
ACTITUD DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA

DETECCIÓN Y DERIVACIÓN PRECOZ DE NIÑOS CON SOSPECHA DE CÁNCER

R. López Almaraz

*Servicio de Pediatría (Unidad de Oncohematología pediátrica)
Hospital Universitario de Canarias. Tenerife*

RESUMEN

La relativa baja incidencia del cáncer en la infancia implica una gran dificultad para su reconocimiento y diagnóstico por parte del pediatra de Atención Primaria. A pesar de esta dificultad, es muy importante realizar siempre una buena historia clínica y un seguimiento evolutivo estrecho; ya que a partir de ciertos síntomas y signos, seamos capaces de realizar un diagnóstico precoz de una enfermedad neoplásica.

Los principales síntomas y signos guía de sospecha de un cáncer en pediatría son: la fiebre prolongada y/o de origen desconocido, la cefalea, las linfadenopatías, las masas (abdominales, mediastínicas, cutáneas y de partes blandas), el dolor osteoarticular, las alteraciones hematológicas (pancitopenia, leucocitosis, hemorragias), y otros como alteraciones oculares u óticas. Muchos de estos síntomas y signos son comunes a otras patologías más o menos banales de la infancia; por lo que su gravedad, persistencia, progresión o mala evolución a un determinado tratamiento ha de hacernos pensar que estamos ante un proceso maligno.

El pediatra general también debe reconocer los principales síndromes genéticos y otras situaciones que se asocian a cáncer, y tenerlo en cuenta en su seguimiento.

Ante la sospecha de cáncer en un niño no debemos demorar su derivación al centro de referencia de tercer nivel realizando exámenes complementarios sofisticados o específicos.

Por lo tanto, el pediatra de Atención Primaria juega un papel fundamental en el diagnóstico de sospecha y derivación precoz de un caso de cáncer infantil, siendo este un factor de mejor pronóstico bien reconocido.

Correspondencia:

Ricardo López Almaraz
Hospital Universitario de Canaria
Servicio de Pediatría
Ctra. de Ofra, s/n La Cuesta
38320 La Laguna. Tenerife
e-mail: rlopez@huc.canarias.org

Palabras clave: Pediatra de Atención Primaria, cáncer infantil, signos y síntomas guía, diagnóstico precoz, retraso diagnóstico

SUMMARY

EARLY DETECTION AND REFERING OF CHILDREN WITH SUSPECTED CANCER

The relatively low incidence of childhood cancer involves very hard detection and diagnosis for Primary Care pediatrician. Despite this difficulty, always is very important doing a good medical history and maintaining a close monitoring; as from some symptoms and signs, we can do an early diagnosis of malignant disease.

The main symptoms and signs of pediatric cancer are: prolonged fever and/or fever of unknown origin, headaches, lymphadenopathies, masses (abdominal, mediastinal, skin and soft-tissue), bone and joint pain, hamatological abnormalities (pancytopenia, leukocytosis, bleeding), and other presentations like ophthalmologic and otorhinolaryngologic abnormalities. More of this initial clinical is usual in another more or less serious childhood illnesses; then her seriousness, persistence, progression or unfavorable clinical evolution to a trial of treatment, must be considered to be against a malignant disease.

As well, primary care pediatrician must be recognized the main genetic syndromes and other predispositions with increased risk for cancer and thinking in their monitoring.

If a diagnosis of cancer is suspected, we must not delay to refer the child to a pediatric cancer center, doing sophisticated or specific diagnostic tests.

Then, Primary Care pediatrician has a very important role in suspicion diagnosis and early referring of a child with cancer, because this is a very well known factor of better prognosis.

Key words: Primary Care pediatrician, childhood cancer, signs and symptoms guide, early diagnosis, delayed diagnosis.

BSCP Can Ped 2007; 31 (1): 7-21

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en nuestro medio a partir del primer año de vida, por detrás de los accidentes. Sin embargo, es una patología rara a esta edad, siendo su incidencia anual global aproximada en España de 14 casos nuevos por 100.000 habitantes menores de 15 años, similar a la registrada a nivel mundial¹⁻⁴. Un pediatra de Atención Primaria (AP) con una media de 1.500 cartillas le corresponde ver un cáncer cada 5 años^{2,5}.

Los tumores son más frecuentes en los niños que en las niñas (1,3/1) y las tasas más elevadas se encuentran en los primeros años de la vida (menores de 5 años). Los grupos diagnósticos más frecuentes son, por este orden (Tabla 1): 23% leucemias (80%

mónicos. La mayoría de ellos se confunden con los de otras enfermedades o son demasiado inespecíficos (fiebre, palidez, inapetencia, cefalea, vómitos, estreñimiento, etc.), por lo que para el pediatra de AP puede resultar difícil hacer el diagnóstico de cáncer. No obstante, el pediatra de AP juega un papel fundamental en el diagnóstico precoz de esta patología, vital para mejorar el pronóstico-supervivencia y además debe conocer que niños tienen un mayor riesgo de padecer cáncer (determinadas cromosomopatías o anomalías congénitas, entre otros) para así controlarlos de una forma más estrecha²⁻⁸.

Si se sospecha o se confirma un diagnóstico de cáncer en un niño a nivel del centro de salud, es fundamental la derivación urgente del paciente a un

Tabla 1. Tumores pediátricos malignos: frecuencia según la edad ¹ modificado

TUMOR/EDAD	Menores de 5 años	De 5 a 9 años	De 10 a 14 años
<i>Leucemias</i>	36%	35%	20%
<i>T. del SNC</i>	15%	24%	20%
<i>Linfomas</i>	4%	14%	23%
<i>Neuroblastomas</i>	16%	3%	1%
<i>T. renales</i>	10%	5%	0%
<i>Retinoblastomas</i>	6%	0%	0%
<i>S. del hueso</i>	0%	4%	12%
<i>S. de partes blandas</i>	5%	7%	8%
<i>Otros</i>	8%	8%	15%

LLA y 15% LMA), 18% tumores del sistema nervioso central (SNC), 13% linfomas (60% LNH y 40% L. de Hodgkin), 10% neuroblastomas, 8% sarcomas óseos, 7% sarcomas de partes blandas y 6% tumores renales^{1,3,6-7}.

La supervivencia global 5 años después del diagnóstico de un cáncer infantil en España, paralelamente a lo sucedido en el resto de países desarrollados, ha mejorado de forma significativa en las últimas décadas (15% en 1.955 hasta un 76% en la actualidad). Este descenso de la mortalidad ha sido consecuencia de las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales en general^{1,3,8}.

Los tumores infantiles presentan, entre otros, el problema de tener pocos síntomas y signos patogno-

centro hospitalario de tercer nivel con asistencia onco-hematológica pediátrica^{2,6,8}.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER INFANTIL

Existen algunos niños que tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer. Entre los factores bien conocidos en nuestro medio se encuentran: la predisposición genética, ciertos agentes infecciosos, los tratamientos inmunosupresores prolongados y los supervivientes de un cáncer previo^{2,4,6,9}.

