, Jones AB y Rice JM** (1991). Perinatal carcinogenesis: current directions. *Br J Cancer* **63**: 1025-1028.
- Alexandrov V, Aiello C y Rossi L** (1990). Modifying factors in prenatal carcinogenesis. *In Vivo* **4**: 327-336.
- Ater JL, Gardner KL, Foxhall LE, Therrell BL Jr y Bleyer WA** (1998). Neuroblastoma screening in the United States. *Cancer* **82**: 1593-602.
- Bader JL y Miller RW** (1979). US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* **133**: 157-159.
- Barson AJ** (1978). Congenital neoplasia: The Society's experience, abstracted. *Arch Dis Child* **53**: 436.
- Bast Jr RC, Mills GB, Gibson S y Boyer CM** (1997). Tumor immunology. En: Holland JF, Bast Jr RC, Morton DL, Frei III E, Kofre DW, Weichselbaum RR, eds. *Cancer Medicine*, 4ª edición, p 207. Baltimore: Williams-Wilkins.
- Bearer C** (1995). Environmental health hazards: how children are different from adults. *Future Children* **5**: 11-26.
- Becker AE** (2000). Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol* **21**: 317-323.
- Benirschke K y Kaufmann P** (1990). *Pathology of the Human Placenta*, 2<sup>nd</sup> ed, p 426. New York: Springer-Verlag.
- Berbel Tornero O, Ferrís Tortajada y López Andreu JA** (1999). Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer (letter). *Cancer* **85**: 2494-2495.
- Berleur MP y Cordier S** (1995). The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control* **6**: 240-256.
- Bermúdez Cortes M, Verdeguer Miralles A, Jovaní Casano C, Cañete Nieto A, Fernández JM, Ferrís Tortajada J y Castel Sánchez V** (1998). Síndrome de Down y leucemia. *An Esp Pediatr* **48**: 593-598.
- Berry PJ** (1993). Congenital tumours. In Keeling JW (ed): *Fetal and Neonatal Pathology*, 2<sup>nd</sup> ed, p 273. Berlin: Springer-Verlag.

**Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, Buckley JD, Mertens A y Robison LL** (1997). Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* **130**: 774-784.

**Birch JM, Marsden HB y Swindell R** (1982). Pre-natal factors in the origin of germ cell tumours of childhood. *Carcinogenesis* **3**: 75-80.

**Bishop JM** (1991). Molecular themes in oncogenesis. *Cell* **64**: 235-248.

**Bodeur GM** (1991). Neuroblastoma and other peripheral neuroectodermal tumors. En: *Clinical Pediatric Oncology*, 4th Ed. Fernbach DJ, Vietti TJ (Eds.). Mosby Yearbook, St. Louis, MO.

**Boffetta P, Tredaniel J y Greco A** (1999). Parental Tobacco Smoke and Childhood Cancer. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Lyon, IARC Press.

**Boice JDJ y Inskip FD** (1996). Radiation induced leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders.

**Bolande RP** (1985). Spontaneous regression and cytodifferentiation of cancer in early life: the oncogenic grace period. *Surv Synth Pathol Res* **4**: 296-311.

**Bolande RP** (1994). Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer* **74**: 1674-1679.

**Bolande RP, Brough JA y Izant RJ** (1967). Congenital mesoblastic nephroma of infancy: a report of 8 cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* **40**: 272-278.

**Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ, Lund DP, Ezekowitz AB, Folkman J y Mulliken JB** (1996). Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr* **129**: 346-354.

**Borch K, Jacobsen T, Olsen JH, Hirsch F y Hertz H** (1992). Neonatal cancer in Denmark 1943-1985. *Pediatr Hematol Oncol* **9**: 209-216.

**Borkhardt A, Wilda M, Fuchs U, Gortner L y Reiss I** (2003). Congenital leukaemia after heavy abuse of permethrin during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **88**: F436-F437.

**Bove KE** (1999). Wilms' tumor and related abnormalities in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* **23**: 310-318.

**Bradford Hill A** (1965). The environment and disease: association or causation?. *Proc Royal Soc Med* **58**: 295-300.

**Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Moksness J, Feige P y Green D** (1994). Ethnic variation in the incidence, diagnosis, prognosis, and follow-up of children with Wilms' tumor. *J Natl Cancer Int* **86**: 49-51.

**Breslow N, Olson J, Moksness J, Beckwith JB y Grundy PE** (1996). Familial Wilms tumor: a descriptive study. *Med Pediatr Oncol* **27**: 398-403.

**Brice JO Jr, Land LE y Preston DL** (1996). Ionizing radiation. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition, p 319. New York: Oxford Univ Press.

**Brodeur GM y Castleberry RP** (1997). Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Popiack DG, Editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. 3rd ed, p 761. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven.

**Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, Nasca PC y Baptiste MS** (2001). Perinatal factors and risk of neuroblastoma. Paediatr Perinat Epidemiol **15**: 47-53.

**Buckley JD, Sather H, Ruccione K, Rogers PC, Haas JE, Henderson BE y Hammond GD** (1989). A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the Childrens Cancer Study Group. Cancer **64**: 1169-1176.

**Budillon A** (1995). Molecular genetics of cancer. Oncogenes and tumor suppressor genes. Cancer **76**: 1869-1873.

**Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB y Meadows AT** (1994a). Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of brain in young children: A report from the Children's Cancer Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **3**: 197-204.

**Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, Buckley JD, Woods WG y Hammond GD** (1989a). Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. J Natl Cancer Inst **81**: 370-374.

**Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, Buckley JD y Meadows AT** (1994b). Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Children's Cancer Group. Cancer Causes Control **5**: 177-187.

**Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB y Meadows AT** (1993). Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. N Engl J Med **329**: 536-541.

**Bunin GR, Meadows AT, Emanuel BS, Buckley JD, Woods WG y Hammond GD** (1989b). Pre and postconception factors associated with sporadic heritable and non-heritable retinoblastoma. Cancer Res **49**: 5730-5735.

**Bunin GR, Petrakova A, Meadows AI, Emanuel BS, Buckley JD, Woods WG y Hammond GD** (1990a). Occupations of parents of children with retinoblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. Cancer Res **50**: 7129-7133.

