



Meduloblastoma del sistema nervioso central en un niño nacido después de un procedimiento de inyección intracitoplasmática de espermatozoide

Medulloblastoma of the central nervous system in a child born after intracytoplasmic sperm injection procedure.

Gerardo Velázquez Cornejo,¹ Eugenia Irene Morán Orozco,¹ Ricardo Rodríguez Calderón,² Fabiola Gallardo Gómez³

Resumen

ANTECEDENTES: De tanto en tanto se reportan casos de cáncer en niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. Algunos metanálisis han encontrado un riesgo aumentado de cáncer en el sistema nervioso asociado con estas técnicas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino, de 11 años de edad, concebido mediante la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), con un meduloblastoma en el sistema nervioso central (Grado IV), con tipo histológico indeterminado. Si bien no es posible establecer una relación causa-efecto con el procedimiento de reproducción asistida sí hay coincidencias que requieren investigarse para establecer o descartar esta posible asociación.

CONCLUSIÓN: La asociación entre cáncer en niños y las técnicas de reproducción asistida se ha estudiado con desenlaces variables. Es posible que algunos pasos del proceso de estas técnicas puedan tener alguna influencia en la aparición del cáncer y de otras enfermedades. Aún no se ha establecido de forma definitiva una asociación entre el cáncer en niños y la condición de subfertilidad de los padres.

PALABRAS CLAVE: Cáncer en niños; reproducción asistida; ICSI; subfertilidad; meduloblastoma; sistema nervioso central.

Abstract

BACKGROUND: There have been occasional reports of cancer in children conceived through assisted reproductive techniques. Some meta-analyses have found an increased risk of nervous system cancers associated with these techniques.

CLINICAL CASE: Male patient, 11 years old, conceived by intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with a medulloblastoma in the central nervous system (grade IV) of undetermined histologic type. Although it is not possible to establish a cause-effect relationship with assisted reproduction, there are coincidences that need to be investigated to establish or rule out this possible association.

CONCLUSION: The association between childhood cancer and assisted reproductive techniques has been studied with variable results. It is possible that some steps in the process of these techniques may have some influence on the occurrence of cancer and other diseases. An association between childhood cancer and parental subfertility has not been definitively established.

KEYWORDS: Childhood cancer; Assisted reproduction; ICSI; Subfertility; Medulloblastoma; Central nervous system.

¹ Médico asociado.

² Jefa del Laboratorio.

³ Residente sexto año de Biología de la Reproducción Humana. Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Español (Hisparep), Ciudad de México.

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia

Este artículo debe citarse como:

Velázquez-Cornejo G, Morán-Orozco EI, Rodríguez-Calderón R, Gallardo-Gómez F. Medulloblastoma del sistema nervioso central en un niño nacido después de un procedimiento de inyección intracitoplasmática de espermatozoide. Reproducción (México) 2023; 14: 5 de diciembre: 1-7.

ANTECEDENTES

Desde el reporte del primer nacimiento logrado mediante procedimientos de fertilización in vitro en el Reino Unido (1978), las técnicas de reproducción asistida se practican cada vez para tratar la infertilidad.¹ Se estima que hasta ahora se han logrado ocho millones de nacimientos con la aplicación de estas técnicas. En Europa, por ejemplo, alrededor del 3% de los recién nacidos se concibieron con técnicas de reproducción asistida; es decir, alrededor de 170,000 nacimientos por año.^{2,3}

Las técnicas de reproducción asistida son intervenciones in vitro de ovocitos y espermatozoides (inyección intracitoplásmica de espermatozoide; ICSI) dirigidas a lograr el embarazo.^{1,2}

En la actualidad, además de las técnicas de reproducción asistida están las variantes con medicamentos (MAR), con intervenciones quirúrgicas y con tecnologías para tratar diferentes alteraciones en la fertilidad.⁴