Hay un mayor riesgo de cáncer en determinadas familias y en niños afectados de alguna cromosomopatía o anomalía congénita. Es fundamental recoger en la historia clínica de cada paciente los anteceden-

tes familiares, ya que a través de ellos podemos reconocer si estamos ante una familia de riesgo (número de familiares afectados, grado de parentesco con el paciente, tipo-localización del cáncer y edad de comienzo). Sin embargo, la herencia sólo contribuye en el 1-2% de todas las neoplasias infantiles^{2,9}. Es conocida la asociación de distintos tipos de tumores a determinados síndromes genéticos:

- Los niños afectos de síndrome de Down tienen un riesgo 10-20 veces superior a la población normal de desarrollar leucemias, principalmente los recién nacidos que pueden presentar un tipo particular de leucemia que se ha asociado a un alto porcentaje de remisiones espontáneas (trastorno mieloproliferativo transitorio o leucemia transitoria) y un tipo particular de leucemia aguda no linfoblástica (LMA) como la leucemia megacariocítica (LMA M₇)^{4,10}.
- Las disgenesias gonadales, como el síndrome de Turner, tienen un mayor riesgo de padecer tumores gonadales⁴.
- Predisposición por síndromes de herencia autosómica dominante: Las neurofibromatosis (tipo 1 y tipo 2), la esclerosis tuberosa y el síndrome de Li-Fraumeni, predisponen al desarrollo de tumores cerebrales, aunque menos de un 10% de los niños con un tumor del SNC están afectos de un síndrome. El síndrome cáncer de colon hereditario no polipósico y la poliposis adenomatosa familiar predisponen al cáncer colorectal. El tumor de Wilms puede encontrarse asociado a ciertas malformaciones congénitas como la aniridia (asociación en un 50%), o a los síndromes de WARG, Denys-Drash o Beckwith-Wiedemann. El hepatoblastoma puede estar asociado a un síndrome de hemihipertrofia o al Beckwith-Wiedemann. Hasta un 40% de los retinoblastomas son hereditarios, frecuentemente bilaterales. Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) son unos síndromes bien conocidos de predisposición familiar al cáncer^{4,9,11}.
- Los síndromes de inestabilidad cromosómica (herencia autosómica recesiva) como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom o el xeroderma pigmentoso se asocian con leucemias, linfomas y otros tumores sólidos⁹.

— Existen varios síndromes de inmunodeficiencia hereditarios ligados al cromosoma X (Wiskott-Aldrich, agammaglobulinemia de Bruton o la inmunodeficiencia combinada severa) asociados con una elevada frecuencia a neoplasias hematológicas⁹.

La infección por virus de Epstein-Barr (EBV) se ha asociado a la patogenia del linfoma de Burkitt, y las hepatitis B y C predisponen al carcinoma hepatocelular^{6,12}.

En pacientes inmunodeprimidos por enfermedades adquiridas (SIDA) o por tratamientos inmunosupresores (trasplantados), es conocido el aumento de enfermedades hematológicas malignas. El antecedente de una gran prematuridad incrementa el riesgo de padecer un hepatoblastoma⁶.

La incidencia de segundas neoplasias en supervivientes de un cáncer infantil se encuentra entre un 1,14-9,6%, y pueden aparecer incluso hasta 10 años después de su curación. Como factores de riesgo principalmente relacionados se encuentran la asociación de radioterapia y quimioterapia, seguido de la quimioterapia (principalmente la utilización previa de inhibidores de la topoisomerasa II, antraciclinas y agentes alquilantes). En cuanto a las segundas neoplasias; los sarcomas óseos y de partes blandas, seguidos de la LMA, son los más frecuentemente referidos; los tumores del SNC y los carcinomas tiroideos completan la casi totalidad de los casos^{6,13}.

SIGNOS Y SÍNTOMAS GUÍA DE SOSPECHA DE UN CÁNCER INFANTIL

Para el pediatra de Atención Primaria puede resultar difícil hacer el diagnóstico de cáncer, debido a que es una patología poco frecuente en la infancia y, además, determinados cánceres pueden simular en el inicio los síntomas y signos habituales de enfermedades más o menos habituales^{2,3,6} (Tabla 2). También algunos tumores, como ocurre principalmente con el neuroblastoma, pueden presentarse con unos signos y síntomas inusuales que pueden hacer su diagnóstico más difícil y así retrasarlo^{6,7}. Ante esta dificultad diagnóstica lo más importante es aplicar el sentido común y la propia experiencia. Cuando un cuadro clínico se prolonga más de lo esperado, se asocian progresivamente nuevos síntomas o se produce un estado de salud del niño,

Tabla 2. Síntomas y signos de cáncer infantil imitando a otras enfermedades habituales de la infancia⁶

Síntomas/signos	Posible malignopatía
Malestar general, fiebre, linfadenopatías	Linfoma, leucemia, EWS y NBL
Cabeza y cuello – Dolor de cabeza, náuseas y vómitos – Convulsión febril – Dolor de oídos – Rinitis – Epistaxis – Faringitis – Linfadenopatías	→ Tumor cerebral, meningiosis leucémica o linfomatosa → Tumor cerebral → SPB → SPB → Leucemia → SPB → NBL, ca. tiroideo, ca. nasofaríngeo, SPB, linfoma y leucemia
Tórax (extratorácico) – Masa de partes blandas – Masa ósea	→ SPB, PNET → EWS, NBL
Tórax (intratorácico) – Linfadenopatía	→ Linfoma, leucemia
Abdomen externo: partes blandas	→ SPB, PNET
Abdomen interno: diarrea, vómitos, hepatomegalia y/o esplenomegalia	→ NBL, linfoma, tumor hepático y leucemia
Aparato genitourinario – Hematuria – Problemas para orinar – Vaginitis-hemorragia vaginal – Masa peritesticular	→ Tumor de Wilms, SPB vesical → SPB vesical o prostático → SPB → SPB
Músculo esquelético – Masa en partes blandas – Masa y/o dolor óseo	→ SPB, PNET → Osteosarcoma, EWS, LNH, NBL, leucemia

EWS: Sarcoma de Ewing y PNET: tumor neuroectodérmico primitivo, NBL: neuroblastoma, LNH: linfoma no Hodgkin, SPB: sarcomas de partes blandas (incluyendo el rabdomiosarcoma)

se debe sospechar que puede tratarse de una enfermedad oncológica u otra grave, y se deben solicitar unos exámenes complementarios de primer nivel de forma urgente o enviar al paciente a un centro hospitalario (ver apartado «Actitud ante un posible diagnóstico de cáncer infantil»)^{2,6,8}. Entre los signos y síntomas guía más frecuentes caben destacar lo siguientes:

Fiebre

La fiebre puede estar presente al diagnóstico en un gran número de casos de cáncer infantil; pero habitualmente está asociada con otros signos y síntomas que orientan a su diagnóstico (dolores musculoesqueléticos, masa palpable, pérdida de peso o palidez).