**Bunin GR, Ward E, Kramer S, Rhee CA y Meadows AT** (1990b). Neuroblastoma and parental occupation. Am J Epidemiol **131**: 776-780.

**California Environmental Protection Agency** (1997). Office of environmental health hazard assessment. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento, CaEPA.

**Campbell AN, Chan HSL, O'Brien A, Smith CR y Becker LE** (1987). Malignant tumours in the neonate. Arch Dis Child **62**: 19-23.

**Cartensen H y Ornvold K** (1993). The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975-1989. Med Pediatr Oncol **21**: 387-388.

**Chalus GB y Stam HJ** (1990). The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. Acta Oncol **29**: 545-550.

**Chiller KG, Passaro D y Frieden IJ** (2002). Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* **138**: 1567-1576.

**Chow WH, Hsing AW, McLaughlin JK y Fraumeni JF Jr** (1996). Smoking and adrenal cancer mortality among United States veterans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **5**: 79-80.

**Colt JS y Blair A** (1998). Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* **106** (suppl 3): 909-925.

**Coppes MJ, Haber DA y Grundy PE** (1994). Genetic events in the development of Wilm's tumor. *N Engl J Med* **331**: 586-590.

**Cordier S, Mandereu L, Preston-Martin S, Little J, Lubin F, Mueller B, Holly E, Filippini G, Peris-Bonet R, McCredie M, Choi NW y Arsla A** (2001). Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes Control* **12**: 865-874.

**Couture A, Baud C, Veyrac C y Saguintaah M** (2001). Imagerie des tumeurs néonatales: certitudes et incertitudes. *Arch Pediatr* **8** (suppl 2): 278-280.

**Crom DB, Wilimas JA, Green AA, Pratt CB, Jenkins II JJ y Behm FG** (1989). Malignancy in the neonate. *Med Pediatr Oncol* **17**: 101-104.

**Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA, Blatt J, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH, Cohn SL, Look AT, Seeger RC y Castleberry RP** (2001). Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology* **12**: 20-27.

**Daller JA, Bueno J, Gutierrez J, Dvorchik I, Towbin RB, Dickman PS, Mazariegos G y Reyes J** (1999). Hepatic hemangioendothelioma: clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg* **34**: 98-106.

**Davis CF, Carachi R y Young DG** (1988). Neonatal tumours: Glasgow 1955-86. *Arch Dis Child* **63**: 1075-1078.

**DeBaun MR y Gurney JG** (2001). Exposición ambiental y cancer en niños. Marco conceptual para el pediatra. En: *Clínicas pediátricas de Norteamérica (edición española)*. Vol 5. Salud Ambiental, p1257. McGraw-Hill Interamericana.

**Dehner LP**. Neoplasms of the fetus and neonate (1981). En: Naeye RL, Kissane JM, Kaufman N, eds. *Perinatal diseases*, International Academy of Pathology, Monograph No 22, p 286. Baltimore: Williams and Wilkins.

**Demczuk S** (1991). Oncogenes: a review of their clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* **11**: 209-239.

**De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K, Poole C, Savitz DA, Blatt J, Bondy ML y Pollock BH** (2001). Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* **154**: 106-114.

**Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE y Fraumeni JF** (1995). Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* **87**: 175-180.

**Diamandis EP** (1992). Oncogenes and tumor suppressor genes: new biochemical tests. *Crit Rev Clin Laborat Sci* **29**: 269-305.

**Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS y Francis JS** (1997). Spontaneous remisión of congenital leukemia. *J Pediatr* **131**: 300-303.

**Dillon PW, Whalen TV, Azizkhan RG, Haase GM, Coran AG, King DR y Smith M** (1995). Neonatal soft tissue sarcomas: the influence of pathology on treatment and survival. *J Pediatr Surg* **30**: 1038-1041.

**Dome JS y Coppes MJ** (2002). Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* **14**: 5-11.

**Doll R y Wakeford R** (1997). Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* **70**: 130-139.

**Driver CP, Birch J, Gough DCS y Bruce J** (1998). Adrenal cortical tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* **15**: 527-532.

**Drolet BA, Esterly NB y Frieden IJ** (1999). Hemangiomas in children. *N Engl J Med* **341**: 173-181.

**Enjolras O y Mulliken JB** (1993). The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* **10**: 311-333.

**Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C y Risica S** (1999). Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta Paediatr* **88**: 693-702.

**Favara BE, Steele A, Grant JH y Steele P** (1991). Adrenal cytomegaly: quantitative assessment by image analysis. *Pediatr Pathol* **11**: 521-536.

**Federici S, Galli G, Ceccarelli PL, Ferrari M, Cicognani A, Cacciari E y Dòmini R** (1994). Adrenocortical tumors in children: a report of 12 cases. *Eur J Pediatr Surg* **4**: 21-25.

**Ferrís i Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, Lopez Andreu JA, García i Castell J, Balaguer Guill J y Aliaga Vera J** (2003). Factores de riesgo para los tumores renales malignos pediátricos. *Rev Esp Pediatr* **59**: 527-536.

**Ferrís Tortajada J, Ferrandíz Pellegrín F, Monteagudo Montesinos E, Esquembre Menor C, Verdeguer Miralles A, Caballero Carpena O, Duart Blay M y Castell Sanchez V** (1988a). Tumores malignos en el periodo neonatal. *Rev Esp Pediatr* **44**: 343-348.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y Berbel Tornero O** (2001a). Dieta y cancer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* **57**: 75-92.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y López Andreu JA** (1998a). Radiaciones electromagnéticas y cáncer. Conceptos básicos. *Rev Esp Pediatr* **54**: 37-46.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y López Andreu JA** (1998b). Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte I). *Rev Esp Pediatr* **54**: 245-252.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J y López Andreu JA** (1998c). Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte II). *Rev Esp Pediatr* **54**: 526-533.

**Ferrís Tortajada J, García Castell J, López- Andreu JA y Berbel Tornero O** (1999a). Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. *An Esp Pediatr* **50**: 439-446.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA y Berbel Tornero O** (1999b). Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. *Rev Esp Pediatr* **55**: 166-177.