La asociación entre cáncer en la infancia, técnicas de reproducción asistida y fármacos para facilitar la reproducción, se estudia desde hace años con desenlaces variables. En estudios de casos y controles se reporta un riesgo significativamente aumentado de neuroblastomas con la exposición prenatal a medicamentos para facilitar la fertilidad.⁵ Un estudio de cohorte investigó la incidencia de cáncer en niños nacidos de madres que recurrieron a la fertilización in vitro. La cohorte final incluyó 5249 nacimientos con una duración media de seguimiento de 3 años 9 meses (límites 0 y 15 años). En total, se esperaron 4.33 casos de cáncer y se observaron 6 (relación de incidencia estandarizada (SIR) de 1.39; IC95%: 0.62-3.09). En ese estudio se encontró que los neonatos concebidos mediante fertilización in vitro y procedimientos relacionados no tuvieron una incidencia significativamente aumentada de cáncer en comparación con la

población general.⁵ En otro metanálisis de 18 estudios de cohorte y 15 de casos y controles el riesgo general de cáncer se encontró significativamente aumentado en niños concebidos por reproducción asistida con fármacos, técnicas de reproducción asistida o fertilización in vitro. Aumentaron significativamente el riesgo de tumores hematológicos, hepáticos y sarcomas (RM 1.54; IC95%: 1.18-2.02 y RM 1.92; IC95%: 1.34-2.72, respectivamente). La reproducción asistida con medicamentos aumentó el riesgo de leucemia mieloide aguda (RM 1.41; IC95%: 1.02-1.95) y de cáncer neurológico (RM 1.21; IC95%: 1.01-1.46). Los autores concluyeron que los niños concebidos mediante reproducción asistida con medicamentos y con las diversas técnicas tienen riesgo de cáncer.⁶ Un estudio de cohortes, basado en la población nacional de Taiwan, para determinar la asociación entre diferentes formas de concepción (concepción natural, subfertilidad sin técnicas de reproducción asistida y técnicas de reproducción asistida) y cánceres en la infancia y la potencial participación del parto pretérmino y bajo peso al nacer incluyó datos de 230, 816 niños y sus respectivos padres y se identificaron 1880 casos de cáncer infantil. El seguimiento de esos pacientes tuvo una media de 6 años. Se concluyó que las técnicas de reproducción asistida se asociaron con un aumento en el riesgo de cualquier tipo de cáncer infantil en comparación con la concepción espontánea (RM 1.58; IC95%: 1.17-2.12) y concepción con subfertilidad sin técnicas de reproducción asistida (RM 1.42; IC95%: 1.04-1.95). El riesgo aumentado de cáncer en niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida correspondió, principalmente, a leucemia y tumor hepático. Los autores concluyeron que este riesgo no se asoció con parto pretérmino o bajo peso al nacer.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 11 años de edad, concebido mediante la técnica de inyección



intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), con un meduloblastoma en el sistema nervioso central (Grado IV), con tipo histológico indeterminado. Hijo de madre de 44 años y padre de 42 años. En 2008 acudieron a consulta debido al diagnóstico de infertilidad primaria, secundaria a baja reserva ovárica por edad materna avanzada de 5 años de evolución, atribuida a edad materna avanzada. La pareja no tenía lazos consanguíneos, con cariotipos normales; rechazaron la donación de ovocitos, que se propuso en el primer intento de técnicas de reproducción asistida. Luego de tres intentos fallidos de fertilización in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoide la paciente aceptó la ovodonación siempre que la donante fuera su hermana, de 37 años de edad. La donante recibió estimulación ovárica controlada con 150 UI de FSH recombinante y 150 UI de menotropinas; se obtuvieron 18 ovocitos metafase II. Diez se inseminaron con fertilización in vitro y ocho con inyección intracitoplasmática de espermatozoide. La tasa de fecundación normal fue de 60% para fertilización in vitro y 75% para ICSI. Se obtuvieron 6 embriones en día 3 (3 de fertilización in vitro y 3 de ICSI) y se transfirieron 3, desvitrificados en día 3 en un ciclo posterior; se consiguió una β -HCG positiva y, posteriormente, un embarazo único. Puesto que en la semana 23 con 2 días se detectó acortamiento cervical (21 mm) se aplicó un cerclaje cervical tipo Espinosa Flores. El embarazo evolucionó sin contratiempos y se decidió finalizarlo a la semana 38 mediante cesárea, de la que se obtuvo un recién nacido masculino sano de 2870 g, 49 cm y Apgar 8-9.