Pacientes con leucemia aguda pueden tener fiebre por la propia enfermedad o asociada a la neutropenia inicial. Los linfomas, especialmente el Hodgkin en fase avanzada y el anaplásico de células grandes, pueden presentar fiebre como síntoma principal. La fiebre al diagnóstico, en los procesos oncológicos, suele ser prolongada (de más de 10 días de evolución, comprobada) y de origen desconocido (no se ha podido encontrar la causa con la exploración física, ni con estudios diagnósticos de primer nivel: *hemograma con reactantes de fase aguda, perfiles, serologías, cultivos, mantoux y Rx de tórax*). Sólo un 10% de niños con fiebre prolongada de origen desconocido están afectados de un cáncer^{2,6,7,14,15}.

Cefalea

La cefalea es un síntoma común en el niño y el adolescente. Aunque siempre es importante pensar ante un paciente con cefaleas que la causa puede ser un tumor del SNC, su incidencia en niños con cefalea como único síntoma es muy baja. Además, sólo un tercio de los niños con un tumor cerebral se presentan con la triada clásica de cefalea de predominio matutino y/o que le despierta durmiendo, vómitos y papiledema⁶. Muchos autores sugieren, que el mejor método de screening para descartar un tumor cerebral en un niño con cefalea, es el realizar una cuidadosa exploración neurológica; ya que hasta un 95% de los niños afectados de un tumor del SNC presentan anomalías en la misma. Por lo tanto, obtener una buena historia clínica es extremadamente importante, insistiendo en: duración de los síntomas y su localización, gravedad, causas precipitantes y momento de comienzo^{2, 6, 16-18}.

El diagnóstico diferencial se hará, principalmente, con la cefalea migrañosa (Tabla 3).

Teniendo en cuenta lo expuesto, la cefalea asociada a un tumor cerebral suele ser:

- matinal, recurrente, progresiva
- asociada a vómitos persistentes
- interrumpe el sueño
- asociada con alteraciones neurológicas (inestabilidad, trastorno de la marcha, convulsiones, aumento del perímetro cefálico, parálisis de pares craneales, cambio de personalidad, visión borrosa, trastorno del lenguaje).
- cambio de sus características y de frecuencia
- presencia de alteraciones visuales o edema de papila
- asociada con alteración del crecimiento o con diabetes insípida

El valor de los *estudios de neuroimagen* en la evaluación de la cefalea en la infancia es muy controvertido, y sólo estarían indicados en niños con riesgo intermedio o alto, por la clínica, de estar ante un tumor del SNC^{6,18,19} (Tabla 3). A este tipo de pacientes, sobre todo los de riesgo alto, está indicado remitirlos a un hospital de tercer nivel para completar su evaluación diagnóstica.

Tabla 3. Estrategia diagnóstica para un paciente pediátrico con cefalea en el que se sospecha que tiene un tumor cerebral¹⁸

Grupo de riesgo	Definición clínica	Probabilidad de estar ante un tumor cerebral	Estrategia diagnóstica
Bajo	Cefalea de más de 6 meses de evolución sin síntomas neurológicos	0,01%	No pruebas de imagen. Seguimiento clínico ± tratamiento médico
Intermedio	Cefalea migrañosa (*) sin síntomas neurológicos	0,4%	<i>TC cerebral.</i> Si patológico: <i>IRM y consulta a Neurocirugía</i>
Alto	Cefalea de menos de 6 meses de evolución y un síntoma predictor de lesión ocupante de espacio (**)	4%	<i>IRM cerebral y consulta a Neurocirugía</i>

TC: Tomografía computerizada, IRM: Imagen de resonancia magnética

(*) **Cefalea migrañosa:** cefalea recurrente, a menudo pulsátil, unilateral y asociada a síntomas como náuseas, sensibilidad aumentada a la luz y sonidos, y síntomas visuales o neurológicos durante los episodios.

(**) **Síntomas predictores de lesión ocupante de espacio:** cefalea durante el sueño, vómitos «en escopetazo», confusión, ausencia de aura visual, ausencia de historia familiar para migraña y exploración neurológica anormal.

Linfoadenopatías

Los ganglios linfáticos son estructuras dinámicas que pueden fluctuar mucho en su tamaño, y habitualmente se pueden palpar en la exploración física de un niño sano. La presencia de linfoadenopatías es una causa frecuente de consulta en pediatría, y se definen como el aumento del tamaño de uno o más ganglios linfáticos (mayores de 1 cm. de diámetro en cervicales y axilares, mayores de 1,5 cms. en inguinales, mayores de 0,5 cms. a nivel epitroclear y cualquier tamaño si supraclaviculares) como consecuencia de la proliferación de sus linfocitos intrínsecos o por proliferación de otras células que han metastatizado en el ganglio⁶. La mayoría tienen una etiología benigna, preferentemente infecciosa, y ceden por si solas o tras un tratamiento antibiótico^{20,21}.

Los datos más importantes que nos deben hacer sospechar que nos encontramos ante una patología subyacente son el tamaño, localización y tiempo de evolución. Las infecciones son la causa principal de las linfoadenopatías agudas en la infancia (menos de 2 semanas de evolución). En las subagudas (entre 2-6 semanas) también predominan las infecciones, y en las crónicas (más de 6 semanas), habitualmente persistentes o progresivas, en muchas ocasiones la biopsia no es diagnóstica (linfoadenitis crónica inespecífica), o es una infección (micobacterias, enfermedad del arañazo del gato), o una malignopatía (11-29%, según distintas series, predominando los linfomas de Hodgkin)^{2,6,7,20,21}.

En niños con tumores de cabeza y cuello, la edad nos puede sugerir el diagnóstico⁶:

- < 6 años: neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, leucemias y linfomas no Hodgkin (LNH).
- 7-13 años: los LNH tienen igual incidencia que los Hodgkin, seguidos por el carcinoma tiroideo y el rhabdomyosarcoma.
- > 13 años: el linfoma de Hodgkin es con diferencia la causa más frecuente.

Una historia clínica bien enfocada y una exploración física minuciosa son los pilares fundamentales para sospechar malignidad. En la anamnesis preguntaremos por: la duración de la linfoadenopatía y otros síntomas acompañantes, antecedente reciente de infecciones localizadas, lesiones de la piel, traumatismos, rasguños o mordeduras de animales. En la exploración física nos centraremos en: si son localizadas (se presentan en regiones anatómicas contiguas) o generalizadas (en dos