**Ferrís Tortajada J, García Castell J, López- Andreu JA, Berbel Tornero O y Pellicer Porres C** (1999c). Factores de riesgo para los tumores del sistema nervioso central en la infancia. *Rev Esp Pediatr* **55**: 203-214.

**Ferrís Tortajada J, García Castell J, López- Andreu JA, Berbel Tornero O y Pellicer Porres C** (2000). Controles familiares en cánceres hereditarios. *Oncología* **23**: 3-18.

**Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA y Pellicer Porres C** (1999d). Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr* **50**: 4-13.

**Ferrís Tortajada J, Monteagudo Montesinos E, Ferrandíz Pellegrin F, Verdeguer Miralles A, Castell Sanchez V, Gutierrez Laso A y Segarra Llidó V** (1988b). Tumores en el periodo neonatal. Tumores benignos. *Rev Esp Pediatr* **44**: 275-279.

**Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García i Castell J, Berbel Tornero O, Llinares Riestra E y Aliaga Vera J** (2001b). Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. *Rev Esp Pediatr* **57**: 445-457.

**Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macian A y Garcia i Castell J** (2004). Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* **60**: en prensa.

**Feusner J y Plaschker J** (2002). Hepatoblastoma and low birth weight: a trend or chance observation ?. *Med Pediatr Oncol* **39**: 508-509.

**Feychting M y Ahlbom A** (1993). Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* **138**: 467-481.

**Feychting M, Plato N, Nise G y Ahlbom A** (2001). Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* **109**: 193-196.

**Filippini G, Farinotti M, Lovicu G, Maisonneuve P y Boyle P** (1994). Mother's active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumors in children. *Int J Cancer* **57**: 769-774.

**Fort DW y Rushing EJ** (1997). Congenital Central Nervous System Tumors. *J Child Neurol* **12**: 157-164.

**Fox H** (1978). *Pathology of the Placenta*, p 357. Philadelphia: WB Saunders.

**Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C y Taylor G** (2000). Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* **21**: 299-316.

- Gale GB, D'Angio GJ, Uri A, Chatten J y Koop CE** (1982). Cancer in neonates: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* **70**: 409-413.
- Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB y Greaves MF** (1997). Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 13950-13954.
- García Arias M, Diez-Huerta A, Mariscal Ramos E, Arizcan Pineda J y Moro Serrano M** (1998). Histiocitosis congénita autoinvolutiva. *An Esp Pediatr* **49**: 297-298.
- Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S y Terrell JD** (1990). Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* **300**: 423-429.
- Garner A** (1989). Retinoblastoma (commentary). *Histopathology* **15**: 119-202.
- Ghali MH, Yoo KY, Flannery JT y Dubrow R** (1992). Association between childhood rhabdomyosarcoma and maternal history of stillbirths. *In J Cancer* **50**: 365-368.
- Glover DM y Hames BD** (1995). *Oncogenes*. Glover DM, Hames BD, eds. Oxford: Oxford Univ Press.
- Gold E, Gordis L, Tonascia J y Szklo M** (1978). Increased risk of brain tumors in children exposed to barbiturates. *J Natl Cancer Inst* **61**: 1031-1034.
- Gouveia-Vigeant T y Tickner J** (2003). Toxic chemicals and childhood cancer: a review of the evidence. A publication of the Lowell Center for Sustainable Production University of Massachusetts Lowell.
- Greenberger JS, Crocker AC, Vawter G, Jaffe N y Cassady JR** (1981). Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis (Letterer-Siwe syndrome, Schüller-Christian syndrome and multiple eosinophilic granuloma). *Medicine* **60**: 311-338.
- Gregory J y Arcedi R** (2002). Acute myeloid leukemia in children: a review of risk factors and recent trials. *Cancer Investig* **20**: 1027-1037.
- Grufferman S, Gula M y Olshan A** (1991). In utero X-ray exposure and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Paediatr Perinat Epidemiol* **5**: A6.
- Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB y Maurer HM** (1993). Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* **4**: 217-224.
- Grufferman S, Wang HH, DeLong ER, Kimm SY, Delzell ES y Falletta JM** (1982). Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* **68**: 107-113.
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kanfman RH, Mittendorf R, Robboy SJ, Hyer M, Cowan CM, Adam E, Colton T, Hartge P y Hoover RN** (1998). Cancer risks in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* **280**: 630-634.
- Hachitanda Y, Ishimoto K, Hata JI y Shimada H** (1994). One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. *Cancer* **74**: 3223-3226.

**Hjalgrim LL, Madsen HO, Melbye M, Jorgensen P, Christiansen M, Andersen MT, Pallisgaard N, Hokland P, Clausen N, Ryder LP, Schmiegelow K y Hjalgrim H** (2002). Presence of clone-specific markers at birth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* **87**: 994-999.

**Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H y Engels EA** (2003). Birth weight a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* **158**: 724-735.

**Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, Nesbit M, Smithson A y Robison L** (1997). Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol* **28**: 92-97.

**Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP y Pollock BH** (2001). Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol* **15**: 328-337.

**Hardell L, Holmberg B, Malke H y Paulsson LE** (1995). Exposure to the extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases. An evaluation of epidemiological and experimental findings. *Eur J Cancer Prevent* **4** (suppl 1): 1-107.

**Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Harris M y Blair V** (1988). Neurofibromatosis in children with soft tissue sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* **5**: 7-16.

**Harras A, Edwards BK, Blot WS y Gloecker-Ries LA, eds** (1996). Cancer. Rates and risk. National Institutes of Health. National Cancer Institute. NIH Publ n° 96-691. Bethesda: National Cancer Institute.

**Hoesli IM, Water-Gobel I, Tercanli S y Holzgreve W** (2001). Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* **100**: 106-109.

**Holly EA, Bracci PM, Hong MK, Mueller BA y Preston-Martin S** (2002). West Coast study of childhood brain tumors and maternal use of hair-colouring products. *Paediatr Perinat Epidemiol* **16**: 226-235.

**Howell CG, Otherson HB, Kiviat NE, Norkool P, Beckwith JB y D'Angio GJ** (1982). Therapy and outcome in 51 children with mesoblastic nephroma: a report of the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg* **17**: 826-831.

