

Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica



J. Huerta Aragonés

*Servicio de Pediatría. Sección de Oncohematología Infantil.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.*

RESUMEN

Los tumores infantiles son la segunda causa de mortalidad en la infancia en los países desarrollados. El diagnóstico precoz del cáncer infantil es esencial, pues el pronóstico es notablemente mejor en estadios localizados, además de producirse menos secuelas debido a la utilización de tratamientos menos agresivos. La anamnesis y la exploración física son pilares fundamentales sobre los que cimentar el proceso diagnóstico, junto con tres puntos clave: tener un elevado índice de sospecha, reconocer a los grupos de riesgo e identificar de forma adecuada las “banderas rojas” que sugieren una neoplasia infantil. A continuación se revisan de forma amplia los diferentes signos y síntomas-guía sugerentes de cáncer infantil, así como su asociación con síndromes o malformaciones predisponentes, y los estudios diagnósticos iniciales que deben realizarse.

INTRODUCCIÓN

Los tumores infantiles suponen la segunda causa de mortalidad en la infancia después de los accidentes en los países desarrollados¹. Son la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y la adolescencia a partir del año de vida (antes son más frecuentes las causas congénitas y perinatales)². En España, cada día fallece un niño o adolescente como consecuencia de un tumor infantil³. En Europa, uno de cada 500-600 niños desarrolla

rá una neoplasia maligna antes de los 15 años^{4,5}. La incidencia en España es de 1100 casos nuevos al año (155,5 casos por cada millón de niños/as menores de 15 años), similar a los países de nuestro entorno (150 casos/10⁶ niños/año en Estados Unidos y 160 casos/10⁶ niños/año en el norte de Europa)⁵. Históricamente se ha observado una tendencia temporal ascendente de la incidencia de cáncer infantil, con un incremento medio anual de un 1%^{2,3,5}, que afectó a todos los tipos de tumores, con una estabilización de la misma entre 1993 y 2002, al menos en España³. Existen diferencias de supervivencia global entre diferentes países (44,9% en Letonia frente a un 90,1% en Islandia)^{1,3}. En España, entre 1980 y 2004 se incrementó la supervivencia global a los cinco años del diagnóstico hasta un 77% (+23 puntos), con una disminución del riesgo de fracaso del tratamiento de un 50%³. En el caso de algunas neoplasias, como la enfermedad de Hodgkin y el tumor de Wilms, la supervivencia alcanza el 90%² gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos, junto con la mejora de la calidad asistencial y de los tratamientos de soporte.

PARTICULARIDADES DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Los tumores infantiles se diferencian de los del adulto desde su origen, al ser distintos en su biología, histopatología e historia natural. De forma cuantitativa, la proporción de neoplasias en edad pediátrica es pequeña, entre un 0,5 y un 2% de los casos totales de cáncer (uno por

cada 200 casos en adultos)⁶⁻⁸; resulta mayor en países en vías de desarrollo, como la India (5%)⁶. En general, su pronóstico es favorable, con mejor tolerancia a los tratamientos y una mayor respuesta que los adultos, por lo que se consigue una mayor tasa de curación¹. En contraposición, los supervivientes de neoplasias infantiles tienen un riesgo importante de desarrollar efectos secundarios en la vida adulta e incluso segundas neoplasias⁸.

En la mayoría de los casos no es posible llevar a cabo una prevención primaria ni secundaria del cáncer infantil, por lo que los esfuerzos deben recaer en el diagnóstico precoz. En los pocos casos en que se encuentran factores de riesgo, como algunos síndromes, hay que realizar una vigilancia especial (Tabla 1)⁷. Diversas sociedades científicas recomiendan la promoción de hábitos de vida saludables, con especial énfasis en la infancia, ya que aquellos adquiridos en edades tempranas suelen mantenerse en la vida adulta².

La etiología del cáncer infantil es multifactorial, e incluye una gran variedad de factores medioambientales (físicos, químicos y biológicos) que interactúan con factores genéticos, con la susceptibilidad individual^{3,8}. Muchos son aún desconocidos, pero se investiga la exposición a determinados agentes que durante la gestación y/o la

infancia temprana podrían derivar en un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Se ha relacionado la exposición temprana a algunos tóxicos ambientales con el desarrollo de leucemia⁹ o neuroblastoma¹⁰, así como los campos magnéticos de más de 0,2 μT con un mayor riesgo de leucemia infantil¹¹. En tumores concretos, como el sarcoma de Ewing, se observan diferencias en cuanto a la etnia: es hasta nueve veces mayor en sujetos de raza blanca. Lo mismo ocurre con los tumores cerebrales, más frecuentes en la raza blanca (en especial en países del norte de Europa y en Estados Unidos) que en la raza negra, orientales e hispanos. A veces las variaciones geográficas se relacionan con otros factores, como el fuerte incremento de sarcoma de Kaposi en África, en relación con la pandemia de SIDA, o de carcinoma papilar de tiroides (hasta 20 veces) en el este de Europa, relacionado con el accidente de Chernóbil⁸.

El diagnóstico precoz del cáncer infantil es fundamental, ya que el pronóstico es mejor cuando se diagnostica en estadios localizados (I-II) frente a los avanzados (III-IV)¹², además de producirse menos secuelas gracias a tratamientos menos agresivos¹³. El papel del pediatra de Atención Primaria es, por tanto, esencial. Está implicado en el diagnóstico de presunción y en los primeros pasos

Tabla 1. Malformaciones y síndromes asociados con riesgo de desarrollo de tumores^{2,19}