El niño tuvo un desarrollo y crecimiento normales, sano hasta los 11 años 2 meses que inició con vómitos y cefaleas leves ocasionales, dificultad visual y diplopía. La atención médica se limitó al control de los síntomas. Un mes posterior las cefaleas se intensificaron y fueron más frecuentes. Se agregaron vómitos en proyectil, movimientos anormales de las extremidades

inferiores y un par de ataques nocturnos agudos (cuadros intensos de ansiedad). Dos semanas después de una revisión neurológica con alta sospecha clínica de una tumoración cerebral el paciente se hospitalizó en el Nicklaus Children's Hospital.

En la resonancia magnética (**Figuras 1 y 2**) se advirtió un tumor en la fosa posterior, situado hacia la línea media, con señal de intensidad heterogénea y captación del contraste. El tumor se extendía a lo largo del techo del cuarto ventrículo, con leve desplazamiento superior. Había una difusión restringida, asociada con el tumor que midió 3.6 cm en sentido antero-posterior, 3.9 cm en su eje transversal y 3.9 cm de altura. Había hidrocefalia obstructiva y edema intersticial que se extendía a lo largo de los ventrículos laterales. La prominencia de las vainas perineurales, a lo largo de los nervios ópticos, se encontró con desplazamiento anterior del margen escleral posterior e inferior del diafragma selar y leve (8 mm) de la amígdala cerebelar, a través del foramen magno. Con base en lo an-

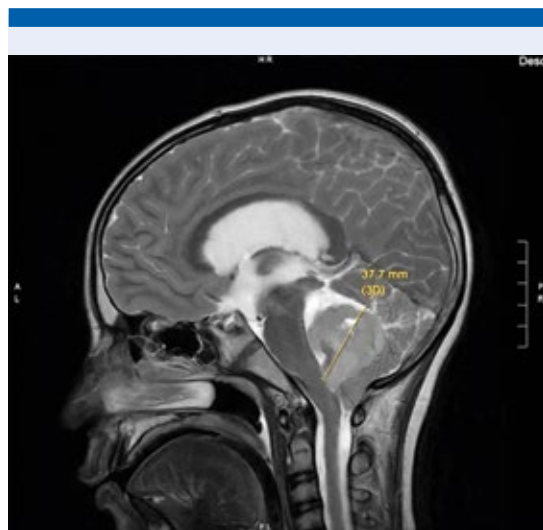


Figura 1. Corte sagital.



Figura 2. Corte axial.

terior se concluyó que se trataba de un tumor ubicado en la línea media, en la fosa posterior, quizá relacionado con un meduloblastoma. A lo anterior se agregaba hidrocefalia secundaria obstructiva, edema intersticial, desplazamiento del diafragma selar y prominencia de las vainas perineurales a lo largo de los nervios ópticos. La resección del tumor se logró por completo mediante craneotomía suboccipital.

Reporte histopatológico: neoplasia celularizada, compuesta de láminas y fascículos de células tumorales densamente compactadas. Células tumorales con núcleos hipercromáticos, con moldeamiento nuclear focal, cromatina granular y citoplasma escaso. Fácil identificación de mitosis y células apoptóticas. No se identifican células grandes difusas o características anaplásicas. En la intersección de las células tumorales se encuentran bandas eosinofílicas de colágeno pero no se identifican nódulos pálidos bien formados. La inmunohistoquímica y las tinciones especiales se hicieron en el Departamento de Patología de la Universidad de San Francisco

California (UCSF Medical Center) y se describen en el **Cuadro 1**.

Hallazgos: meduloblastoma del sistema nervioso central grado IV, con tipo histológico indeterminado; desmoplasia y formación nodular focal, con ausencia de expresión de YAP1 y débil tinción GAB1 atípica para el meduloblastoma desmoplástico-nodular. Un subgrupo noWNT/no-SHH también es parte del diagnóstico diferencial. En el panel de 500 genes no se identificaron mutaciones, amplificaciones, pérdidas o variantes estructurales de alguno de los 529 genes seleccionados para secuenciar en este panel.