**Hsing AW, Nam JM, Chien HTC, McLaughlin JK y Fraumeni JF Jr** (1996). Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int J Cancer* **65**: 432-436.

**Huang F y Arceci R** (1999). The histiocytoses of infancy. *Semin Perinatol* **23**: 319-331.

**Huncharek M, Kupelnik B y Klassen H** (2001). Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis. *In Vivo* **15**: 535-541.

**Huncharek M, Kupelnik B y Klassen H** (2002). Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol* **57**: 51-57.

**Ikeda H, Matsuyama S y Tanimura M** (1997). Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance?. *J Pediatr* **130**: 557-560.



- Infante-Rivard C** (1995). Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukaemia. *Lancet* **346**: 177.
- Infante-Rivard C y Deadman JE** (2003). Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* **14**: 437-441.
- Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D y Sinnett D** (2002). Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* **13**: 277-281
- Infante-Rivard C, Mur P, Armstrong B, Alvarez-Darted C y Bolumar F** (1991). Acute lymphoblastic leukemia among Spanish Children's and mother's occupation: a case-control study. *J Epidemiol Comm Health* **45**: 11-15.
- International Agency for Research on Cancer** (1990). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 50, Pharmaceutical Drugs. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- International Agency for Research on Cancer** (1992). Nitroso compounds: biological mechanisms, exposures and cancer etiology. O'Neill J, Bartsch H, eds. Lyon (France): IARC Tech Repr<sup>o</sup>11.
- Inskip H** (1999). Stillbirth and paternal preconceptional radiation exposure. *Lancet* **354**: 1400-1401.
- Inskip PD, Linet MS y Heineman EF** (1995). Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev* **17**: 382-414.
- Isaacs H Jr** (1985). Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms: a report of 110 cases. *Pediatr Pathol* **3**: 165-216
- Isaacs H Jr** (1987). Congenital and neonatal malignant tumors. A 28 years experience at Children's Hospital of Los Angeles. *Pediatr Hematol Oncol* **9**: 121-129.
- Isaacs H Jr** (1991). Tumors of the newborn and infant. St. Louis: Mosby-Year Book.
- Isaacs H Jr** (1997). Tumors of the fetus and newborn. Philadelphia. W B Saunders Company. Majors problems in pathology series. Vol.35.
- Isaacs H Jr** (2002). Tumors of the fetus and infant. An atlas. 1ª edición. New York. Springer-Verlag.
- Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, Ying DM y Jin F** (1997). Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of non-smoking mothers. *J Natl Cancer Inst* **89**: 238-244.
- Jiménez Casso S, Benito Bartolomé F y Sánchez Fernández-Bernal C** (2000). Rabdomiomas cardiacos en la esclerosis tuberosa: manifestaciones clínicas y evolución de 18 casos diagnosticados en la infancia. *An Esp Pediatr* **52**: 36-40.
- John EM, Savitz DA y Sandler DP** (1991). Prenatal exposure to parents smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* **133**: 123-132.

**Johnson CC y Spitz MR** (1985). Neuroblastoma: A case control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer Inst* **74**: 789-792.

**Johnston HE, Mann JR, Williams J, Waterhouse JA, Birch JM, Cartwright RA, Draper GJ, Hartley AL, McKinney PA y Hopton PA** (1986). The Inter-Regional, Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): case-control study in children with germ cell tumours. *Carcinogenesis* **7**: 717-722.

**Jovaní Casano C, Cañete Nieto A, Bermúdez Cortés M, Verdeguer Miralles A, Fernández Navarro JM, Ferrís Tortajada J y Castel V** (1998). Tumores del sistema nervioso central en niños menores de 3 años. *An Esp Pediatr* **49**: 151-156.

**Kaplan S, Novikov I y Modan B** (1997). Nutritional factors in the etiology of brain tumors: Potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol. *Am J Epidemiol* **15**: 832-841.

**Kawakami T, Monobe Y, Monforte H, Woods WG, Tuchman M, Lemieux B, Brisson L, Berstein M, Brossard J, Leclerc JM, Byrne TD, Triche TJ y Shimada H** (1998). Pathology review of screening negative neuroblastomas. *Cancer* **83**: 575-581.

**Kenney LB y Reaman GH** (1997). Special considerations for the infant with cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*, Philadelphia, 3º ed, p 343. Lippincott-Raven Publishers.

**Kenney LB, Miller BA, Gloeckler Ries LA, Nicholson HS, Byrne J y Reaman GH** (1998). Increased incidence of cancer in infants in the U.S.: 1980-1990. *Cancer* **82**: 1396-1400.

**Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA, Michalek AM, Baptiste MS y Mahoney MC** (2000). Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* **11**: 635-643.

**Kinney H, Faix R y Brazy J** (1980). The fetal alcohol syndrome and neuroblastoma. *Pediatrics* **66**: 130-132.

**Knudson AG** (1996). Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* **122**: 135-140

**Knudson AG Jr** (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* **68**: 820-823.

**Koscielniak E, Harms D, Schmidt D, Ritter J, Keim M, Riehm H y Treuner J** (1989). Soft tissues sarcomas in infants younger than 1 year of age: a report of the German Soft Tissue Sarcoma Study Group (CWS-81). *Med Pediatr Oncol* **17**: 105-110.

**Kramer S, Ward E, Meadows AT y Malone KE** (1987). Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: A case control study. *J Natl Cancer Inst* **78**: 797-804.

**Kuijten RR y Bunin GR** (1993). Risk factors for childhood brain tumor: A review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2**: 277-288.

**Lampkin BC** (1997). The newborn infant with leukemia. *J Pediatr* **131**: 176-177.

**Leiss JK y Savitz DA** (1995). Home pesticides use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Pub Health* **85**: 249-252.