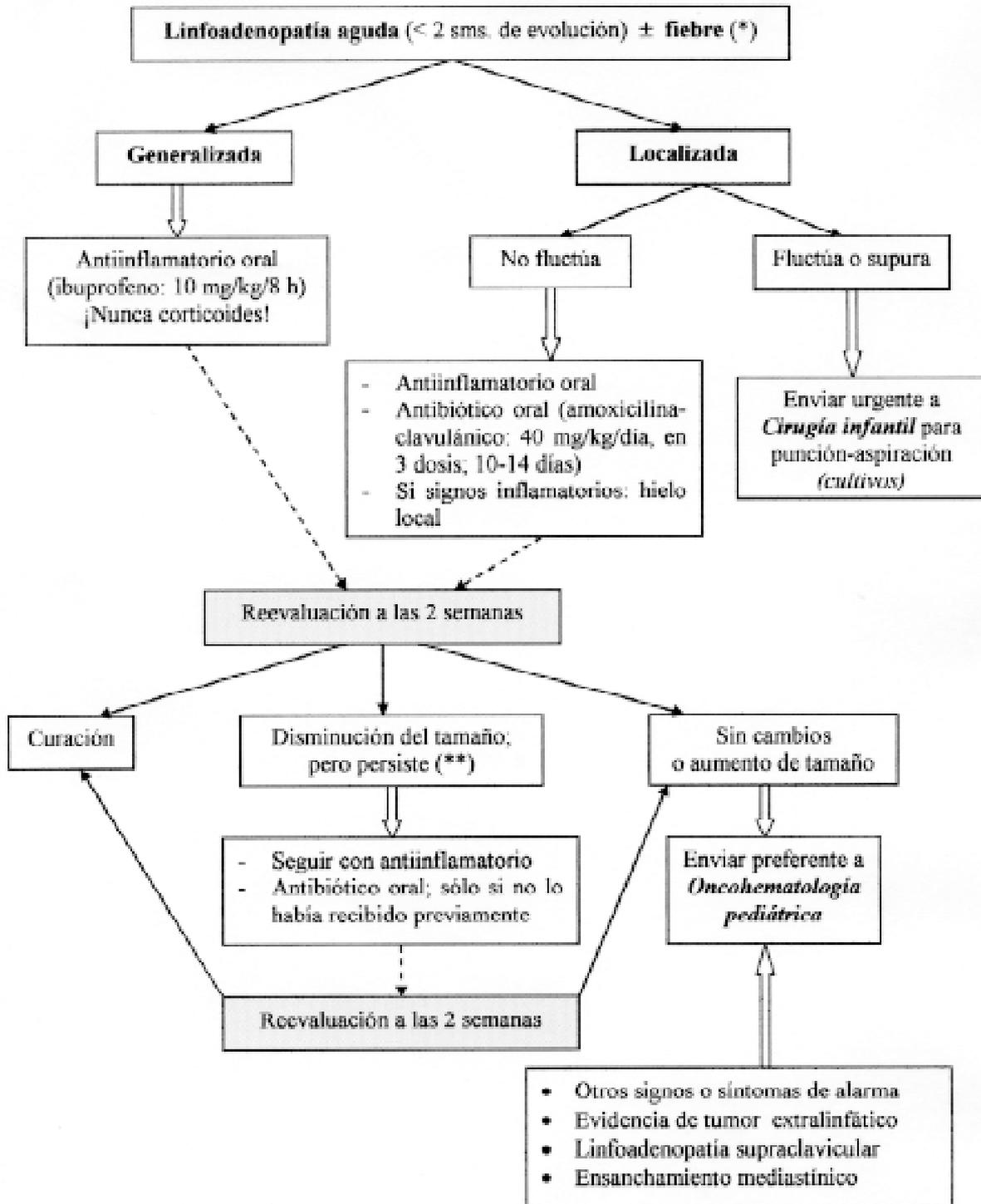
o más regiones ganglionares no contiguas y pueden incluir hepatoesplenomegalia), localización, tamaño y características de los ganglios agrandados y aspectos como si están calientes, dolorosos al tacto, eritematosos, fluctuantes o firmes; así como la presencia de otros síntomas y/o signos de alarma (hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada, sangrados, cansancio, palidez, pérdida de peso, dolor osteoarticular o masa palpable a otro nivel)^{2,6,20}.

Su manejo diagnóstico-terapéutico se realizará orientado por la historia clínica y por los hallazgos obtenidos en la exploración física^{6,20,21} (Figura 1):

a) Linfoadenopatías localizadas

- Si presenta signos inflamatorios (eritematoso, caliente, doloroso al tacto) y fluctúa o supura, con o sin fiebre: remitir al servicio de urgencias (cirugía infantil) para punción-aspiración (drenaje y recogida de *cultivos*) y antibioterapia. Habitualmente son debidas a infecciones bacterianas piógenas (*Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* grupo A).
- Si sólo presenta signos inflamatorios; pero aún está leñosa (no abscesificada), con o sin fiebre: antibioterapia oral (amoxicilina-clavulánico: 40 mg/kg/día, en 3 dosis x 10-14 días), antiinflamatorio oral (ibuprofeno: 10 mg/kg/8 horas, ¡nunca corticoides!) y hielo local. Según la sospecha etiológica que tengamos, es opcional (habitualmente no es necesario hasta ver la respuesta al tratamiento) el solicitar un *hemograma* con *reactantes de fase aguda*, *mantoux* y *ecografía*. Reevaluación clínica a las 2 semanas, o antes si en la evolución precisa drenaje:
 - Curación.
 - Si ha disminuido de tamaño; pero persiste se recomienda solicitar exámenes complementarios previamente referidos, *serologías* (Toxoplasma, Bartonella henselae,...) ± una *Rx de tórax*, y nueva reevaluación en 2 semanas.
 - Si persistente (no presenta cambios), o progresa (aumenta de tamaño), o asocia síntomas sistémicos (1/3 presentan un cáncer): remitir de forma preferente a la consulta externa de pediatría de hospital de tercer nivel para completar estudios.

Figura 1. Manejo ambulatorio de las linfadenopatías en pacientes pediátricos



(*) *Exámenes complementarios* opcionales. (**) *Exámenes complementarios* recomendados

- Si localizada a nivel supraclavicular, o se objetiva un ensanchamiento mediastínico en una *Rx de tórax*: remitir de forma preferente.

b) Linfadenopatías generalizadas

Habitualmente se deben a infecciones sistémicas (mononucleosis infecciosa, la más frecuente), enfermedades autoinmunes (Kawasaki, lupus), hiperplasia nodular inducida por fármacos (fenitoína), enfermedades por depósito o malignopatías diseminadas. Su manejo es similar al de una localizada sin fluctuación ni supuración; pero sólo con tratamiento antiinflamatorio oral. Según la sospecha etiológica que tengamos, es opcional solicitar un *hemograma con reactantes de fase aguda, serologías* (especialmente EBV), *mantoux* y una *Rx de tórax*. En múltiples ocasiones la evolución es favorable y no es necesario realizar más estudios. Si persisten o progresan tras 4 semanas de evolución, o también localización supraclavicular, o asocian síntomas sistémicos: remitir de forma preferente.

Una pista sobre una posible etiología neoplásica es su persistencia (más de 4 semanas de evolución) y/o si cursan con incremento progresivo del tamaño de una o varias (sobre todo > 3 cms.), no dolorosas (menos en los linfomas anaplásicos que si que presentan características inflamatorias), o de localización supraclavicular (más del 75% son cancerosas)^{2,6,21,22}. A nivel hospitalario, las indicaciones para *biopsiar* una linfadenopatía, cuando otros estudios realizados no han sido diagnósticos son:

- Linfadenopatía persistente o progresiva, si una etiología infecciosa no ha sido descubierta tras 4-6 semanas de evolución.
- Cualquier ganglio mayor de 2,5 cms. en ausencia de signos de infección y sin respuesta a justificada a un ciclo de antibióticos.
- Si localización supraclavicular.
- Si síntomas y/o signos de alarma asociados.