El análisis de las copias cromosómicas mostró un genoma aneuploide, con relativa ganancia de numerosos cromosomas evaluados. No hubo evidencia genética de activación de la vía WNT (monosomía 6, ni mutación de CTNNB1 o APC) ni de la vía genética SHH (amplificación GLI2 o mutaciones PTCH1, SMO, o SUFU), ni amplificación MYC o rearrreglo identificado, que es el que caracteriza una subpoblación del meduloblastoma de grupo 3. No se encontró duplicación SNCAIP, amplificación CDK6, o MYCN identificadas que caractericen subpoblaciones distintivas de grupos de meduloblastomas. No se identificaron alteraciones TP53.

El perfil genético es sugerente de un meduloblastoma no-WNT/no-SHH, sin características genéticas identificadas que ayuden a diferenciar entre un grupo 3 y un grupo 4 de tumor. El perfil basado en metilación del tumor se practicó en los National Institutes of Health/National Cancer Institute e indicó una concordancia con meduloblastoma grupo 4, subclase 7, con un alto nivel de confianza.

Un mes después de la cirugía el paciente recibió tratamiento complementario con 30 radiaciones en la cabeza y la columna. La complicación post-radiación fue de apendicitis aguda que ameritó la apendicectomía, por vía laparoscópica.

**Cuadro 1.** Inmunohistoquímica y tinciones especiales (UCSF Medical Center)

Se encuentra también en el diagnóstico diferencial	Destellos significativamente aumentados de depósito intracelular, nódulos focalmente destellantes también
Synaptofisina	Extensamente positiva con aumento ocasional en tinción intranodular.
GFAP	Negativo en células tumorales
INI1	Expresión retenida
Desmin	Negativo en células tumorales
SMA	Destellos en vasos sanguíneos y células miofibroblásticas
YAP1	Negativo
Beta catenina	Patrón de tinción predominantemente citoplasmático
LEF1	Negativo en células tumorales
ALK	Negativo en células tumorales
GAB1	Debíl tinción positiva dispersa
p53	Positividad nuclear fuerte en menos del 5% de células tumorales

Consecuencia de los 52 ciclos de quimioterapia el paciente resultó con daño auditivo y visual, sobre todo del lado derecho. La evolución ha sido lenta, con dificultad para el habla y necesidad de asistencia para caminar. En la actualidad permanece en terapia psicológica, del habla, ocupacional y rehabilitación. De acuerdo con los estudios de seguimiento (resonancia magnética) permanece sin evidencia de actividad tumoral, ni enfermedad metastásica al momento de redactar este reporte para su publicación.

DISCUSIÓN

Aun cuando las técnicas de reproducción asistida, incluida la fertilización in vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoide (ICSI), suelen considerarse procedimientos seguros, en algunos estudios se sugiere una mayor ocurrencia de malformaciones mayores, bajo peso al nacimiento y otras complicaciones perinatales en los recién nacidos. En la bibliografía se menciona que el riesgo de desenlaces adversos del embarazo y al nacimiento se incrementa como consecuencia de factores asociados con los procedimientos de técnicas de reproducción asistida: medicamentos indicados para la

estimulación ovárica o para el mantenimiento del embarazo en estadios tempranos, composición del medio de cultivo, permanencia del embrión en el cultivo, proceso de congelación-descongelación, potencial para la fertilización poliespérmica, fertilización retrasada del ovocito, ambiente hormonal alterado al momento de la implantación y la manipulación de gametos y embriones.⁶

La inyección intracitoplásmica de espermatozoide, que en algunos centros corresponde al 80% de los procedimientos efectuados en los laboratorios de reproducción asistida, puede agregar algunos factores adicionales: daño mecánico al espermatozoide e inyección de medio de cultivo dentro del cigoto. En embriones generados mediante fertilización in vitro o ICSI se registra una alta frecuencia de anomalías citogenéticas.⁸

Esos factores, o combinaciones de ellos, pueden influir en el riesgo de cáncer en niños concebidos mediante tratamientos de fertilidad. Las modificaciones epigenéticas del ADN y el nivel de expresión de genes durante el periodo previo a la concepción y durante la reproducción asistida

pueden influir, a largo plazo, en el desarrollo embrionario y la salud. De hecho, en ciclos de técnicas de reproducción asistida, los gametos y embriones quedan sujetos a medios de cultivo artificiales que alteran el ambiente hormonal y bioquímico, con consecuencias potenciales, como las alteraciones en la metilación del ADN, expresión anormal de genes mediada por ARNm y modificaciones epigenéticas.⁶

En este caso particular es posible que las modificaciones epigenéticas hayan influido en la aparición de este tumor porque no se encontraron alteraciones en el panel de genes practicado al tumor, que mostró un perfil genético sugerente de un meduloblastoma no-WNT/no-SHH.