- Li F** (1996). Familial aggregation. En: Schottenfeld D y Fraumeni J eds. *Cancer epidemiology and prevention*, p 546. New York, Oxford University Press.
- Linet MS, Gridley G, Cnattingius S, Nicholson HS, Martinsson V, Glimelius B, Adami HO y Zack M** (1996). Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* **7**: 437-448.
- Littman P y D'Angio GJ** (1981). Radiation therapy in the neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **3**: 279-285.
- Lobe TE, Wiener ES, Hays DM, Lawrence WH, Andrassy RJ, Johnston J, Wharam M, Webber B y Ragab A** (1994). Neonatal Rhabdomyosarcoma: the IRS experience. *J Pediatr Surg* **29**: 1167-1170.
- Lopriore E y Markhorst DG** (1999). Diffuse neonatal haemangiomas: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* **88**: 93-97.
- Lorimier AA y Harrison MR** (1981). Surgical treatment of tumors in the newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **3**: 271-277.
- Lucaya J** (1971). Histiocytosis X. *Am J Dis Child* **121**: 289-295.
- Lukens JN** (1999). Neuroblastoma in the neonate. *Semin Perinatol* **23**: 263-273.
- Magnani C, Pastore G, Luzzato L, Cauli M, Lubrano P y Terracini B** (1989). Risk factors for soft tissues sarcomas in childhood: a case-control study. *Tumori* **75**: 396-400.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Cryka MA, Bischoff FZ y Tainsky MA** (1990). Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* **250**: 1233-1238.
- Martínez-Climent J, Cavalle T y Ferrís Tortajada J** (1995). Non-Malignant tumors that can mimic cancer during the neonatal period. *Eur J Pediatr Surg* **5**: 156-159.
- Martínez-Climent J, Ferrís J, Cavalle T, Verdeguer A, Esquembre C y Castel V** (1994). Neonatal cancer in Spain: a review of 40 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* **1**: 223-228.
- Marshall CS** (1991). Tumor suppressor gene. *Cell* **64**: 313-318.
- Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, Tsuchida Y, Tanimura M, Nishida H, Takahashi N, Fujimura M y Tokunagu Y** (2000). Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birthweight. *Pediatr Int* **42**: 492-498.
- Matsui I, Tanimura M, Kabayashi N, Sawada T, Nagahara N y Akatsuka J** (1993). Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* **72**: 2746-2754.
- Mazewski CM, Hudgins RJ, Eisner A y Geyer JR** (1999). Neonatal brain tumors: a review. *Semin Perinatol* **23**: 286-298.
- Mc Gregor A** (1996). Who investigates electromagnetic fields. *Lancet* **347**: 605
- Mc Neil C** (1997). Vitamins during pregnancy linked to lower risk of childhood brain tumor. *J Natl Cancer Inst* **89**: 1481-1482.

**Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS y Mahoney MC** (1996). Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* **143**: 996-1001.

**Ministerio de Sanidad y Consumo** (2003). Plan Nacional para la Prevención del Tabaquismo. [www.msc.es](http://www.msc.es).

**Moppett J, Haddadin I y Foot ABM** (1999). Neonatal Neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **81**: F134-F137.

**Mueller BU y Mulliken JB** (1999). The infant with vascular tumor. *Semin Perinatol* **23**: 332-340.

**Nadler EP y Barksdale EM Jr** (2000). Adrenal masses in the newborn. *Semin Pediatr Surg* **9**: 156-164.

**Napalkov NP** (1986). Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. *Cancer Detect Prev* **9**: 1-7.

**Neglia JP, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Singher LJ y Robison LL** (1988). Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. A case-control study. *Cancer* **61**: 2202-2206.

**Nezelof C, Frileux-Herbert F y Cronier-Sachot J** (1979). Disseminated histiocytosis X: analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer* **44**: 1824-1838.

**Nicholson HS, Egeler RM y Nesbit ME** (1998). The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* **12**: 379-384.

**Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, Ljiri R, Aida N, Takeuchi M, Kigasawa H, Kato K y Nishi T** (2000). Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* **18**: 3012-3017.

**Norman MA, Holly EA, Ahn DK, Preston-Martin S, Mueller BA y Bracci PM** (1996). Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumors study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **5**: 127-133.

**Nyari TA, Dickinson HO y Parker L** (2003). Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer* **104**: 772-777.

**Oi S, Kokunai T y Matsumoto S** (1990). Congenital brain tumors in Japan (ISPN Cooperative Study): specific clinical features in neonates. *Child's Nerv Syst* **6**: 86-91.

**Olsen JH, Nielsen A y Schulgen G**. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ* **307**: 891-895.

**Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, Neglia JP, Stram DO, Pollock BH y Castleberry RP** (1999a). Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* **10**: 539-549.

**Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP y Pollock BH** (2002). Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* **13**: 575-580.

- Olshan AF, Smith J, Cook MN, Grufferman S, Pollock BH, Stram DO, Seeger RC, Look AT, Cohn SL, Castleberry RP y Bondy ML** (1999b). Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* **150**: 930-938.
- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Marco Macian A y Berbel Tornero O** (2004). Paediatric Environmental Health Speciality Units in Europe. For When?. *Eur J Pediatr* (en prensa)
- Palumbo JS y Zwerdling T** (1999). Soft tissue sarcomas of infancy. *Semin Perinatol* **23**: 299-309.
- Parker L y Powell J** (1998). Screening for neuroblastoma in infants younger than 1 year of age: review of the first 30 years. *Med Pediatr Oncol* **31**: 455-469.
- Parkes SE, Moir KR, Southern L, Cameron AH, Path FRC, Darbyshire PJ y Stevens MCG** (1994). Neonatal tumors: A thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol* **22**: 309-317.
- Perrelli L, D'Urzo C, Manzoni C, Pintus C, de Sants M, Masini L y Noia G** (2002). Sacrococcygeal teratoma. Outcome and management. An analysis of 17 cases. *J Perinat Med* **30**: 179-184
- Pitot HC** (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* **72**: 962-970.
- Pogoda JM y Preston-Martin S** (2001). Maternal cured meat consumption during pregnancy and risk of paediatric brain tumor in the offspring: potentially harmful levels of intake. *Public Health Nutr* **4**: 1303-1305.
- Potter EL y Craig JM** (1975). Pathology of the fetus and infant, 3<sup>a</sup> ed, p 330. Chicago:Year Book.
- Preston-Martin S** (1989). Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, eds. Perinatal and Multigeneration carcinogenesis. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n° 96): 289-314.
- Preston-Martin S y Mack WJ** (1996). Neoplasms of the nervous system. En: Cancer Epidemiology and Prevention. Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. Oxford University Press, New York: 1231-1281.
- Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller B, Lubin F, Holly E, Filippini G, Cordier S, Peris-Bonet R, Choi NW, Little J y Arslan A** (1998). Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* **11**: 17-22.
- Pui CH, Kane JR y Crist WM** (1995). Biology and treatment leukemias. *Leukemia* **9**: 762-769.
- Pui CH** (1996). Leucemias infantiles. En: Murphy GP, Laurence Jr W, Lenhard Jr RE, eds. *Leukemia*. 6<sup>a</sup> edición. Philadelphia: WB Saunders.
- Raney RB Jr y D'Angio GJ** (1989). Langerhan's cell histiocytosis (histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. *Med Pediatr Oncol* **17**: 20-28.

**Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL y Bunin GR** (eds) (1999) Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Instituted SEER Program. NIH Publ N° 99-4649. Bethesda MD.

**Rickert CH, Probst-Cousin S y Gullotta F** (1997). Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood. *Child's Nerv Syst* **13**: 507-513.

**Ritchey ML, Azizkhan RG, Beckwith JB, Hrabovsky EE y Haase GM** (1995). Neonatal Wilms tumor. *J Pediatr Surg* **30**: 856-859.

**Rivera-Luna R, Alter-Molchadsky N, Cardena-Cardos R y Martinez-Guerra G** (1996). Langerhans cell histiocytosis in children under years of age. *Med Pediatr Oncol* **26**: 334-343.

**Ross JA y Gurney JG** (1998). Hepatoblastoma incidence in the United States from 1973 to 1992. *Med Pediatr Oncol* **30**: 141-142.

**Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW y Robison LL** (1996). Maternal exposure to potencial inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* **7**: 581-590.

**Rubnitz JE y Look AT** (1998). Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* **20**: 1-11.

**Rushton DI** (1991). Pathology of the Placenta. En: Wigglesworth JS, Singer DB, eds, *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*, Vol 1, p 210. Oxford: Blackwell.

**Ruyman F y Grufferman S** (1991). Introduction and epidemiology of soft tissue sarcomas. En: Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents (HM M, FB R, CE P, eds), p 3. Boca Raton: CRC Press.

**Ruyman FB, Maddux HR, Ragab A, Soule EH, Palmer N, Beltangady H, Genan EA y Newton WA Jr** (1988). Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: An autopsy study of 115 cases. A report Iran the Intergrup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Med Pediatr Oncol* **16**: 33-39.

**Sande JE, Arceci RJ y Lampkin BC** (1999). Congenital and neonatal leukemia. *Semin Perinatol* **23**: 274-285.

**Saracci R** (1991). Neoplasms. En: Holland WW, Detels R, Knox G, eds. *Oxford textbook of Public Health*, 2ª edición, p 189. Oxford Med Publ.

**Satgé D, Sasco AJ y Little J** (1998). Antenatal therapeutic drug exposure and fetal / neonatal tumours: review of 89 cases. *Paediatr Perinatol Epidemiol* **12**: 84-117.

**Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R y Michaelis J** (1999). Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* **28**: 631-639.

**Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R y Michaelis J** (2001). Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* **36**: 274-282.

- Schwartzbaum JA** (1992). Influence of mother's prenatal drug consumption of risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol* **135**: 1358-1367.
- Schweinitz D von, Glüer S y Mildenberger H** (1995). Liver tumors in neonate and very young infants: diagnostic pitfalls and therapeutic problems. *Eur J Pediatr Surg* **5**: 72-76.
- Shu S, Plautz GE, Krauss JC y Chang AE** (1997). Tumor immunology. *JAMA* **278**: 1972-1981.
- Shu XO, Nesbit ME, Buckley JD, Kailo MD y Robinson LL** (1995). An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Childrens Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes Control* **6**: 187-198.
- Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B y Robison LL** (1996). Are parental alcohol consumption and cigarette smoking associated with risk of infant leukemia ?. A report from the Children's Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* **88**: 24-31.
- Siegel SE y Moran RG** (1981). Problems in the chemotherapy of cancer in the neonate. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **3**: 287-296.
- Skuse GR y Wdlow JW** (1995). Tumor suppressor genes in disease and therapy. *Lancet* **345**: 902-906.
- Spitz MR y Johnson CC** (1985). Neuroblastoma and paternal occupation. *Am J Epidemiol* **121**: 924-929.
- Stein SL, Paller AS, Haut PR y Mancini AJ** (2001). Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period. A retrospective case series. *Arch Pediatr Adolesc Med* **155**: 778-783.
- Tanimura M, Matsui I, Abe J, Ikeda H, Kobayashi N, Ohira M, Yokohama M y Kaneko M** (1998). Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res* **58**: 3032-3035.
- Tapper D y Lack EE** (1983). Teratomas in infancy and childhood: a 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg* **198**: 398-410.
- Taylor GM y Birch JM** (1996). The hereditary basis of human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders.
- Teinturier C, Brugières L, Lemerle J, Chaussain JL y Bougnères PF** (1996). Corticosurrénales de l'enfant. Analyse rétrospective de 54 cas. *Arch Pédiatr* **3**: 235-240.
- The Danish Environmental Agency** (2001). Children and the unborn child. Environmental Project n°589.
- The French Langerhans'Cell Histiocytosis Study Group** (1996). A multicentre retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* **75** : 17-24.
- Tomatis L** (1988). Prenatal carcinogenesis. En: Kakunag T, Sugimura T, Tomatis L, Yamasaki H, eds. *Cell Differentiation, Genes and Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ n°92): 121-132.

**Tomatis L** (1989). Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. En: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, eds. Perinatal and Multigeneration carcinogenesis. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Sci Publ nº 96): 1-15.

**Tomatis L, Narod S y Yamasaki H** (1992). Transgeneracional transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* **13**: 145-151.