Malformación o síndrome	Genética/fenotipo	Tumores
Síndrome WARG	Alteraciones gen <i>WT1</i> . Aniridia, malformaciones genitourinarias, insuficiencia suprarrenal, retraso mental	Tumor de Wilms, gonadoblastoma (mutaciones del intrón 9 <i>WT1</i>)
Síndrome de Beckwith-Wiedeman	Alteración <i>CDKN1C</i> , <i>IC1</i> , <i>IC2</i> o región <i>11p15</i> . Macrosomía, macroglosia, onfalocelo, visceromegalia, hemihipertrofia, hipogluceemia	Tumor de Wilms, carcinoma adrenocortical, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumores de células germinales, rhabdomyosarcoma
Síndrome de Denys-Drash	Mutación del gen <i>WT1</i> . Nefropatía glomerular, pseudohermafroditismo masculino	Tumor de Wilms
Síndrome de Goltz-Gorlin (o de nevos basocelulares)	Mutación del gen <i>PTCH1</i> . Quiste de maxilar, hipertelorismo, calcificación de la hoz del cerebro	Carcinoma basocelular, melanoma, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, meningioma
Melanoma familiar	Mutación <i>CDKN2A</i> , <i>CDK4/CCND1</i>	Melanoma, tumores de páncreas, tumores de mama
Síndrome MEN1 (neoplasia endocrina múltiple 1 o síndrome de Werner)	Mutación del gen <i>menin</i> . Hiperparatiroidismo	Adenoma de paratiroides, tumores hipofisarios (macroadenomas), tumores enteropancreáticos (insulinoma, gastrinoma), tumor carcinoide, tumores cutáneos (lipoma, angiofibroma, etc.)
Síndrome MEN2A (síndrome de Sipple)	Mutación del gen <i>RET</i> . Hiperplasia paratiroidea	Feocromocitoma (50%), cáncer medular de tiroides (100%), adenoma paratiroideo (30%)
Síndrome MEN2B	Mutación del gen <i>RET</i> . Hábito marfanoide	Cáncer medular de tiroides (incluso neonatal), feocromocitoma, neuroma mucoso múltiple

Continúa

Tabla 1. **Malformaciones y síndromes asociados con riesgo de desarrollo de tumores^{2,19} (cont.)**

Malformación o síndrome	Genética/fenotipo	Tumores
Neuroblastoma familiar	Mutación del gen <i>ALK</i>	Neuroblastoma (riesgo 30-80%, 1-2% de los casos)
Síndrome de Ondine	Mutación del gen <i>PHOX2B</i> . Hipoventilación, Hirschsprung	Neuroblastoma (3%)
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Mutación del gen <i>VHL</i> . Angiomatosis retiniana, quistes renales, quistes pancreáticos	Hemangioblastoma (retiniano, sistema nervioso, páncreas, etc.), tumores del sistema nervioso central (astrocitoma, ependimoma, etc.), feocromocitoma, carcinoma renal (células claras), tumores endocrinos del páncreas
Síndrome de Li-Fraumeni	Mutación del gen <i>TP53</i> . Aparece en el 1% de los sarcomas infantiles. Riesgo de cáncer 15% antes de los 16 años; a los 46 años un 41% de hombres y un 84% de mujeres	Sarcomas de partes blandas, cáncer de mama precoz, tumores cerebrales, leucemia aguda, carcinoma adrenocortical, osteosarcoma, neuroblastoma, tumores de tiroides
Retinoblastoma hereditario	Mutación del gen <i>RB1</i>	Retinoblastoma (90% a los 12 meses), sarcomas (10%), cáncer vesical, de mama o de pulmón
Poliposis adenomatosa familiar	Mutación del gen <i>APC</i> . Aparición de múltiples pólipos adenomatosos (>100) en el colon	Elevado riesgo de malignización de los pólipos (adenocarcinoma) de colon (100% a los 40 años) o de duodeno (4-10%), tumores desmoides, de páncreas, de tiroides, cerebrales (meduloblastoma) y de hígado (hepatoblastoma en lactantes)
Síndrome de Peutz-Jeghers	Mutación de genes <i>LKB1/STK11</i>	Tumores de colon-recto (40-50%), estómago y duodeno (15-20%), páncreas (11%), mama (45%), útero y gónadas
Síndrome de Gardner	Mutación del gen <i>APC</i> . Múltiples pólipos en el colon	Adenomas periampulares, carcinoma de colon, quistes epidérmicos, osteomas (mandíbula, cráneo y huesos largos), carcinoma papilar de tiroides, hepatoblastoma, tumores desmoides
Síndrome de Turcot	Tipo 1 (genes <i>MSH2, MSH6, MLH1</i> y <i>PMS2</i>) y tipo 2 (gen <i>APC</i>). Poliposis colónica adenomatosa	Adenocarcinoma de colon, glioblastoma multiforme, meduloblastoma
Síndrome de Cowden	Mutación del gen <i>PTEN</i> . Síndrome dismórfico (macrocefalia)	Tumores de tiroides (10%), mama (30%, precoces), renales, endometrio y melanoma
Complejo de Carney	Mutación del gen <i>PRKAR1A</i> . Acromegalia, síndrome de Cushing, hiperpigmentación cutánea, nevos azules	Mixoma cardíaco, adenoma suprarrenal, tumores testiculares, adenoma hipofisario, schwannoma
Síndrome de Costello	Mutación del gen <i>HRAS</i> . Síndrome dismórfico, hiperlaxitud articular, retraso mental leve-moderado, desnutrición	Rabdomiosarcoma (17%), carcinoma de vejiga
Neurofibromatosis tipo 1 (de von Recklinghausen)	Mutación del gen <i>NF1</i> . Manchas café con leche (>5 mm, número >6), efélides en axila o ingle, nódulos de Lisch, escoliosis, macrocefalia, corta estatura	Neurofibromas plexiformes, gliomas (en especial del nervio óptico, 10%) y otros tumores cerebrales, leucemia aguda/crónica, síndrome mielodisplásico, feocromocitoma, rabdomiosarcoma
Neurofibromatosis tipo 2	Mutación del gen <i>NF2</i> . Manchas café con leche, catarata en edad temprana	Tumores del sistema nervioso periférico (neurinoma bilateral del VIII par [nervio vestibulococlear]), neurofibroma, schwannoma, meningioma, glioma
Esclerosis tuberosa (síndrome de Bourneville)	Mutaciones de genes <i>TSC1-2</i> . Epilepsia grave (60%), retraso mental (50%), lesiones cutáneas (95%), afectación renal y cardíaca	Angiofibromas, tumores cerebrales (astrocitoma 5%), hamartomas retinianos, rabdomiosarcoma cardíaco (y otras localizaciones), angiomiolipomas renales, linfangioleiomiomatosis pulmonar
Disgenesia gonadal (46, XX)	Mutaciones de genes <i>FSHR, BMP15</i> y <i>NR5A1</i> . Insuficiencia ovárica, amenorrea, pubertad retrasada	Gonadoblastoma, disgerminoma
Disgenesia gonadal (46, XY)	Mutaciones de genes <i>SRY, NROB1, SF-1/NR5A1</i> y <i>WT1</i> . Genitales ambiguos, criptorquidia, hipospadias	Tumores testiculares, tumor de Wilms (mutación <i>WT1</i>)