En el material de la biopsia se deben hacer cultivos (bacterias, hongos y micobacterias); además del habitual examen histológico, junto a tinciones de inmunohistoquímica, inmunofenotipaje, y estudios citogenéticos y de biología molecular⁶.

Masas

La presencia de una masa sin características inflamatorias en un niño, en cualquier localización del cuerpo, debe hacernos sospechar una neoplasia. En función de su localización, sin contar las masas cervicales (linfadenopatías, principalmente) revisadas en el apartado previo, tenemos:

• Masas mediastínicas

Todo ensanchamiento mediastínico inicialmente, debe hacernos sospechar una neoplasia; ya que hasta un 55-70% de las masas mediastínicas en la infancia son de naturaleza maligna^{6,23}.

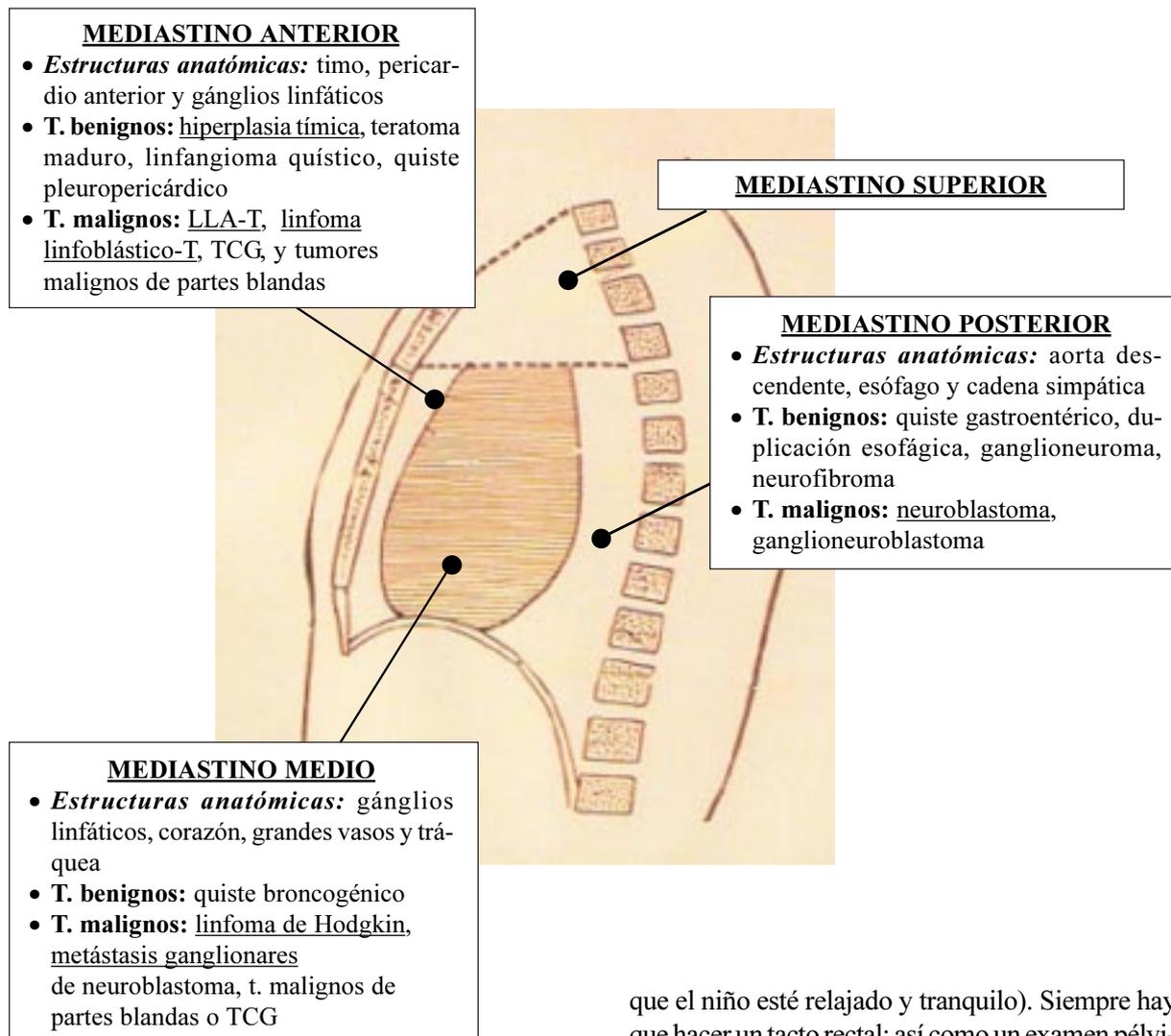
Lo más frecuente es que sea un hallazgo radiológico casual^{17,24}; aunque su efecto masa sobre estructuras vecinas puede producir situaciones de verdadera emergencia oncológica: un síndrome de vena cava superior (SVCS), una obstrucción de la vía aérea superior aislada (tos, disnea, estridor, afonía-disfonía, etc.) o en el contexto de un síndrome de mediastino superior (SMS), un derrame pleural o pericárdico maligno; sobre todo en las localizadas en el mediastino anterior^{6,7,25}, o un síndrome de compresión medular, en el mediastino posterior^{2,6,7}.

El mediastino clásicamente se divide en tres compartimentos fundamentales (anterior, medio y posterior). Las enfermedades malignas que más frecuentemente aparecen en cada compartimento en la infancia y adolescencia son^{2,6,23,24} (Figura 2):

- M. anterior: es el que más comúnmente alberga neoplasias; habitualmente LLA y LNH de células T, y con mucha menos frecuencia teratomas-tumores de células germinales (TCG) o tumores de partes blandas (rabdomyosarcomas y no rabdomyosarcomas).
- M. medio: habitualmente Linfomas de Hodgkin, y con menos frecuencia LLA, LNH, y metástasis ganglionares de neuroblastomas, rabdomyosarcomas o TCG.
- M. posterior: los más frecuentes son tumores de origen neurogénico, siendo el neuroblastoma el más maligno.

Cualquier masa mediastínica, salvo que por la edad (lactante) y características radiológicas sea muy sugestiva de una hiperplasia tímica, debe ser remitida para completar estudios a nivel hospitalario.

Figura 2. Compartimentos del mediastino, estructuras anatómicas y tumores infantiles más frecuentes en cada localización



• Masas abdominales

Una masa abdominal palpable es uno de los hallazgos más frecuentes de presentación en niños con un tumor sólido maligno, más frecuentes en menores de 5 años. En principio todas las masas abdominales deben ser investigadas bajo sospecha de malignidad; aunque sólo un 50% son de origen neoplásico^{2,6,7} (Tabla 4).

Para su aproximación diagnóstica nos orienta la edad del paciente, la historia, los síntomas asociados y los hallazgos de una exploración física meticulosa, teniendo en cuenta que la palpación abdominal en la infancia no está exenta de dificultad (es necesario

que el niño esté relajado y tranquilo). Siempre hay que hacer un tacto rectal; así como un examen pélvico y vaginal en adolescentes^{2,6,7,26}. Las malignas se presentan como una masa palpable muchas veces de crecimiento rápido (el linfoma de Burkitt suele presentarse de forma explosiva en 1 o 2 días), asociada a veces con dolor abdominal (30%), síntomas de obstrucción intestinal y/o del flujo urinario, ictericia, hipertensión arterial, hematuria, hemorragia vaginal, y síntomas sistémicos (por infiltración de la médula ósea o hemorragias lentas intratumorales)^{6,26}. En otras muchas ocasiones se detectan de forma casual por parte de los padres al bañar al niño o en una revisión pediátrica rutinaria (81%)^{4,6}. Según la edad; las neoplasias abdominales más frecuentes, sin contar la infiltración leucémica o linfomatosa del hígado y bazo, son ^{2,6,7,26}:

Tabla 4. Masas abdominales benignas y malignas habituales en función de la localización anatómica⁶ modificado

Localización	Tumores malignos	Masas benignas
Hipocondrio derecho – <i>Retroperitoneal</i> – <i>Hígado y vías biliares</i>	Tumor de Wilms, NBL Hepatoblastoma-HCC, leucemia-linfoma, metástasis (NBL, HCL,...)	Hidronefrosis, otras malformaciones renales, trombosis v. renal, nefroma mesoblástico, hemorragia adrenal Hemangiomas (simple, multifocal o difuso), hamartoma, quiste, absceso y quiste del colédoco
Hipocondrio izquierdo – <i>Retroperitoneal</i> – <i>Hígado (LHI)</i> – <i>Bazo</i>	Ídem a hipocondrio dcho. Ídem a hipocondrio dcho. Leucemia-linfoma	Ídem a hipocondrio dcho. Ídem a hipocondrio dcho. Esplenomegalia por otras enfermedades, quiste, absceso, malformación venosa
<i>Fosas iliacas o abdomen medio</i>	LNH, NBL, PNET, TCG y SPB	Fecalomas-meconio, absceso apendicular, hiperplasia folicular linfoide, invaginación, duplicación intestinal, quiste mesentérico, linfangioma
<i>Abdomen inferior y pelvis</i>	Tumores ováricos, TCG, SPB y NBL	Globo vesical, quiste-teratoma de ovario, hidro-hematocolpos, fecaloma, malformación genitourinaria, embarazo y EPI
<i>Todo el abdomen</i>	Linfomas generalizados	Grandes tumoraciones quísticas, peritonitis encapsuladas

NBL: neuroblastoma, HCC: hepatocarcinoma, HCL: histiocitosis de células de Langerhans, LNH: linfoma no Hodgkin, PNET: tumor neuroectodérmico primitivo, TCG: tumor de células germinales, SPB: sarcoma de partes blandas, EPI: enfermedad pélvica inflamatoria

- < 1 año: neuroblastoma, hepatoblastoma y TCG
- 1-5 años: tumor de Wilms, neuroblastoma y linfoma de Burkitt
- 5-10 años: linfoma de Burkitt, TCG y SPB (rabdomyosarcomas mucho más frecuentes que no rabdomyosarcomas)
- > 10 años: TCG, linfoma de Burkitt y SPB

Tras los hallazgos del examen físico y en función de la presentación clínica, se puede solicitar una *ecografía abdominal* urgente, que confirme la sospecha de masa abdominal (órgano de asiento y si presenta quistes, hemorragias o calcificaciones), antes de remitirlo al centro hospitalario de referencia.

• Masas cutáneas y/o de partes blandas

En la infancia la mayoría van a ser benignas; pero debemos sospechar la posibilidad de malignidad (< 1,5%)^{27,29} si:

- comienzo neonatal y crecimiento posterior (exceptuando los hemangiomas)
- crecimiento rápido o progresivo
- ulceración de la piel y/o fijación a planos profundos
- consistencia dura y > 3 cms.
- asociada a dolor óseo (posibilidad de tumor óseo maligno subyacente)

Ante dichos hallazgos se puede solicitar una *ecografía de partes blandas* urgente, o remitirlo directamente al centro hospitalario de referencia.

Dolor óseo y articular

El dolor es un síntoma muy frecuente en el cáncer infantil (hasta un 50% de adolescentes lo presentan como único síntoma inicial y en 1/3 de los casos es el único síntoma presente)⁶. Con masa palpable aparecen el 37% y con una fractura patológica entre el 5-10%^{4,30}. Las malignopatías que más dolor producen son:

- Tumores óseos primarios: entre el 80-90% de sarcomas de Ewing y osteosarcomas^{2,4,6,7,30,31}.
- Otras neoplasias no óseas: leucemias agudas, LNH, y metástasis de tumores sólidos (sobre todo; el neuroblastoma y s. de Ewing), por infiltración de la médula ósea-hueso o por dolor de espalda asociado a una compresión medular^{2,4,6,7,32,33}.

Las características del dolor que nos deben hacer sospechar que estamos ante un proceso maligno son: asimétrico, difuso o multifocal, persistente o de intensidad creciente, interrumpe el sueño, sensibilidad ósea metafisiaria, claudicación, artritis o artralgias asociadas a síntomas generales referidos en otros apartados, palpación de una masa a otro nivel, dolores óseos desproporcionados en relación a los hallazgos clínicos, y asociación con citopenias^{6,30-34}.

Un 40% de niños afectos de una LLA al debut tienen síntomas musculoesqueléticos, y de estos, la mitad es el único síntoma de presentación, que además es severo. En estos casos, hay que hacer un diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide juvenil (ARJ); en los que el dolor no suele empeorar, ni los despierta por la noche, y es sobre todo articular^{32,33,35}.

Cuando un niño consulta repetidamente por un dolor óseo y/o articular, sobre todo si es localizado, al menos es necesaria la práctica de una *radiografía simple PA y lateral de la zona afectada* (valorar cambios que en ocasiones pueden ser muy poco evidentes como ligeros despegamientos periósticos, rarefacciones en la cortical, etc.), y en función de las otras características acompañantes se puede solicitar un *hemograma de hematología urgente*^{6,34}. No en pocas ocasiones, las LLA con dolores osteoarticulares, presentan un hemograma inicialmente normal o relativamente normal⁶. Por lo tanto, ante la menor duda; el paciente debe ser remitido de forma preferente a la consulta externa de pediatría hospitalaria (onco-hematología).

Alteraciones hematológicas

Habitualmente las podemos encontrar, en Atención Primaria o en urgencias, al practicar un *hemograma* a un niño que por la clínica (síndrome anémico, hemorragias, linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia inexplicadas, asociación con masa

mediastínica anterior, síndrome constitucional, dolor musculoesquelético persistente y fiebre prolongada) sospechamos que puede tener una patología subyacente^{4,7,33}. Son hallazgos sugerentes de malignidad y se debe enviar al paciente de forma urgente al centro hospitalario de referencia para valoración y realización de un *estudio de médula ósea*:

- **Pancitopenia:** afectación simultánea de las 3 series hematopoyéticas (**bicitopenia**; si están afectadas dos). Hasta un 90% de los niños que se diagnostican de novo de una leucemia aguda presentan trombocitopenia (80%), anemia, habitualmente normocítica (55%) o ambas. El conteo de leucocitos en estos es bastante variable: en aproximadamente un 25% de LLA de precursores B presentan leucopenia ($< 5 \times 10^9/L$) sin presencia de blastos \pm cambios leucoeritroblásticos en el *frotis de sangre periférica*, y también en 1/3 de LMA, particularmente en la leucemia promielocítica^{6,36,37}. La pancitopenia debida a tumores que metastatizan en la médula ósea es muy infrecuente⁶.
- **Leucocitosis:** aproximadamente un 50% de los niños que se diagnostican de novo de una leucemia tienen $>20 \times 10^9/L$ leucocitos. Con hiperleucocitosis ($> 100 \times 10^9/L$) debutan un 10% de LLA de precursores B, 50% de LLA de precursores T, 30% con LMA, y casi todos los afectos de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica. En todos estos grupos se suelen observar numerosos blastos en el *frotis de sangre periférica*, lo que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial con una «reacción leucemoide» secundaria a una infección en la que no predominan los blastos^{2,6,36,37}.
- **Síndrome hemorrágico:** la hemorragia (sangrado de mucosas, petequias, equimosis y/o hematomas) es un signo inicial poco frecuente en el niño con cáncer. Cuando aparece está relacionada principalmente a trombocitopenia secundaria a la infiltración de la médula ósea; sobre todo en niños con leucemia aguda. También puede ser generalizada, consecuencia de una coagulación intravascular diseminada (CID), que se describe sobre todo en pacientes afectos de LMA tipo promielocítica (M_3) y monoblástica (M_{3a}), y en algunos tumores sólidos grandes, necróticos y diseminados (neuroblastoma y rhabdomyosarcoma alveolar)^{2,4,6,37}.

Otras presentaciones

- **Alteraciones oculares:** leucocoria (pupila blanca) y sospecha de retinoblastoma, equimosis periorbitaria, miosis, ptosis, opsoclonus-mioclonus con ataxia y sospecha de neuroblastoma, alteración de la agudeza visual, diplopia y sospecha de tumor cerebral, y proptosis, exoftalmos y sospecha de rhabdomiosarcoma orbitario⁶.
- **Alteraciones óticas:** secreción crónica del oído medio relacionada con rhabdomiosarcoma o histiocitosis de células de Langerhans (HCL)^{4,6,7}.

Entre los **síntomas y signos iniciales más importantes en diferentes neoplasias infantiles** se encuentran^{4,38}:

- **Leucemias:** astenia, anorexia, palidez, febrícula, dolores musculoesqueléticos, linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia, y alteraciones hematológicas.
- **Tumores del SNC:** cefalea, vómitos y signos neurológicos (ataxia, convulsiones, parálisis de pares craneales).
- **Linfomas:** linfadenopatías, sobre todo a nivel cervical y masa abdominal (33%).
- **Neuroblastoma:** masa y dolor abdominal, dolores óseos y fiebre.
- **Sarcomas óseos:** tumefacción y dolor en la extremidad.
- **Sarcomas de partes blandas** (rhabdomiosarcomas y no rhabdomiosarcomas); pueden presentarse en cualquier localización anatómica: cabeza y cuello (masa visible o signos del lugar donde se origina), aparato genitourinario (masa abdominal-pélvica, hematuria, hemorragia vaginal, masa escrotal), retroperitoneo (masa abdominal, ictericia obstructiva) y extremidades (masa de partes blandas más o menos dolorosa).
- **Tumor de Wilms:** masa abdominal, hematuria e hipertensión arterial.
- **Retinoblastoma:** leucocoria y estrabismo.
- **Hepatoblastoma:** masa abdominal.

TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE LOS DIFERENTES CÁNCERES INFANTILES

Existen pocos estudios sobre la sintomatología, el tiempo que transcurre entre los primeros síntomas y el diagnóstico definitivo, y sobre los errores más comunes^{3,39}.

De los trabajos consultados se extrae, que el tiempo de latencia entre los primeros síntomas y el diagnóstico presentan una relación directa con la edad: a mayor edad existe un mayor tiempo de latencia, probablemente en relación con que los niños mayores, especialmente los adolescentes, acuden con menos frecuencia al pediatra. Los síntomas y signos más directamente observados por los padres en el lactante o pre-escolar pueden no llamar la atención en niños mayores^{3,6}.

Los errores diagnósticos o el retraso diagnóstico se deben especialmente, como se había comentado en el apartado anterior, a la falta de especificidad de los síntomas. Para pacientes que referían dolor como primera manifestación de un cáncer, la duración del mismo no era más larga si la enfermedad al diagnóstico era localizada o metastásica. Esa inespecificidad de la sintomatología, el rechazo de la idea de la existencia de un cáncer en la edad pediátrica por parte de los médicos y familiares, por lo infrecuente y por la idea de muerte que lleva consigo este diagnóstico; son las principales causas del retraso en su diagnóstico y del inicio de tratamiento, lo que trae como consecuencia un peor pronóstico con una disminución de la supervivencia^{2,4,6,39}.

El tiempo de latencia más largo, hasta el diagnóstico, se observa con los linfomas (principalmente los Hodgkin) y con los tumores del SNC^{3,6,17,39} (Tabla 5).

Diversos programas de screening han conseguido detectar tumores más pronto, sobre todo en el caso del neuroblastoma; pero sin influir en la mejoría de su pronóstico a largo plazo⁴⁰.

El objetivo principal del pediatra de Atención Primaria Hospitalaria, debe ser el disminuir el tiempo de latencia entre los primeros síntomas y el diagnóstico final; lo que redundará en: mejorar el pronóstico final, conseguir una menor mortalidad precoz, so-

Tabla 5. Tiempo de retraso diagnóstico en días de diferentes cánceres comunes de la infancia ⁶

Nº de casos	Tipo de cáncer	Media	Percentil 25-75
194	<u>Tumor del SNC</u>	211	38-237
82	S. de Ewing	182	79-255
143	<u>L. de Hodgkin</u>	223	49-270
908	Leucemias	109	20-129
184	Linfoma no Hodgkin	117	25-141
237	Neuroblastoma	120	15-164
67	Osteosarcoma	127	40-191
126	Rabdomiosarcoma	127	25-161
223	Tumor de Wilms	101	9-120

meter al paciente a un tratamiento menos intenso y con menos complicaciones, y disminuir las secuelas orgánicas y psicológicas propias en una enfermedad oncológica^{2,4,6,8}.

ACTITUD ANTE UN POSIBLE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER INFANTIL

Como ya se ha comentado previamente, la prontitud en el diagnóstico y el inicio de un tratamiento adecuado es un factor de mejor pronóstico reconocido. Por otra parte, el componente psicoemocional que supone para la familia, e incluso para el propio pediatra la posibilidad de un diagnóstico que entraña tanta gravedad y angustia, hace muy recomendable el actuar con la máxima diligencia².

Es muy recomendable ponerse en contacto telefónico con los pediatras encargados de las enfermedades onco-hematológicas a nivel del hospital de tercer nivel de referencia, para agilizar la valoración del paciente en la consulta externa, o con los pediatras de urgencias, en una situación de emergencia. Incluso ante la sospecha de un tumor cerebral u óseo, se prefiere que la primera valoración a nivel hospitalario la haga un oncólogo pediatra.

No es buena práctica clínica la de demorar el envío del paciente hacia una consulta hospitalaria especializada, realizando exámenes complementarios que aseguren el supuesto diagnóstico a través de vías ordinarias de petición de pruebas, habitualmente mucho más lentas de lo necesario². En general,

según el caso, es suficiente; pero no imprescindible realizar de forma preferente (resultado en menos de 48 horas) un *hemograma de hematología (con frotis se sangre periférica)*; si se sospecha una leucemia, una *Rx de tórax*; si se sospecha una masa mediastínica o una *radiografía de extremidades*; si se sospecha un tumor óseo y a veces, una *ecografía abdominal*; si se sospecha una masa abdominal^{2,6,7,20,26,34}.

Se considera una buena práctica clínica si entre el inicio de la sospecha de la enfermedad y su confirmación diagnóstica, no hay una demora superior a una semana². Por otro lado, es importante recordar que el diagnóstico de certeza de una enfermedad maligna, se basa exclusivamente en la confirmación *anatomopatológica* de la naturaleza maligna de la lesión tumoral en el caso de los tumores sólidos, o bien tras el estudio de una muestra de *médula ósea* en el caso de las leucemias⁶.

En resumen, aunque la incidencia de enfermedades malignas en la edad pediátrica es baja, y los signos y síntomas de cáncer en los niños pueden ser inespecíficos en un principio, es vital para el pronóstico que todos los profesionales que atienden niños consideren la posibilidad y sospechen que pueden estar ante un cáncer, contribuyendo así en la realización de un diagnóstico temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peris Bonet R, Giner Ripio B. Epidemiología del cáncer en la infancia. En: Madero López L, Muñoz Villa A (eds). Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid. Ediciones Ergón 2005; p. 227-38.
2. Sierrasesúmaga L. El pediatra general ante el diagnóstico de cáncer. *An Esp Pediatr* 1999; (suppl 130):289-91.
3. Castello MA, Brenna S, Caracci F, Sordi A, Russo SD. Manifestaciones clínicas precoces y errores diagnósticos en oncología pediátrica. *An Esp Pediatr* 1999; (suppl 129):70-2.
4. García Hernández B. Signos y síntomas sugerentes de cáncer en la infancia en Atención Primaria. *Pediatr Integral* 2004; VIII (6):524-32.
5. Feltbower RG, Lewis IJ, Picton S, Richards M, Glaser AW, Kinsey SE, et al. Diagnosing childhood cancer in primary care: a realistic expectation?. *Br J Cancer* 2004; 90:1882-4.
6. Malagolowkin MH, Quinn JJ, Steuber CP, Siegel SE. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; p. 165-81.
7. Zamora Gómez M, Velasco Arribas R. Signos y síntomas de alarma de cáncer en pediatría. En: García-Sicilia López J et al (eds). Manual práctico de Pediatría en Atención Primaria. 1ª ed. Madrid. Publimed 2001; p. 498-506.
8. Golden E, Beach B, Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49:1319-38.
9. Ferro Delgado MT, Cabello Albendea P. Bases genéticas y herencia en oncología pediátrica. En: Madero López L, Muñoz Villa A (eds). Hematología y Oncología pediátricas. 2ª ed. Madrid. Ediciones Ergón 2005; p. 239-48.
10. Ravindranath Y. Down syndrome and leukaemia: New insights into the epidemiology, pathogenesis and treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:1-7.
11. López Almaraz R, Montesdeoca Melián A, Rodríguez Luis J. Papel de la genética molecular en el cáncer infantil. *An Pediatr* 2003; 59:334-44.
12. Gandhi MK. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4:77-89.
13. Calvo Escribano C, Indiano Arce JM. Segundas neoplasias en pacientes oncológicos. En: Indiano Arce JM, Moraga Llop FA (eds). Efectos secundarios tardíos en el niño con cáncer. Barcelona. JR Prous S.A. 1998; p.71-83.
14. Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:999-1015.
15. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Pediatr* 2006; 95:463-6.
16. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006; 91:502-6.
17. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; 161:663-7.
18. Medina LS, Kuntz KM, Pomeroy S. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001; 108:255-63.
19. De Grandi C, Aliprandi A, Iurlaro S. Neuro-radiological investigations in secondary headaches. *Neurol Sci* 2004; 25 (suppl 3):s154-5.
20. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49:1009-25.
21. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23:549-61.
22. Cairo MS, Sposto R, Hoover-Regan M, Meadows AT, Anderson JR, Siegel SE, et al. Childhood and adolescent large-cell lymphoma

- (LCL): a review of the Children's Cancer Group experience. *Am J Hematol* 2003; 72:53-63.
23. Tansel T, Onursal E, Dayloglu E, Basaran M, Sungur Z, Qamci E, et al. Childhood mediastinal masses in infants and children. *Turk J Pediatr* 2006; 48:8-12.
 24. Franco A, Mody NS, Meza MP. Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:325-53.
 25. Ricketts RR. Clinical management of anterior mediastinal tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10:161-8.
 26. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49:1369-92.
 27. Aflatoon K, Aboulafla AJ, McCarthy EF Jr, Frassica FJ, Levine AM. Pediatric soft-tissue tumors. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11:332-43.
 28. Kocaoglu M, Frush DP. Pediatric presacral masses. *Radiographics* 2006; 26:833-57.
 29. Varan A, Gokoz A, Akyuz C, Kutluk T, Yalcin B, Koksall Y, et al. Primary malignant skin tumors in children: etiology, treatment and prognosis. *Pediatr Int* 2005; 47:653-7.
 30. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:667-74.
 31. Trueworthy RC, Templeton KJ. Malignant bone tumors presenting as musculoskeletal pain. *Pediatr Ann* 2002; 31:355-9.
 32. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134:53-7.
 33. Kobayashi D, Satsuma S, Kamegaya M, Haga N, Shimomura S, Fujii T, et al. Musculoskeletal conditions of acute leukaemia and malignant lymphoma in children. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14:156-61.
 34. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:115-22.
 35. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukaemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117:e840-4.
 36. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pui CH (ed.). *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press 1999; p. 288-312.
 37. Weinstein HJ. Acute myeloid leukemia. En: Pui CH (ed.). *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press 1999; p. 322-35.
 38. Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000; 61:2144-54.
 39. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:37-48.
 40. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, et al. Scening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1041-6.