**Tsuchida Y, Ikeda H, Ichihara T, Toyoda Y, Kawa K y Fukuzawa M** (2003). Neonatal neuroblastoma. Incidence and clinical outcome. *Med Pediatr Oncol* **40**: 391-404.

**Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz E, van der Velde ME, Silverman NH y Allan LD** (2003). Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol* **92**: 487-489.

**UK Childhood Cancer Study Investigators** (1999). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* **354**: 1925-1931.

**US Environmental Protection Agency: EPA** (2003a). Supplemental guidance for assessing cancer susceptibility from early life exposure to carcinogens. EPA-630-R-03/003.

**US Environmental Protection Agency: EPA** (2003b). Overview of the vulnerability and special health problems of children. OCHP Paper Series on children's Health and the Environment. Paper 2003-1.

**US Environmental Protection Agency: EPA** (2003c). Critical periods in development. OCHP Paper Series on children's Health and the Environment. Paper 2003-2.

**Van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW y van Zanen GE** (1994). Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **3**: 457-460.

**Vasilatou-Kosmidis H** (2003). Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* **41**: 7-9.

**Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, Jarvinen PJ, Heikkila KV y Koskenvuo M** (1993). Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ* **307**: 895-899.

**Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA y Malkin D** (1994). High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst* **86**: 1707-1710.

**Weicberg RA** (1994). Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin* **44**: 160-172.

**Weitzman S y Grant R** (1997). Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin Perinatol* **21**: 102-111.

**Wertheimer N y Leeper E** (1979). Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* **109**: 273-284.



**Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, Saha V, Biondi A y Greaves MF** (1999). Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* **354**: 1499-1503.

**Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, Maia AT, Ma X, Dicks BM, Smith MT, Zhang L, Feusner J, Wiencke J, Pritchard-Jones K, Kempinski H y Greaves M** (2002). In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* **99**: 3801-3805.

**Wilkins JR y Hundley VD** (1990). Paternal occupational exposure to electromagnetic fields and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* **131**: 995-1008.

**Wilson DA** (1982). Ultrasound screening for abdominal masses in neonatal period. *Am J Dis Child* **136**: 147-151.

**Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WN y Matthay KK** (1996). Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* **14**: 2073-2082.

**Willis RA** (1962). *The Borderland of Embryology and Pathology*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Butterworths.

**Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH y Gilliland DG** (1994). Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X), a clonal proliferative disease *N Engl J Med* **331**: 154-160.

**Woods WG, Tuchman M, Robison LL, Berstein M, Leclerc JM, Brisson LC, Brossard J, Hill G, Shuster J, Luepker R, Byrne T, Weitzman S, Bunin G y Lemieux B** (1996). A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* **348**: 1682-1687.

**Wrensch M, Bondy ML, Wienke J y Yost M** (1993). Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: a review. *Neurooncol* **17**: 47-64.

**Xue H, Horwitz JR, Smith MB, Lally KP, Black CT, Cangir A, Takahashi H y Andrassy RJ**. Malignant solid tumors in neonates: a 40-year review. *J Pediatr Surg* **30**: 543-545.

**Yang P, Grufferman S, Khoury MJ, Schwartz AG, Kowalski J, Ruymann FB y Maurer HM** (1995). Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type 1 and birth defects. *Genetic Epidemiol* **12**: 467-474.

**Yang Q, Olshan AF, Bondy ML, Shah NR, Pollock BH, Seeger RC, Look AT y Cohn SL** (2000). Parental smoking and alcohol consumption and risk of neuroblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **9**: 967-972.

**Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K y Robinson LL** (1995). History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Children's Cancer Group. *Cancer* **75**: 1718-1727.

**Zahn SH y Ward MH** (1998). Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* **106** (suppl 3): 893-908.

**Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R y Doyle J** (1997). Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* **21**: 97-101.

**Zucker JM** (2001). Indications du traitement médical dans les tumeurs du nouveau-né. *Arch Pediatr* **8** (suppl 2): 283-286.

***ANEXO***



**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

TUMOR:

**DATOS SOBRE EL PACIENTE**

NHC:

Nombre:

FN:

Sexo: V / M

Raza: B / N / Otros:

Momento del diagnóstico: congénito / 1º mes / 2º mes / 3º mes  
 especificar edad (días) sospecha:

Tipo de tumor:

Localización:

Extensión:

Clínica de aparición:

- Hallazgo casual: 1) Observación padres: N/S especificar
  - 2) Exploración física médico: N/S especificar
  - 3) Diagnóstico por imagen: N/S especificar  
(incluye ecografía prenatal).
- Semiología infiltrativa: N/S especificar
- Semiología compresiva: N/S especificar

Malformaciones asociadas: N/S especificar

Exploraciones complementarias:

- analíticas:

- + hemograma: - N° leucocitos
  - % fórmula
  - Hb (gr/dl)      - Htco (%)      - N° Plaquetas
  - Morfologías de las tres series:

- + P.Coagulación:
- + VSG (mm/h):
- + PCR (mgr/dl):
- + Ferritina (ngr/ml):
- + LDH (U/l):
- + Ac. Úrico (mgr/dl):
- + ENE (mcgr/l):
- + Cateconlaminas o/24 horas:

- +  $\alpha$ -fetoproteína (ng/ml):
- +  $\beta$ -HCG (U/ml):
- + CEA (ng/ml):
- + Otros datos de interés:

- Cariotipo:

- Métodos de diagnóstico por imagen:

- + RX:
- + ECO:
- + TAC:
- + RNM:
- + MIBG:
- + Otras:

- confirmación diagnóstica ( indicar evaluación morfológica, histoquímica, inmunofenotípica y citogenética ):

- + Hematológica:
- + Citológica: - PAAF:  
- PAAG:
- + Histológica (biopsia/exéresis):

Tiempo en diagnóstico desde sospecha clínica a diagnóstico definitivo (días):

Tratamiento:

- Qt (tipo/dosis/duración):
- Rt (tipo/campo/dosis/duración):
- Q:    RC            RP

Evolución: complicaciones inmediatas:

- éxito (fecha/edad/causa):
- supervivencia:    RC            RP
- secuelas (tipo/causa/tratamiento):
- seguimiento consultas externas:
- estado actual (última fecha en historia):

<b>DATOS SOBRE LOS PADRES</b>
-------------------------------

P=Padre; M=Madre.

