



## Neuroblastoma hereditario

*También llamado: Susceptibilidad a tumores neuroblásticos vinculada a ALK, susceptibilidad a tumores neuroblásticos vinculada a PHOX2B*

### ¿Qué es el neuroblastoma hereditario?

El neuroblastoma es un cáncer de las células nerviosas. Afecta principalmente a niños de menos de 5 años y rara vez se da en adultos. Un neuroblastoma se desarrolla cuando células nerviosas jóvenes, llamadas neuroblastos, crecen descontroladamente y forman un tumor. La mayoría de las veces, los neuroblastomas comienzan en el tejido nervioso de las glándulas suprarrenales. Estas glándulas son pequeños órganos que producen hormonas y están ubicadas encima de cada riñón. Las hormonas son sustancias químicas que son importantes para enviar mensajes dentro del cuerpo. A veces los neuroblastomas comienzan en las células nerviosas del abdomen, pecho, cuello o pelvis.

Los neuroblastomas se dan con mayor frecuencia en niños sin antecedentes familiares de la enfermedad. Esto se llama neuroblastoma esporádico. Sin embargo, en 1-2% de los casos, se puede heredar una probabilidad mayor de desarrollar neuroblastoma de uno de los padres. Esto se conoce como neuroblastoma hereditario. Los niños con neuroblastoma hereditario tienen más probabilidades de tener una cantidad mayor de tumores y de ser diagnosticados a una edad más temprana que las personas con neuroblastoma esporádico.

El neuroblastoma hereditario con frecuencia difiere en su gravedad, incluso entre personas de la misma familia. Algunos podrían tener muchos tumores, en tanto que otros no desarrollan ni un solo tumor. Incluso en la misma persona con la afección, algunos tumores podrían reducirse y desaparecer por sí solos, en tanto que otros son más agresivos y siguen creciendo.

### ¿Qué causa el neuroblastoma hereditario?

El neuroblastoma hereditario es causado por cambios en uno de dos genes: *ALK* o *PHOX2B*. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. Los genes *ALK* y *PHOX2B* controlan cómo y cuándo crecen las células nerviosas, cómo y cuándo se *dividen*, y *cómo* y *cuándo mueren*. Los investigadores creen que las mutaciones de *ALK* y *PHOX2B* causan neuroblastomas al afectar el crecimiento y desarrollo de las células neurales, lo que las hace más propensas a volverse cancerosas.

La mayoría de las personas que no tienen neuroblastoma hereditario son portadoras de dos copias funcionales de los genes *ALK* y *PHOX2B* en sus células. Una copia es heredada de la madre y la otra, del padre. Las células de las personas con neuroblastoma hereditario contienen una copia del gen *ALK* o *PHOX2B* funcional y la otra copia alterada. Esta alteración hace que el gen no funcione correctamente. Esto se llama mutación. *Entre las personas con neuroblastoma hereditario, las mutaciones del gen ALK son mucho más frecuentes que las del gen PHOX2B.*



La mayoría de los niños con neuroblastoma hereditario causado por una mutación del gen *ALK* han heredado esta mutación de uno de sus padres. No obstante, algunos niños con mutaciones en el gen *ALK* son los primeros en sus familias en portar la mutación. La mayoría de los niños con neuroblastoma hereditario causado por una mutación en el gen *PHOX2B* no heredaron la mutación de ninguno de sus padres. Estos niños no tienen antecedentes de la afección en sus familias. En estos casos, la alteración ocurrió en un óvulo o en un espermatozoide cuando el niño se formó o en una de las células del niño durante el embarazo. Estos niños son los primeros con neuroblastoma hereditario en sus familias vinculado al gen *PHOX2B*.

Sin importar cómo adquirieron la mutación, las personas con neuroblastoma hereditario tienen un 50% (1 en 2) probabilidades de transmitírselo a sus hijos.

### **¿Cuál es el riesgo de cáncer para personas con neuroblastoma hereditario?**

Las personas con un gen *ALK* o *PHOX2B* alterado corren un mayor riesgo de desarrollar tumores, incluidos neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas. El riesgo es más alto durante la primera infancia y disminuye a fines de la niñez. Las personas con una mutación de *ALK* tienen un 50-60% de probabilidades de desarrollar un tumor. Los médicos no saben con exactitud cuál es el riesgo para las personas con una mutación del gen *PHOX2B* porque es mucho menos frecuente.

### **¿Qué otros síntomas o características físicas se observan en personas con neuroblastoma hereditario?**

Es probable que las personas con neuroblastoma hereditario tengan otros problemas médicos además del riesgo mayor de tener tumores. Algunos de estos problemas se deben a los tumores en crecimiento. No todas las personas con neuroblastoma hereditario tienen todos los síntomas que se indican a continuación:

- Síntomas similares a los de la gripe (fiebre, sensación de cansancio/fatiga, dolor, pérdida del apetito y de peso, o diarrea)
- Hinchazón en el abdomen (panza) si hay un tumor presente
- Dificultad para respirar si hay un tumor en el pecho
- Síndrome de Horner si hay un tumor en el cuello: esta afección causa daño en los nervios del cuello y da como resultado párpados caídos, pupilas pequeñas, disminución en la sudoración y piel enrojecida.
- Algunos tumores pueden liberar hormonas que podrían causar presión arterial alta, ritmo cardíaco acelerado, enrojecimiento de la piel y sudoración.
- Síndrome opsoclono-mioclono: una afección muy poco frecuente que causa movimientos oculares rápidos y movimientos de contracción muscular.

Los pacientes con mutaciones en el gen *PHOX2B* a menudo tienen otras afecciones que afectan el sistema nervioso, incluidas las siguientes:

- Enfermedad de Hirschsprung: una afección del intestino grueso (colon), en la que faltan algunos nervios. Esto ocasiona bloqueos intestinales o dificultades para pasar deposiciones.

- Disminución de la motilidad esofágica: una afección del esófago, el tubo que conecta la boca con el estómago. En esta afección, la transferencia de alimentos de la boca al estómago no funciona lo bien que debería.
- Síndrome de hipoventilación central congénita: una afección del sistema nervioso central por la cual el control de la respiración está ausente o no funciona correctamente.

Estas afecciones neurológicas no se ven en personas con mutaciones del *ALK*.

### ¿Cómo se evalúa a las personas con neuroblastoma hereditario para determinar si tienen tumores?

Las personas con neuroblastoma hereditario deben ser controladas por un médico que conozca bien la afección y se especialice en el tratamiento de neuroblastomas. Los niños con neuroblastoma hereditario deben someterse a evaluaciones regulares para detectar tumores lo antes posible. El objetivo de la evaluación es encontrar y tratar los tumores precozmente para permitir que los pacientes obtengan los mejores resultados.

En este momento, no existen recomendaciones de evaluaciones de cáncer estándar para los niños con neuroblastoma hereditario, pero se han considerado las siguientes:

- **Exámenes físicos anuales** por parte de un médico que conozca bien el neuroblastoma hereditario.
- **Análisis de orina** para estudiar los niveles de ciertos tipos de hormonas llamadas catecolaminas. El nivel de catecolaminas en la orina suele ser más alto en personas con tumores de neuroblastoma que en aquellas que no los tienen. Estos análisis deben comenzar en el momento del diagnóstico y repetirse cada 1–2 meses hasta el año de edad y luego cada 3–4 meses hasta los 10 años de edad.
- **Ecografías abdominales.** Éstas deben comenzar en el momento del diagnóstico y repetirse cada 1–2 meses hasta el año de edad y luego cada 3–4 meses hasta los 10 años de edad. Si se sospecha la presencia de un tumor, deben tomarse imágenes más detalladas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) y el niño debe ser visto por un especialista en cáncer pediátrico (oncólogo pediátrico).
- **Revisiones anuales** con el pediatra habitual del niño.

Es posible que las recomendaciones cambien con el tiempo, a medida que los médicos obtengan más información sobre el neuroblastoma hereditario. Los padres deben hablar sobre todas las opciones de evaluación para sus hijos con un médico que conozca bien el neuroblastoma hereditario. Dado que es una afección compleja, es muy importante que los padres busquen a un médico experimentado para sus hijos.

### ¿Cómo se hacen las pruebas genéticas para el neuroblastoma hereditario?

El médico podría sospechar neuroblastoma hereditario después de estudiar la historia clínica o los antecedentes familiares de una persona. En la mayoría de los casos, un médico o un asesor genético harán preguntas acerca de la salud de la persona y de otros miembros de la familia.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado tumores, qué tipos de tumores y a qué edades aparecieron. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y los asesores genéticos examinarán el árbol genealógico para descubrir:

- Si hay más desarrollos de cáncer de lo normal.
- Si los cánceres aparecieron a edades menores de lo esperado, y
- Si los tipos de tumores coinciden con los que podrían verse en aquellas personas con neuroblastoma hereditario.

Si se sospecha que un niño u otros miembros de la familia tienen neuroblastoma hereditario, el médico o el asesor genético probablemente recomendarán pruebas genéticas del gen *ALK*, del gen *PHOX2B*, o de ambos.

### **Pruebas genéticas de diagnóstico**

Si el médico o el asesor genético sospechan que una persona tiene neuroblastoma hereditario, las pruebas de diagnóstico se podrán llevar a cabo de la siguiente manera:

- Se obtiene una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.
- Se revisan ambas copias del gen *ALK*, del gen *PHOX2B* o de ambos genes de la persona en busca de posibles alteraciones. Un especialista en genética compara las dos copias del gen *ALK* o del gen *PHOX2B* de la persona con copias normales de esos genes. Si hay diferencias, el especialista decide si podrían causar una determinada afección, como neuroblastoma hereditario.
- Si se encuentra una mutación del gen *ALK* o del gen *PHOX2B*, el asesor genético trabajará junto a la familia de las siguientes maneras:
  - Ayudar a que la familia entienda los riesgos de cáncer del neuroblastoma hereditario
  - Averiguar si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a las pruebas para detectar la mutación.
  - Ayudar a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

Es importante recordar que las pruebas genéticas no siempre encuentran una mutación en los genes *ALK* o *PHOX2B* en todas las personas con neuroblastoma hereditario. Una persona puede tener neuroblastoma hereditario incluso si no se encuentran mutaciones en estos genes. Podría haber otros genes vinculados a la afección que los médicos aún no conozcan.

### **Pruebas genéticas prenatales**

Los padres pueden someterse a pruebas prenatales para descubrir si el embarazo está afectado con una mutación del gen *ALK* o *PHOX2B* conocida en la familia. Las pruebas pueden realizarse antes del embarazo o durante el mismo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para analizar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a decidir cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

**Pruebas antes del embarazo:** las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (*preimplantation genetic diagnosis*, PGD). Este tipo especial de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). El PGD ofrece una

manera de someter a los embriones a pruebas de detección de una mutación en los genes *ALK* o *PHOX2B* conocida antes de introducirlos en el útero.

**Pruebas durante el embarazo:** pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con una mutación del gen *ALK* o *PHOX2B* conocida. Un médico obtiene células del embarazo de una de dos formas:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (CVS, por su sigla en inglés) — durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- **Amniocentesis** — durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido obtenido se puede analizar para detectar la presencia de la mutación del gen *ALK* o *PHOX2B* identificada en la familia. Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se deben analizar con un médico o un asesor genético experimentados.

### **Preocupaciones especiales**

Las pruebas genéticas para el neuroblastoma hereditario son un proceso complejo. Las personas que estén pensando hacerse pruebas deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si eligen hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de los resultados.

A veces los niños o adultos con neuroblastoma hereditario pueden sentirse tristes, ansiosos o enojados. Es posible que los padres que transmiten una mutación del gen *ALK* o *PHOX2B* a uno o más de sus hijos se sientan culpables. Algunas personas con una mutación del gen *ALK* o *PHOX2B* podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en [www.ginahelp.org](http://www.ginahelp.org).

### **¿Los niños con neuroblastoma hereditario tienen alguna otra necesidad de atención médica especial?**

Las personas de cualquier edad con neuroblastoma hereditario tienen un riesgo mayor de cáncer. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose revisiones y evaluaciones físicas regulares. De esa forma, es posible detectar precozmente cualquier tipo de cáncer en su estadio más tratable.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura.
- Hacer ejercicio regularmente.
- Evitar fumar o usar productos de tabaco.
- Evitar el humo de segunda mano.
- Evitar la exposición excesiva al sol y usar siempre pantalla solar y sombrero para estar expuesto al sol

Las personas con neuroblastoma hereditario deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que pudieran indicar un cáncer:

- Pérdida de peso inexplicable.
- Pérdida del apetito.
- Dolor en el abdomen
- Sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales
- Dolores, bultos o inflamaciones sin explicación.
- Dolores de cabeza o cambios en la visión o en la función nerviosa que no desaparecen

Es importante buscar atención médica si surge algo inusual.

### **¿Qué otra información y recursos hay para los niños con neuroblastoma hereditario y sus familias?**

Recursos sobre neuroblastoma hereditario:

- The Neuroblastoma Children’s Cancer Society  
([www.neuroblastomacancer.org](http://www.neuroblastomacancer.org))
- Children’s Neuroblastoma Cancer Foundation  
([www.cncfhope.org](http://www.cncfhope.org))
- American Cancer Society – Neuroblastoma  
([www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/](http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/))

Más recursos sobre pruebas genéticas y cáncer hereditario:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling  
([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/))
- Young People with Cancer: A Parent’s Guide  
([www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people](http://www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people))
- Gene Ed  
([geneed.nlm.nih.gov/](http://geneed.nlm.nih.gov/))

---

#### **Fuentes:**

1. Children’s Hospital of Philadelphia – Hereditary Neuroblastoma  
[www.chop.edu/conditions-diseases/hereditary-neuroblastoma/about#.VZ\\_1w2fbI5s](http://www.chop.edu/conditions-diseases/hereditary-neuroblastoma/about#.VZ_1w2fbI5s)
2. Genetics Home Reference – Neuroblastoma  
[ghr.nlm.nih.gov/condition/neuroblastoma](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/neuroblastoma)
3. GeneReviews – ALK-Related Neuroblastic Tumor Susceptibility  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24599/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24599/)
4. GeneReviews – Congenital Central Hypoventilation Syndrome (PHOX2B)  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1427/)