Continúa

Tabla 1. **Malformaciones y síndromes asociados con riesgo de desarrollo de tumores^{2,19} (cont.)**

Malformación o síndrome	Genética/fenotipo	Tumores
Síndrome de Sturge-Weber	Mutación del gen <i>GNAQ</i> . Mancha en vino Oporto, glaucoma, convulsiones (en ocasiones refractarias a tratamiento)	Feocromocitoma, malformaciones vasculares
Anemia de Fanconi	Mutaciones en 15 genes (<i>FANCA</i> – <i>FANCP</i>). Retraso del crecimiento, manchas café con leche, hiper/hipopigmentación, malformaciones (óseas, urinarias, cardíacas), microstomía, aplasia medular	Leucemia aguda (>mieloide), mielodisplasia, tumores sólidos (ginecológicos, cabeza y cuello, esófago, hepáticos). Susceptibilidad aumentada a carcinógenos químicos o físicos (p. ej., rayos X)
Xeroderma pigmentosum	7 genes (<i>XPA</i> a <i>XPG</i>). Riesgo elevado ante exposición a la radiación UV (necesidad de fotoprotección). En ciertos casos: deficiencia mental, sordera, ataxia, arreflexia	Tumores de la piel (melanoma, carcinoma basocelular, espinocelular), linfomas, leucemias
Síndrome de Bloom	Mutación del gen <i>BLM</i> . Hipersensibilidad solar, talla baja, telangiectasias, hipogonadismo, inmunodeficiencia	Leucemia, linfoma, carcinomas (en edades más tempranas, multiplicidad)
Exostosis múltiple	Mutaciones de genes <i>EXT1-3</i> . Deformidades óseas	Osteocondroma
Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Barr)	Mutación <i>ATM</i> , <i>MRE11</i> . Ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias, inmunodeficiencia, infecciones	Leucemia, linfomas, tumores del sistema nervioso central
Síndrome de Down	Fenotipo peculiar, hipotonía muscular, discapacidad cognitiva	Síndrome mieloproliferativo transitorio del neonato, leucemia aguda

diagnósticos en un 60-80%¹⁴⁻¹⁵ de los casos, según algunas series. El diagnóstico se realiza en Urgencias en el 36-42,6% de los casos, tras una o varias visitas^{14,16}.

Los tipos más frecuentes de neoplasias infantiles son las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. La incidencia de tumores infantiles se resume en la [Figura 1](#)³ y su distribución por edades en la [Figura 2](#)¹.

¿CÓMO CONSEGUIR UN DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER INFANTIL?

Ninguna prueba de laboratorio o imagen sustituye a una anamnesis y exploración física exhaustivas¹³. El diagnóstico precoz se apoya en tres puntos clave⁶:

- **Elevado índice de sospecha.** Las neoplasias infantiles son raras, pero precisamente por ello no pueden diagnosticarse si no se piensa en ellas dentro del diagnóstico diferencial de patologías comunes hematológicas, linfáticas, neurológicas, gastrointestinales, cutáneas y de partes blandas o del aparato locomotor, entre otras.
- **Deben reconocerse los grupos de alto riesgo.** Existen determinados grupos de pacientes en los que se

debe extremar la vigilancia por su mayor predisposición al desarrollo de tumores: síndromes neurocutáneos, malformaciones congénitas, cromosomopatías, inmunodeficiencias o historia familiar de cáncer hereditario.

- **Deben reconocerse las “banderas rojas”.** Existen determinados síntomas y signos-guía sugerentes de cáncer infantil, que aparecen hasta en el 85% de los niños que desarrollan una neoplasia y que se exponen a continuación.

En 1991, Pollock *et al.* describieron una asociación entre la edad y el tiempo de demora diagnóstica. Observaron de forma significativa un mayor retraso a medida que aumentaba la edad del niño¹⁷, lo que se ha reproducido en estudios más recientes^{13,18}. Esto podría justificarse por existir una mayor vigilancia y contacto físico (cambio de pañales, baño, juego, etc.) de los padres con los niños durante su lactancia y época preescolar, así como una mayor cantidad de revisiones y visitas al pediatra que cuando son mayores. El retraso diagnóstico varía para cada tipo de tumor y, así, es menor para el tumor de Wilms o el neuroblastoma, en contraposición, por ejemplo, con los linfomas de Hodgkin o los tumores cerebrales¹³.

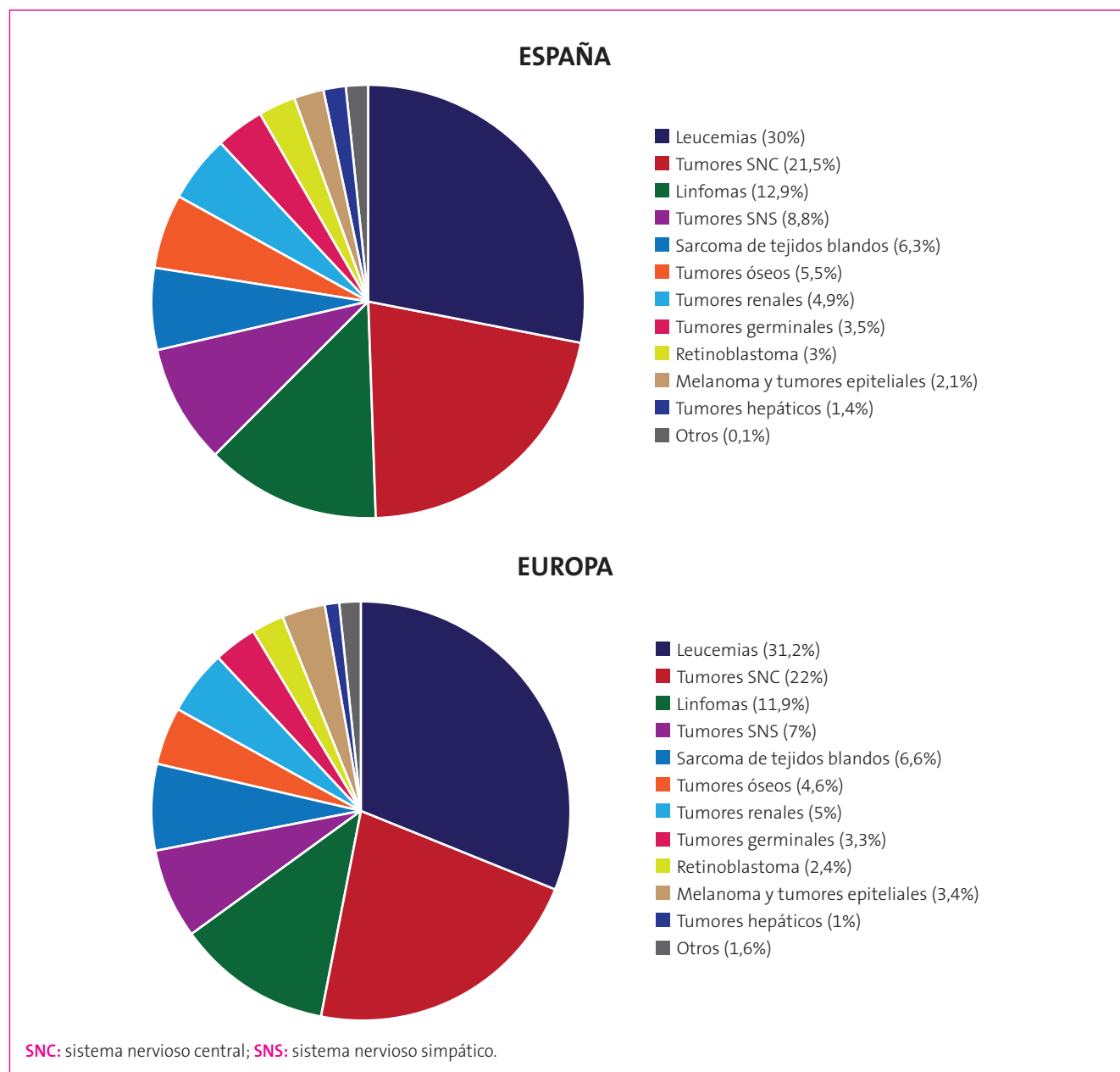


Figura 1. Distribución por grupo diagnóstico de los tumores infantiles en España, de 0-14 años entre 2000-2011³, en comparación con registros europeos

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS-GUÍA SUGERENTES DE CÁNCER INFANTIL?

Las neoplasias infantiles suelen presentarse en su inicio con síntomas inespecíficos que imitan la patología banal pediátrica¹⁵, lo que, junto con lo infrecuente del cáncer infantil, hace que exista a menudo un bajo índice de sospecha. Un estudio reciente ha demostrado el bajo valor predictivo positivo de los síntomas iniciales de cáncer en la infancia¹⁹. En algunas ocasiones, la neoplasia se

descubre como hallazgo casual en una prueba de imagen realizada por otro motivo. La probabilidad de que un pediatra de Atención Primaria diagnostique una neoplasia oscila como máximo una vez cada 5-7 años², en algunos casos cada 20 años⁵. Cuando los síntomas generales sean atribuibles a enfermedades banales (cefalea, cojera, fiebre, anorexia, pérdida de peso, vómitos, adenopatías, etc.) pero perduren en el tiempo o se asocien a una nueva sintomatología, debe realizarse una revisión del diagnóstico de sospecha. Es importante considerar los tumores

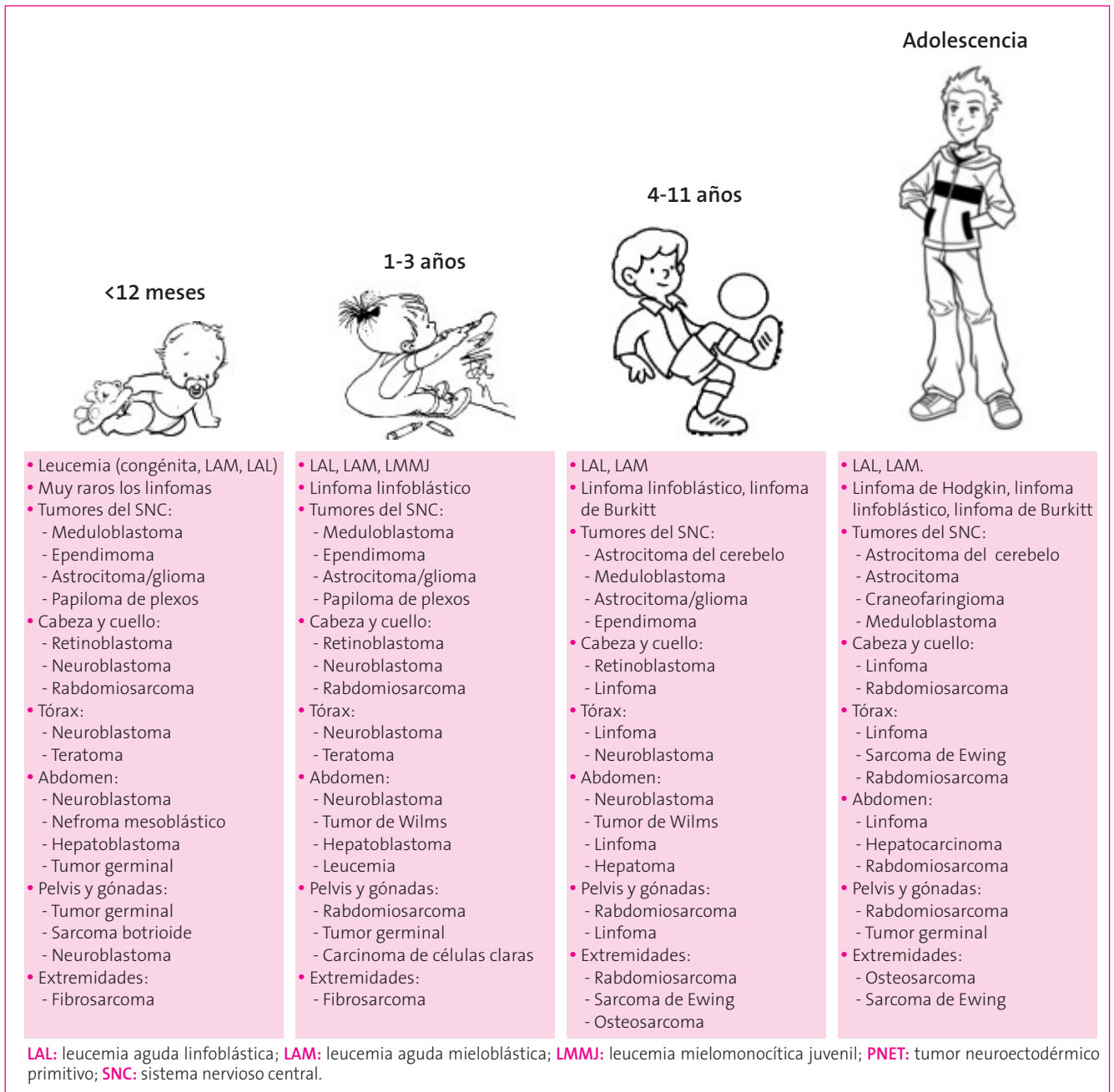


Figura 2. Predominio del tipo de cáncer infantil según edad y localización

infantiles dentro del diagnóstico diferencial cuando hay cambios comportamentales bruscos objetivados por los padres (especialmente en niños pequeños)². A continuación se desarrollan los síntomas y signos más habituales (Tabla 2).

Cefalea

Es un síntoma frecuente, afecta aproximadamente al 5% de la población infantil en edad escolar². Rara vez

aparece de forma aislada cuando existe una neoplasia subyacente, pues en un 95% de los casos se acompaña de focalidad neurológica u otros signos de alarma^{2,20}. Las siguientes son características preocupantes: 1) aparece en menores de tres años; 2) tiene un predominio matutino y/o despierta al niño por la noche; 3) apareció hace menos de seis meses y persiste más de dos semanas; 4) se asocia a vómitos recurrentes, “en escopetazo”, de aparición nocturna o precedidos por cefalea; 5) asocia focali-

Tabla 2. Síntomas y signos de alerta que deben hacer pensar en un cáncer pediátrico

Síntomas y signos	¿Cuándo evaluar?	Tipo de cáncer	Pruebas complementarias
Fiebre	Duración >14 días sin causa identificada o recurrente, síndrome constitucional o síntomas B, anomalías en la exploración (palidez, púrpura, visceromegalias, adenopatías, etc.)	Leucemia, linfoma, tumores sólidos	Hemograma, VSG, extensión de sangre periférica, bioquímica (LDH, ácido úrico, iones), serologías. En ocasiones: radiografía de tórax, ecografía abdominal
Vómitos	Duración >7 días sin una causa identificada	Masa abdominal	Ecografía abdominal, TAC abdominal (si hay sospecha de tumor)
	Asociación con cefalea que despierta de noche	Tumor cerebral	TAC/RM cerebral
Estreñimiento	Persistente, que no responde a tratamiento en un mes o con signos de obstrucción intestinal o invaginación	Masa abdominal	Ecografía abdominal, TAC/RM abdominopélvica (si hay sospecha de tumor)
Tos	Duración >15 días sin causa identificada, asociación con disfonía persistente	Masa mediastínica	Radiografía de tórax (AP y lateral), TAC de tórax, Mantoux
Dolor óseo y/o muscular	Dolor prolongado más de dos semanas, multifocal, progresivo, de aparición nocturna, con aumento de partes blandas sin traumatismo, manifestaciones sistémicas (fiebre, adenopatías, palidez, etc.)	Sarcoma óseo, sarcoma de partes blandas, leucemia, neuroblastoma	Radiografía ósea, analítica (hemograma, frotis de sangre periférica, VSG, ácido úrico, LDH), RM/TAC de la localización
Cefalea	Despierta al niño por la noche, vómitos en escopetazo, intensidad en aumento progresivo, cambios de carácter, signos neurológicos, ausencia de antecedentes familiares de migraña	Tumor del sistema nervioso central	TAC craneal, RM cerebral (en tumores de fosa posterior)
Hematuria	Debe identificarse su causa de inmediato	Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma	Sedimento de orina, cultivo de orina, ecografía abdominal
Linfadenopatía	Debe evaluarse si mide >2,5 cm sin respuesta a tratamiento antibiótico durante 7 días, persistencia >4-6 semanas, progresión rápida, indolora, síntomas sistémicos, alteración radiológica o exploratoria (palidez, hepatoesplenomegalia, púrpura, etc.)	Linfoma, leucemia, enfermedad metastásica	Hemograma, VSG, frotis de sangre periférica, bioquímica (ácido úrico, LDH, iones), PCR, serologías, Mantoux, radiografía de tórax, ecografía abdominal
Dificultad en la micción	Evaluación inmediata si se descartan otras posibles causas que lo justifiquen	Rabdomiosarcoma	Ecografía abdominal, TAC abdominal
Masa testicular	Crecimiento lento, progresivo, indolente, con síntomas generales, adenopatías y/o visceromegalias	Tumor germinal, linfoma, leucemia	Hemograma, VSG, extensión de sangre periférica, serología, ecografía testicular
Masa de partes blandas	Lesiones persistentes o progresivas de etiología no aclarada, aumento rápido de tamaño, ulceración de la piel, fijación a planos profundos, dolor óseo	Leucemia, linfoma, tumor óseo, metástasis (neuroblastoma)	Hemograma, VSG, extensión de sangre periférica, bioquímica (ácido úrico, LDH), radiografía de tórax, ecografía de partes blandas y abdominal
Leucocoria	Debe ser valorado siempre por un especialista	Retinoblastoma	Fondo de ojo, resonancia magnética
Otorrea persistente	Debe estudiarse más a fondo cuando se asocia con otra sintomatología (masa, adenopatías, síntomas generales) o no existe un diagnóstico de certeza	Rabdomiosarcoma, histiocitosis	Valoración otorrinolaringológica, RM cerebral/peñasco

LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

dad neurológica; 6) asocia alteraciones oftalmológicas (papiledema, disminución de agudeza, nistagmo, etc.); 7) presenta variaciones en su patrón, características, frecuencia o intensidad, con un curso progresivo; 8) aumenta con la tos o maniobras de Valsalva; 9) asocia talla baja o desaceleración del crecimiento; 10) asocia diabetes insípida; 11) existe antecedente personal o familiar de neurofibromatosis; y 12) no existe antecedente familiar de migraña. La tríada clásica consistente en cefalea, vómitos y papiledema, y aparece solo en un tercio de los tumores cerebrales.

Es esencial realizar una historia clínica detallada (duración, localización, frecuencia, causas precipitantes, intensidad, horario, etc.) y una exploración neurológica exhaustiva. Una buena exploración detecta anomalías en hasta un 90-95% de los niños que padecen un tumor cerebral, lo cual resulta ser una útil herramienta de *screening*²⁰. La evaluación a través de métodos de neuroimagen es controvertida la gran mayoría de las veces, por lo que se reserva a aquellos casos con sintomatología de menos de seis meses de evolución y algún síntoma o signo de alarma predictor de una lesión ocupante de espacio intracraneal².

Linfadenopatías

El aumento de volumen de ganglios linfáticos es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria. Los ganglios cervicales e inguinales se palpan con frecuencia en niños sanos. Deben vigilarse si su tamaño es superior a 1-1,5 cm. En general, se debe a procesos reactivos o infecciosos, pero puede tratarse de un primer signo de presentación de linfomas, leucemias y tumores sólidos (neuroblastoma, sarcomas, etc.) o de una histiocitosis².

Las siguientes características deben hacer sospechar que una linfadenopatía tiene un origen neoplásico^{2,20}: 1) adenopatías persistentes durante más de 4-6 semanas o rápidamente progresivas, en las que no hay un origen infeccioso; 2) cualquier adenopatía mayor de 2,5 cm en ausencia de signos de infección y sin respuesta a un ciclo de antibióticos; 3) localización supraclavicular, retroauricular o epitroclear, con atención también a las axilares; 4) si se acompañan de sintomatología sistémica (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, etc.); 5) si se observan alteraciones en la radiografía de tórax (masa me-

diastínica, adenopatías, etc.); y 6) si asocian palidez, hepatoesplenomegalia púrpura u otras masas⁶.

Tal como ocurre con muchos otros procesos, es esencial realizar una adecuada anamnesis: detallar el tiempo de evolución, la ubicación (localizadas o generalizadas), los síntomas asociados, el contacto con animales, los viajes al extranjero o medios rurales, el tamaño y el aspecto de las adenopatías, así como sus características evolutivas en el tiempo. Las adenopatías secundarias a malignidad se describen como fijas, de consistencia dura/gomosa, formando conglomerados y no acompañadas de dolor ni de signos inflamatorios.

En la mayoría de los casos puede vigilarse la evolución y la respuesta a los tratamientos durante un par de semanas. Estaría indicada la biopsia ganglionar (preferible a la punción-aspiración con aguja fina) si se acompañan de: 1) alteraciones radiológicas del tórax (adenopatías, masa mediastínica); 2) síndrome constitucional; 3) hepatoesplenomegalia; 4) localización atípica (supraclavicular, epitroclear, retroauricular); y 5) adenopatías rápidamente progresivas sin etiología infecciosa o inflamatoria evidente^{2,20}.

Dolores osteoarticulares

El dolor óseo es un motivo de consulta frecuente por patología banal, pero también puede ser la primera manifestación de una tumoración ósea primaria (osteosarcoma, sarcoma de Ewing) o de una leucemia aguda (hasta un 60% presenta sintomatología musculoesquelética)⁶. En ocasiones, la naturaleza insidiosa de los dolores secundarios a un tumor óseo hace difícil su diagnóstico, pero hay características que deben ponernos en alerta²: 1) localización difusa o multifocal; 2) aparición intermitente en su inicio, pero progresivamente más persistente; 3) aparición o intensificación durante la noche, que llega a interrumpir el sueño; 4) intensidad desproporcionada en relación con los hallazgos físicos, sin observarse signos inflamatorios asociados; 5) afectación articular con limitación funcional (por ejemplo, alteración de la marcha); 6) manifestaciones sistémicas (por ejemplo, síndrome constitucional, fiebre, etc.); 7) palpación de masa sobre una región ósea u otro nivel; y 8) ausencia de antecedente traumático. Una presentación con hepatoesplenomegalia, adenopatías, fiebre de origen desconocido, palidez, hematomas o equimosis debe hacer sospechar un síndrome linfoproliferativo.

¿CUÁLES SON LOS SIGNOS-GUÍA SUGERENTES DE CÁNCER INFANTIL?

Febrícula o fiebre persistente (de causa inexplicable)

La fiebre es un motivo de consulta frecuente en patologías pediátricas benignas, pero también es habitual que se presente en las primeras fases del cáncer infantil. Debe alarmarnos cuando tenga una duración prolongada (>10-14 días) o sea recurrente sin un origen conocido, así como cuando se asocie a un síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso), síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna), dolor osteoarticular o anomalías en la exploración física (palidez, hematomas, poliadenopatías, hepatoesplenomegalia, aftas orales)⁶. Estas manifestaciones en conjunto obligan a descartar una malignidad hematológica (leucemia, linfoma) y algunos tumores sólidos (por ejemplo, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, etc.).

Palidez y/o púrpura

Son hallazgos preocupantes en la infancia, en especial si aparecen de forma conjunta o se asocian con fiebre de origen desconocido, síndrome constitucional, hepatoesplenomegalia y/o múltiples adenopatías en la exploración. La palidez debe valorarse en mucosas (por ejemplo, conjuntival). Debemos derivar para estudio, en especial de la médula ósea, cuando se asocie con los siguientes casos²⁰: 1) tumores sólidos al diagnóstico; 2) presencia de blastos en sangre periférica; 3) afectación significativa de una o más series hematológicas sin una explicación; 4) pancitopenia asociada con linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia.

Masa mediastínica

Las masas mediastínicas pueden presentarse como un hallazgo casual en una exploración radiológica rutinaria o diagnosticarse mediante los síntomas compresivos de estructuras adyacentes al tumor: obstrucción de la vía aérea superior (tos, disnea, estridor, disfonía, etc.), derrame pleural o pericárdico maligno, síndrome de vena cava superior (edema cervical y/o facial, distensión de las venas cervicales, plétora facial, tos, disnea, etc.) o, en el caso de tumores del mediastino posterior, por disfagia, compresión medular o de la salida de raíces nerviosas^{2,20}. En casos como el síndrome de vena cava superior o la compresión medular, estamos ante auténticas urgencias oncológicas. En la **Tabla 3** se exponen los diagnósticos pediátricos de sospecha más frecuentes según la localización topográfica.

Masa abdominal

El hallazgo de una masa abdominal supone una urgencia diagnóstica en Pediatría. A menudo se observa mediante palpación, descubierta como hallazgo casual por los padres (durante el juego, el baño, etc.) o en una exploración rutinaria realizada por el pediatra. Es posible tener una orientación diagnóstica según la edad del niño y la localización de la masa (**Tabla 4**)². Una adecuada anamnesis que desgrane los síntomas asociados junto con una minuciosa exploración física aportan mucha información. La palpación abdominal debe realizarse con ambas manos, de forma cuidadosa (para evitar la rotura del tumor). Asimismo, han de detallarse las características de la masa (localización, tamaño, consistencia, movilidad, relaciones, forma, etc.)². Deben registrarse las

Tabla 3. Localización topográfica de las masas mediastínicas y sus diagnósticos diferenciales

Localización	Neoplasias	Otros diagnósticos
Mediastino anterior	Las 5 T's: <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia/linfoma linfoblástico T • Tumor de células germinales (p. ej., teratoma maduro/inmaduro) • Timoma • Tumores de tiroides • Tumores de partes blandas 	Hiperplasia tímica Dilatación de la aorta torácica
Mediastino medio	Linfomas (en especial tipo Hodgkin) Metástasis ganglionares de otros tumores Tumores de células germinales	Quiste broncogénico Quiste pericárdico
Mediastino posterior	Tumores de estirpe neurogénica (neuroblastoma, ganglioneuroma, etc.) Linfomas Sarcomas y tumores de la familia Ewing Sarcomas de partes blandas (p. ej., rabdomiosarcoma)	Duplicación esofágica

Tabla 4. **Diagnóstico diferencial de las masas abdominales según edad y localización**

Localización	Tumores malignos	Tumores benignos
Hígado	Hepatoblastoma Hepatocarcinoma	Hamartoma Hemangioma y otras anomalías vasculares/linfáticas Hemangioendotelioma
Riñón	Tumor de Wilms Neuroblastoma	Hidronefrosis Riñón poliquístico Nefroma mesoblástico
Suprarrenal	Neuroblastoma Feocromocitoma Carcinoma	Hematoma Adenoma
Tubo digestivo y mesenterio	Linfoma no Hodgkin Leiomiomasarcoma Sarcoma embrionario	Duplicación intestinal Quiste mesentérico Poliiposis juvenil Hemangioma
Bazo	Leucemia aguda Linfoma no Hodgkin Linfoma de Hodgkin	Esplenomegalia congestiva Infección (mononucleosis infecciosa, leishmaniasis, etc.) Hemangioma Inmunodeficiencia
Tracto urinario inferior y genital	Tumor de células germinales Rabdomiosarcoma vesical Rabdomiosarcoma prostático	Quiste ovárico Teratoma maduro Quiste folicular
Retroperitoneo	Neuroblastoma Teratoma maligno Sarcoma de partes blandas	Ganglioneuroma Teratoma benigno Adenoma córtico-suprarrenal

malformaciones (aniridia, hemihipertrofia, etc.) o los síndromes de predisposición genética al desarrollo de tumores (Tabla 2).

Masa cutánea o de partes blandas

En la infancia, la mayoría de las tumoraciones cutáneas son de etiología benigna. Es sospechosa la malignidad cuando se dan las siguientes características: 1) comienzo neonatal y crecimiento posterior (con excepción de los hemangiomas); 2) crecimiento rápido y progresivo; 3) ulceración de la piel y/o fijación a planos profundos; 4) consistencia dura; 5) tamaño mayor de 3 cm; y 6) asociación a dolor óseo².

Masa testicular

Suele ser un hallazgo casual al palpar el niño o los padres el testículo agrandado. En general su crecimiento es progresivo, no doloroso. Es necesario valorar la presencia de sintomatología acompañante (fiebre, síndrome constitucional, etc.) y realizar una exploración cuidadosa en busca de hallazgos físicos: masa inguinal, hidrocele, adenopatías inguinales (o en otras localizaciones) y hepatoesplenomegalia. Debemos descartar un tumor germi-

nal, pero también una infiltración por un tumor sólido (por ejemplo, rabdomiosarcoma) o un proceso linfoproliferativo⁶.

Cambios en la órbita o en el ojo

La pérdida de visión y la aparición de un estrabismo no preexistente pueden ser signos de un proceso maligno subyacente. Cualquier niño mayor de tres meses que desarrolle un estrabismo o en el que se objeque un reflejo pupilar blanco (leucocoria), debe ser estudiado con objeto de descartar un retinoblastoma^{6,18}. La proptosis puede ser un signo de tumoraciones orbitarias (neuroblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, linfoma y leucemia)⁶. En todos estos casos, un especialista debe realizar de forma urgente una exploración exhaustiva.

Malformaciones y síndromes asociados con el desarrollo de tumores (Tabla 2)

Existe un riesgo aumentado de cáncer en determinadas cromosopatías y síndromes hereditarios. Alrededor de un 2-7,6% de las neoplasias infantiles tienen una condición subyacente predisponente^{7,15}. Uno de cada 900 adultos jóvenes es superviviente de cáncer in-

fantil y en los próximos años lo será uno de cada 250¹³. Es importante, por consiguiente, conocer si son portadores de mutaciones genéticas transmisibles a sus descendientes.

Debemos sospechar que una neoplasia infantil tiene un componente hereditario cuando⁷: 1) hay dos generaciones o más afectadas por el mismo tipo de cáncer o afín; 2) hay dos o más miembros de una familia afectados por un tipo raro de neoplasia; 3) la edad de aparición es más temprana de lo esperable para ese tipo de cáncer; 4) en tumores bilaterales, multifocales o más agresivos de lo esperable, 5) en tumores sucesivos (segundos o terceros tumores) en un mismo individuo; 6) en tumores que afecten a dos sistemas orgánicos diferentes.

Cuando sabemos que un niño padece un determinado síndrome se puede establecer una historia natural e instaurar un programa adecuado de seguimiento y diagnóstico precoz de tumores, como ocurre, por ejemplo, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Silván AM, Santana V. Signos y síntomas de alarma en el cáncer infantil. [Monografía en internet]. *Oncopedia – Cure4kids™*; 2010 [en línea] [consultado el 10/02/2014]. Disponible en: https://www.cure4kids.org/ums/oncopedia/case_detail/chapter/?id=34
2. García Hernández B. Sospecha de cáncer en pediatría. *Pediatr Integral* 2008;XII(6):537-44.
3. Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RNTI-SEHOP) [base de datos en Internet]. Valencia: Universitat de València, 2014 [en línea]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>
4. Ahrensberg JM, Hansen RP, Olesen F, Schrøder H, Vedsted P. Presenting symptoms of children with cancer: a primary-care population-based study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(600):e458-65.
5. Fernández-Teijeiro Álvarez A. Signos de sospecha de neoplasias. En: XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Tenerife, octubre de 2008.
6. Stones DK. Childhood cancer: Early warning signs. *CME*. 2010;28(7):314-6.
7. Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. Les prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant en 2011. *Bull Cancer*. 2011;98(5):459-75.
8. Navajas A, Peris R. Tumores en la infancia: consideraciones epidemiológicas y terapéuticas. *JANO*. 2007;1668:29-37.
9. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2013. pii: S1438-4639(13)00158-2.
10. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. *Environ Res*. 2013;127:1-6.
11. Zhao L, Liu X, Wang C, Yan K, Lin X, Li S, *et al*. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leuk Res*. 2014;38(3):269-74.
12. Young G, Toretzky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2144-54.
13. Rodrigues KE, De Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):29-34.
14. Escribano Ceruelo E, García-Miguel P, González Navarro A, González Hernández MJ. El papel del pediatra de Atención Primaria en la atención a los niños con cáncer. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7:371-6.
15. García Hernández B. Signos y síntomas sugerentes de cáncer en la infancia en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2004.VIII(6):524-32.
16. Yaque Navarrete M, Macías Seda J, Cruz Domínguez I, Álvarez Gómez JL, Cantero Sánchez FJ. El pediatra de Atención Primaria y la atención integral del paciente oncológico. En: XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Sevilla, octubre de 2000.
17. Pollock MPH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr*. 1991;119:725-32.
18. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician*. 2013;88(3):185-92.
19. Dommert RM, Redaniel MT, Stevens MC, *et al*. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer*. 2012;106(5):982-7.
20. Madero L. Signos y síntomas de alarma de cáncer en la infancia. Mesa redonda Sevilla 2000. En: XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Sevilla, octubre de 2000.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP. Chapter 6: Clinical Assessment and Differential Diagnosis of the Child with Suspected Cancer. En: Philip A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 146-59.
Capítulo de un tratado clásico de Oncohematología Pediátrica, en el que se realiza una revisión exhaustiva del manejo clínico inicial ante una sospecha de cáncer infantil, así como los diagnósticos diferenciales que deben plantearse en cada caso, repasando los síntomas y signos-guía uno a uno.

- Neville KA, Steuber CP. Clinical assessment of the child with suspected cancer. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2014 [en línea] [consultado el 21/02/2014]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-of-the-child-with-suspected-cancer?source=search_result&search=infantile+cancer&selectedTitle=1%7E150
Monografía con contenido actualizado (última revisión en noviembre de 2013) y expuesta de forma muy clara, que desgana los principios generales de evaluación de un paciente pediátrico con sospecha de cáncer, los síntomas/signos comunes y los pasos para establecer el diagnóstico.