Las parejas subfértiles pueden correr un gran riesgo de defecto en la metilación preexistente y, en consecuencia, alteraciones en la impronta genómica de sus descendientes. Una actividad mal regulada de la impronta genómica y los cambios en los perfiles de metilación del ADN son características comunes de diversas enfermedades humanas, como el cáncer. Por lo tanto, es difícil evaluar si la condición de subfertilidad parental o los procedimientos de técnicas de reproducción asistida tienen una influencia más fuerte en los efectos adversos.⁶

Hay reportes de neoplasias malignas congénitas aparecidas después de procedimientos de reproducción asistida y descripciones de la ocurrencia de neuroblastomas, leucemia, retinoblastoma y otros tumores embrionarios en niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida.^{6,8} En otras comunicaciones se demuestra una asociación entre neuroblastomas y neoplasias malignas con exposición prenatal a medicamentos de fertilidad. Otros grupos manifiestan que no hay un riesgo aumentado de padecer cáncer en este ámbito.⁸

El caso aquí reportado es el de un niño de 12 años, concebido mediante técnicas de reproduc-

ción asistida (ICSI), que a los 11 años y dos meses se le diagnosticó un meduloblastoma del sistema nervioso central grado IV, con tipo histológico indeterminado. El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico, que corresponde al 20% de los tumores primarios del sistema nervioso central y 40% de los que se originan en el cerebro, es el tumor cerebral maligno más común en pacientes pediátricos.⁹ Cada año, en Estados Unidos, se diagnostican 250 a 500 niños con meduloblastoma. La incidencia en México es de 2.5 casos por 100,000 niños menores de 15 años por año. En el Instituto Nacional de Pediatría ocupa el tercer lugar, antecedido por leucemias y linfomas. En nuestro conocimiento, en México no hay casos reportados que asocien el cáncer infantil con la terapia de reproducción asistida.⁹

CONCLUSIONES

La asociación entre cáncer aparecido durante los años de infancia y las técnicas de reproducción asistida se ha estudiado con desenlaces variables. Es posible que algunos de los procedimientos de estas técnicas puedan tener alguna influencia en la aparición de ésta y otras enfermedades. Aún no se ha establecido una asociación entre la aparición de cáncer durante los años de infancia con la condición de subfertilidad de los padres de forma definitiva. El reporte de casos, como el aquí descrito, habrá de resultar de utilidad en investigaciones futuras que puedan establecer en forma más clara las repercusiones de la infertilidad y de su tratamiento en la salud futura de la descendencia de esas parejas.

REFERENCIAS

1. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, de Mouzon M, Calhaz-Jorge C, et al. Trends over 15 Years in ART in Europe: An analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open* 2017; 2017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox012>
2. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, et al. ART in Europe, 2014: Results generated from European registries by
3. ESHRE. *Hum Reprod* 2018; 33: 1586-601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>



4. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2014; 371: 91-93. doi: 10.1056/NEJMc1404371
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil Steril* 2017; 108: 393-406. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
6. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 604607. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.604>
7. Chiavarini M, Ostorero A, Naldini G, Fabiani R. Cancer risk in children and young adults (offspring) born after medically assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Multidisciplinary Scientific Journal* 2019; 2: 430-48. <https://doi.org/10.3390/j2040028>
8. Weng SS, Huang YT, Li YP, Chien LY. Assisted reproductive technology and risk of childhood cancers. *JAMA Network Open* 2022; 8: 1-12. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.30157
9. Brassesco MS, Valera ET, Morato de Oliveira F, Gomes R, Scrideli CA, et al. 8q deletion in MYCN-amplified neuroblastoma of a child born from assisted reproductive technology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 215-19. doi:10.1097/MPH.0b013e3181979c94
10. Rivera-Luna R, Niembro-Zuñiga AM, Zarco A, Marhx-Bracho A, Cárdenas-Cardós R, et al. Meduloblastoma en Pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad. *Gac Méd Méx* 2007; 143: 415-20.