NM:

NP:

EM (años):

EP (años):

Consanguinidad: N/S especificar:

Lugar Nacimiento: M  
P

Lugar de residencia: M  
P

Nivel socioeconómico: alto/medio/bajo

Enfermedades físicas y/o psíquicas (especificar edad del diagnóstico, tratamiento aplicado y estado actual):

M:

P:

Medicación actual por enfermedad:

M:

P:

Intervenciones quirúrgicas:

M:

P:

DATOS PRECONCEPCIONALES.

\* Vivienda (2-3 últimos años):

- rural / urbano (nº habitantes):

- proximidad (metros) a: líneas o centrales eléctricas:

centrales nucleares:

fábricas o industrias (especificar tipo):

explotaciones agrícolas (especificar tipo):

autopistas / líneas férreas / aeropuertos:

- material de construcción (aislamiento, granito, amianto, fibra de vidrio, cemento):

- mobiliario y decoración (pinturas, colas, barnices, sustancias para la conservación de la madera, aglomerados):

- grado de electrificación (nº / tipo / tiempo permanencia en domicilio de electrodomésticos / sistema de calefacción):

- uso y almacenamiento de insecticidas y pesticidas para uso doméstico o agrícola ( nº y tiempo de almacenamiento):

\* Trabajos y ocupaciones (especificar en M y P y la duración en años):

- empleado de gasolinera:
- mecánico de vehículos a motor:
- conductor de máquinas:
- minero:
- pintor:
- limpiador:
- tintorero:
- talador:
- empleado estación de gas:
- técnico mantenimiento de aviones:
- soldador:
- empleado de lavandería:
- manipulador de solventes clorinados, metilcetonas, benceno, pinturas, tintes y colorantes:
- manipulador de aceites industriales:
- trabajador en estaciones o refinerías de petróleo, carbones, brea, creosote o alquitrán:
- metalúrgico:
- trabajador de manufacturías de hierro:
- maquinista:
- forjador:
- electricista:
- reparador de electrodomésticos:
- técnico electrónico:
- instalador de líneas de alta tensión:
- trabajador en centrales térmicas o eléctricas:
- trabajador en centrales nucleares:
- trabajador en explotaciones agrícolas a gran escala (agricultor):
- exposición ocupacional a pesticidas:
- trabajador en industria del papel y pasta de celulosa:
- exposición al polvo de madera:
- industrias sanitarias:
- farmacéutico (especificar tipo):
- médico (especificar tipo):
- odontólogo:
- peluquero:
- exposición a serrín u hollín:

\* Dieta (en general):

M:  
P:

\* Consumo de drogas:

- Legales:

tabaco: - activo N/S, N° cigarrillos al día y duración: M  
P

- pasivo N/S: M  
P

- exfumador (años) N/S: M  
P

alcohol: S/N

tipo bebida: M      cantidad (ml/día): M      duración: M  
P                                  P                                  P

- Ilegales: hachis: S/N      cantidad/día: M      duración: M  
P                                  P                                  P

marihuana: S/N      cantidad/día: M      duración: M  
P                                  P                                  P

otras:



\* Radiación ionizante (RX y otros): N/S (nº exploraciones / edad / motivo):

\* Tratamiento esterilidad:

M:

P:

#### DATOS TRANSPLACENTARIOS - EMBARAZO.

\* Patología gestacional:

- control embarazo: N/S          matrona / ginecólogo          nº abortos previos:

- preeclampsia y eclampsia:

- infecciones (especificar tipo - VIH, CMV, VVZ, Rubeola, VHS, PV, infección urinaria - y semana de gestación):

- traumatismo (tipo y semana de gestación):

- diabetes gestacional:

- oligohidramnios o polihidramnios:

- otros:

\* Trabajo materno - gestacional (tipo, características y duración hasta el final del embarazo. Ambiente térmico):

\* Radiación ionizante (RX y otras): N/S (especificar nº de exploraciones y semana de gestación):

\* Radiación no ionizante: N/S (especificar tipo y proximidad profesional o doméstica de aparatos eléctricos en relación al abdomen):

\* Dieta (especificar cantidad aproximada por semana):

- tocino:

- jamón:

- salchichas:

- perritos calientes:

- salami:

- otros embutidos:

- carnes curadas y ahumadas:

- vegetales:

- frutas:

- cereales:

- legumbres:

\* Drogas:

- tabaco activo: N/S    nº cigarrillos/día          duración(meses):

pasivo: N/S (especificar):

- alcohol: N/S    ml/día          duración(meses):

- café: N/S    taza/día          duración(meses):

- té: N/S    taza/día          duración(meses):

- ilegales: N/S (tipo/cantidad/duración):

- tintes capilares y cosméticos: N/S (nº aplicaciones / semana gestación):

- insecticidas, herbicidas, pesticidas: N/S (cantidad / semana ges-

tación):

- incienso: N/S (cantidad / semana gestación):
- fármacos (dosis/día, tiempo de administración):

\* Dietilestilboestrol:

Contraceptivos orales:

Fenobarbital:

Fenitoina:

Progesterona:

Metronidazol:

\* Barbitúricos:

Antihistamínicos:

Diuréticos:

Anfetamínicas:

Narcóticos:

Tranquilizantes:

Relajantes musculares:

Antieméticos:

Antipiréticos y analgésicos:

Anticomociales:

Laxantes:

Antihipertensivos:

Antibióticos:

\* Antituberculosos:

Esteroides:

Broncodilatadores:

Antialérgicos:

Antiácidos:

Espermocidas:

\* Vitaminas A, C, E:

Ácido fólico:

Calcio:

Hierro:

\* Otros:

- ¿ se produjo el embarazo tomando anticonceptivos orales? N/S  
(indicar tiempo de retirada antes de gestación):

- lactancia materna (meses):

<b>DATOS SOBRE FAMILIARES</b>
-------------------------------

Enfermedades tumorales (tipo/edad del diagnóstico/evolución):

Otras enfermedades de interés: