

Predisposición genética y factores de riesgo asociados a Neuroblastoma

Genetic predisposition and risk factors associated with Neuroblastoma

Lizeth Hernández-Rosalio ^a

Abstract:

Tumors derived from the neural crest such as Neuroblastoma have increased their incidence in the last decade; therefore, currently in Mexico, they represent a great challenge in Pediatric Oncology due to the high mortality rate in newborns who suffer from it, since this tumor is characterized for being the most frequent solid extracranial tumor in childhood and has a low survival rate. The present study is based on updated scientific review sources where the aim is to update and disseminate the main genetic, chemical or environmental risk factors that intervene etiologically in the production of chromosomal instability that could trigger the presence of neuroblastoma to prevent pre conceptional maternal exposure to this type of factors and prevent the number of cases from continuing to increase.

Keywords:

Mutation, Neuroblastoma, Chromosome Instability, Oncology; Solid Tumor.

Resumen:

Los tumores derivados de la cresta neural como lo es el Neuroblastoma han incrementado su incidencia en la última década por ello actualmente en México representan un gran reto en la Oncología Pediátrica debido a la alta tasa de mortalidad en los recién nacidos que lo padecen pues este Tumor es caracterizado por ser el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia teniendo baja tasa de supervivencia. El presente estudio se basa en fuentes de revisión de carácter científico actualizado donde se pretende actualizar y divulgar los principales factores de riesgo genéticos, químicos, o medioambientales que intervienen de manera etiológica en la producción de inestabilidad cromosómica que podrían desencadenar la presencia de un neuroblastoma con el fin de prevenir la exposición materna preconcepcional a este tipo de factores y evitar que el número de casos siga incrementando.

Palabras Clave:

Mutación, Neuroblastoma, Inestabilidad Cromosómica, Oncología, Tumor Sólido.

Introducción

El Neuroblastoma (NB) es una neoplasia maligna originada en el sistema nervioso simpático derivado de la cresta neural, su importancia radica en ser uno de los tumores con más alta tasa de mortalidad pediátrica por la poca respuesta que presentan los pacientes ante el tratamiento, por tal motivo actualmente en México se considera como uno de los grandes retos de la Oncología Pediátrica por ser el tumor extracraneal sólido más frecuente en pediátricos en el que la edad de presentación es uno de los factores pronósticos más importantes.[1,2] Los principales sitios donde se desarrolla este tumor son a nivel abdominal hasta en un 70% de los cuales hasta un 50% de encuentra en la glándula Suprarrenal y el 20%

restante a nivel retroperitoneal, siendo de gran importancia por su capacidad de infiltrar estructuras subyacentes como médula ósea, hueso, hígado y piel debido a que su principal vía de diseminación es vía linfática y hematológica puede llegar a invadir en algunos casos el canal neural arrojándonos datos clínicos muy peculiares como lo es la presencia de dolor radicular, paraplegia, malestar intestinal o los diferentes Síndromes Paraneoplásicos que se manifestaran cuando existe diseminación a otras estructuras adyacentes. [3,4,5] Se han postulado diversos factores de riesgo asociados a esta patología sin embargo actualmente no existe etiología única, específica causante de esta neoplasia siendo los factores más aceptados las aberraciones en el material genético producidas por inestabilidad

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0001-7770-1735>, Email:

he375425@uaeh.edu.mx

cromosómica y exponentes ambientales maternos preconceptionales. [6,7]

Incidenia

Los tumores de la cresta neural son considerados como neoplasias prácticamente exclusivas de la infancia; en México el Neuroblastoma representa el 5° sitio en frecuencia dentro de los tumores sólidos presentes en la edad pediátrica tan solo después de las leucemias, los tumores del Sistema Nervioso Central y los linfomas, reportándose una mayor incidencia en el sexo masculino con una relación de 1.2:1 a comparación de sexo femenino. [8]

La edad de incidencia de esta neoplasia es en los primeros años de vida pues se ha descrito que el 90% de los casos suelen aparecer antes de los 5 años teniendo una edad media de presentación a los 20 meses de edad y aunque en menor medida es rara la detección de este tumor después de los 10 años de edad, este tumor representa hasta un 15% en la mortalidad de los recién nacidos relacionada con tumores sólidos. [9,10]

Factores de Riesgo

Con el paso del tiempo se han visto asociados diversos factores que se cree pueden intervenir en el proceso de diferenciación del neuroblastoma tales como factores genéticos, ambientales o exposiciones parentales preconceptionales. [11] Sin embargo, actualmente los conocimientos sobre su etiología, siguen siendo escasos ya que no ha habido algún estudio que demuestre algún factor específico que cause esta anomalía en las células (Tabla 1).

Tabla 1. Principales Factores de Riesgo asociados al Neuroblastoma

Factores Genéticos
Factores Parentales Ocupacionales
Factores Étnicos
Factores Geográficos
Factores socioeconómicos

Tomada de [24].

Factores Genéticos

Dentro de los factores de riesgo genéticos se han descrito diversas alteraciones germinales que pueden predisponer la formación de estos tumores tales como anomalías cromosómicas, así como la presencia de antecedentes familiares de neoplasias.

Las principales mutaciones genéticas son relacionadas a ganancia de función en el gen ALK, situado en el brazo

corto del cromosoma 2 (2p23) y deleciones por pérdida de función en el gen PHOX2B ubicado en el cromosoma 4 (4p12) en línea germinal y aunque en menor medida se han presentado casos de pacientes con deleciones somáticas en el cromosoma 1 banda p34-36. [12,13,14] Por otro lado son pocos los casos reportados con presencia de antecedente familiar de primer grado que presente Neuroblastoma sin embargo se ha visto que se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta y suelen diagnosticarse de manera precoz durante el primer año de vida. Es así como el papel de estas alteraciones constitucionales no está bien definido, pero se especula que la desregulación de uno o más de los genes ya mencionados pueden predisponer al manifiesto de esta patología. [15,16] (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de Riesgo Genéticos asociados al Neuroblastoma

Delección del Gen ALK; Cromosoma 2 (2p23).
Delección del Cromosoma 1 Banda p34-36
Delección del Gen PHOX2B; Cromosoma 4 (4p12)
Translocación del cromosoma 17 (1; 17) (p36; q12-21)
Patrón Mendeliano Autosómico Dominante con Penetrancia Incompleta.

Tomada de [4].

Factores Parentales

La relación que se guarda por parte de los padres durante el período preconceptional hacia agentes nocivos se ha visto estrechamente relacionado a un mayor riesgo de presentar neuroblastoma esto reportándose en una serie de casos controles de base poblacional en Estados Unidos donde se describió diferentes ocupaciones tales como; trabajos asociados a la minería o trabajos con Metales y Químicos así como la exposición durante tiempo prolongado a químicos como Plomo, Hierro, Benceno o radiaciones ionizantes pues se relaciona la exposición paternal a estos agentes con mutaciones germinales en el ADN espermático expresándose en la embriogénesis del feto. [17,18,19] Por otro lado, se ha visto que la exposición maternal directamente a diferentes sustancias nocivas como alcohol, drogas, radiación ionizante o infecciones repetitivas por virus como el herpes virus y citomegalovirus durante el embarazo incrementara el riesgo a presentar esta neoplasia pues este tipo de sustancias tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria pudiendo llegar a ocasionar mutaciones germinales e incrementar su riesgo. [20,21] (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de Riesgo Parentales asociados al Neuroblastoma

PATERNALES OCUPACIONALES	EXPONENTES MATERNALES PRECONCEPCIONALES
Minería	β -Naftilamina.
Metales	Alcohol
Químicos	Drogas
Agricultores	Químicos
Fábricas Textiles	Radiación Ionizante
Petróleo y derivados	Plomo
Productos Alimentarios	Hierro
Manufacturación de Neumáticos	Benceno

Tomada de [25].

Otros Factores de Riesgo

Otro tipo de factores como las variaciones étnicas pudieran estar ligeramente asociados a mayor predisposición de padecer neuroblastoma, pues se ha descrito que las personas de raza negra pueden tener una débil predisposición a presentar estas mutaciones comparadas con personas de raza blanca, aunque las pruebas siguen siendo inconsistentes teniendo en cuenta que la baja condición social, los trabajos a los que se exponen podrían incrementar el riesgo a padecerlo y disminuir la tasa de respuesta favorable ante el tratamiento por falta de diagnóstico oportuno y seguimiento. [22,23,24] Aunado a eso la contribución de linfomas, leucemias, neurorocristopatías como la enfermedad de Hirschsprung, el síndrome de Ondine o la presencia de otras enfermedades adyacente ya existentes en el pediátrico pudiera ocasionar la predisposición de mutaciones genéticas en la línea germinal dando como resultado la presencia de un tumor neural asociado. [25,26,27]

Conclusión

Esta patología representa grandes cifras de defunciones en la edad pediátrica a causa de neoplasias, por tal motivo se han puesto en marcha ensayos clínicos mediante terapias dirigidas con el objetivo de incrementar la supervivencia en estos pacientes, personalizando el tratamiento desde el momento del diagnóstico sin embargo; actualmente el Neuroblastoma es una patología que se sigue estudiando y cada vez se ponen en marcha mas técnicas avanzadas de diagnóstico genético y molecular para asociar los exponentes que pudieran ser los causantes de estas alteraciones moleculares en los pediátricos que lo presentan, todo esto con el fin de

disminuir la exposición parenteral preconcepcional a estos factores de riesgo y disminuir su incidencia, sin embargo, ninguna exposición prenatal o posnatal en particular a se ha asociado fuertemente como responsable única de causar estas mutaciones.

Referencias

- [1] Ahmed, AA, Zhang, L., Reddivalla, N. y Hetherington, M. (2017). Neuroblastoma en niños: actualización sobre factores pronósticos clínico-patológicos y genéticos. Hematología y oncología pediátricas, 34 (3), 165-185.
- [2] Albert, DM, Plum, LA, Yang, W., Marcet, M., Lindstrom, MJ, Clagett-Dame, M. y DeLuca, HF (2005). Capacidad de respuesta de los modelos de retinoblastoma y neuroblastoma humanos a un análogo de vitamina D no calcémico 19-nor. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97 (1-2), 165-172.
- [3] Álvarez, AM, Spec, MD y Lamarre, R. (2012). Estado del arte: tumor Es de cr Esta nEural, nEuroblastoma fisiopatología, diagnóstico y tratami Ento Org.Co. <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v20n2/v20n2a05.pdf>
- [4] Aygun, N. (2018). Características biológicas y genéticas del neuroblastoma y su importancia clínica. Revisiones pediátricas actuales, 14 (2), 73-90.
- [5] Barrena Delfa, S., Rubio Aparicio, P., y Martínez Martínez, L. (nd). Cir Pediatr. 2018; 31: 57-65. Scipe.Org. Obtenido el 14 de octubre de 2021 de https://www.scipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_57-65.pdf
- [6] Barrena Delfa, S., Rubio Aparicio, P., y Martínez Martínez, L. (nd). Cir Pediatr. 2018; 31: 57-65. Scipe.Org. Obtenido el 14 de octubre de 2021 de https://www.scipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_57-65.pdf
- [7] Benet M, S., Garabal G, J. A., Luis H, J., Tacoronte P, L., & Artazkoz T, J. J. (2017). Estesieneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio. Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, 77(1), 63-68.
- [8] Colon, N. C., & Chung, D. H. (2011). Neuroblastoma. *Advances in Pediatrics*, 58(1), 297-311.
- [9] Fang, X., Wang, H., Ma, X., Guo, Y., Yang, W., Hu, S., Qiu, Y., Zhao, J., & Ni, X. (2020). Clinical features of children with retinoblastoma and neuroblastoma. *Journal of Ophthalmology*, 2020, 9315784.
- [10] Fati, F., Pulvirenti, R., Paraboschi, I., & Martucciello, G. (2021). Surgical approaches to neuroblastoma: Review of the operative techniques. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(6), 446.
- [11] Febrero, B., Ríos, A., Rodríguez, J. M., Flores, B., & Parrilla, P. (2015). Retroperitoneal neuroblastoma in the adult. An uncommon entity. *Cirugía Española*, 93(10), e147-8.
- [12] Ferrís i Tortajada, J., Ortega García, J. A., García i Castell, J., López Andreu, J. A., Berbel Tornero, O., & Crehuá Gaudiza, E. (2005). Factores de riesgo para el neuroblastoma. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain)*, 63(1), 50-60.
- [13] González-Mondragón, A., Valencia-Herrera, A. M., Toledo-Bahena, M., Mena-Cedillos, C., Zamora-Chávez, A., & Ramón-García, G. (2021). Metástasis cutáneas como primera manifestación de neuroblastoma primario de glándula suprarrenal en un paciente pediátrico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 78(5), 479-484.
- [14] Kamili, A., Atkinson, C., Trahair, T. N., & Fletcher, J. I. (2020). Mouse models of high-risk neuroblastoma. *Cancer Metastasis Reviews*, 39(1), 261-274.
- [15] Kholodenko, I. V., Kalinovskiy, D. V., Doronin, I. I., Deyev, S. M., & Kholodenko, R. V. (2018). Neuroblastoma origin and therapeutic

- targets for immunotherapy. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1–25.
- [16] Knudson, A. G., Jr, & Strong, L. C. (1972). Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *The American Journal of Human Genetics*, 24(5), 514–532.
- [17] Louis, C. U., & Shohet, J. M. (2015). Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 49–63.
- [18] Mallepalli, S., Gupta, M. K., & Vadde, R. (2019). Neuroblastoma: An updated review on biology and treatment. *Current Drug Metabolism*, 20(13), 1014–1022.
- [19] Maris, J. M., & Knudson, A. G. (2015). Revisiting tissue specificity of germline cancer predisposing mutations. *Nature Reviews. Cancer*, 15(2), 65–66.
- [20] Messahel, B., Hing, S., Nash, R., Jeffrey, I., & Pritchard-Jones, K. (2005). Clinical features of molecular pathology of solid tumours in childhood. *The Lancet Oncology*, 6(6), 421–430.
- [21] Navas-Campo, R., Moreno Caballero, L., Gasos Lafuente, A., Tobajas Morlana, P., Séez Valero, E., & Gimeno Peribáñez, M. J. (2020). Neuroblastoma olfatorio. Todo lo que el radiólogo debe saber. *Revista Argentina de Radiología / Argentinian Journal of Radiology*, 84(01), 017–029.
- [22] Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P. (2005). *International Classification of Childhood Cancer*, third edition. *Cancer*, 103(7), 1457–1467.
- [23] Tolbert, V. P., & Matthay, K. K. (2018). Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell and Tissue Research*, 372(2), 195–209.
- [24] Trigg, R. M., Shaw, J. A., & Turner, S. D. (2019). Opportunities and challenges of circulating biomarkers in neuroblastoma. *Open Biology*, 9(5), 190056.
- [25] Tsubota, S., & Kadomatsu, K. (2018). Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*, 372(2), 211–221.
- [26] van Groningen, T., Koster, J., Valentijn, L. J., Zwijnenburg, D. A., Akogul, N., Hasselt, N. E., Broekmans, M., Haneveld, F., Nowakowska, N. E., Bras, J., van Noesel, C. J. M., Jongejan, A., van Kampen, A. H., Koster, L., Baas, F., van Dijk-Kerkhoven, L., Huizer-Smit, M., Lecca, M. C., Chan, A., ... Versteeg, R. (2017). Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states. *Nature Genetics*, 49(8), 1261–1266.
- [27] Zhuo, Z.-J., Liu, W., Zhang, J., Zhu, J., Zhang, R., Tang, J., Yang, T., Zou, Y., He, J., & Xia, H. (2018). Functional polymorphisms at ERCC1/XPF genes confer neuroblastoma risk in Chinese children. *EBioMedicine*, 30, 113–119.