

Blastoma Pleuropulmonar de presentación antenatal asociado a Síndrome DICER1: diagnóstico diferencial de Malformación Pulmonar Congénita

Prenatal presentation of pleuropulmonary blastoma associated to DICER1 syndrome: differential diagnosis of congenital pulmonary malformation

Catalina Catán Valenzuela^{a*}, Paula Vargas Innocenti^b, Aquiles Hachim Gutierrez^c,
Pablo Jorquera Pinto^d, Ximena Claverie Ramos^d, Ruby Carrasco Gaete^e,
Álvaro Flores Catalán^f, Pablo Alarcón Arias^g, José Campos Varas^g

^aInterna Medicina. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

*Afiliación actual: Residente Cirugía Pediatrica. Universidad de Santiago de Chile, Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

^bCentro de Investigación e Innovación Materno Fetal (CIMAF), Unidad Alto Riesgo Obstétrico, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^cServicio de Cirugía Pediátrica, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^dServicio de Pediatría, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^eServicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^fServicio de Radiología, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^gUnidad Genética, Complejo Asistencial Hospital Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

Recibido: 18 de enero de 2023 Aceptado: 24 de julio de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El blastoma pleuropulmonar (BPP) es el tumor pulmonar primario maligno más común en pediatría. Su presentación es casi exclusivamente postnatal; existen pocos casos de presentación antenatal en el registro internacional de BPP. Ninguno de los casos revisados descritos en la literatura tiene estudios para evaluar asociación a DICER1.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso inhabitual de BPP de presentación antenatal, complicando el diagnóstico diferencial con malformación pulmonar congénita (MPC). Considerando que la sospecha de malignidad e indicación quirúrgica se basa en la presentación postnatal, presencia de sintomatología, como el distress respiratorio, ciertas características imagenológicas como lesiones múltiples y/o bilaterales y ausencia de vasos sistémicos, se sugiere considerar el estudio genético en niños con diagnóstico antenatal de MPC debido a la asociación con el síndrome DICER1.

Resumen

El blastoma pleuropulmonar (BPP) es el tumor pulmonar primario maligno pediátrico más común. Se asocia a variantes patogénicas de línea germinal del gen *DICER1*. La presentación antenatal es infrecuente y determina un desafío en el diagnóstico diferencial de malformación pulmonar congénita (MPC). **Objetivo:** comunicar un caso de presentación inhabitual de BPP asociado a síndrome *DICER1* y describir la dificultad en diferenciarlo de MPC. **Caso Clínico:** Paciente masculino con diagnóstico antenatal de lesión pulmonar izquierda hipervasculizada, con desplazamiento mediastínico y crecimiento progresivo, interpretada como MPC. Nació de 38 semanas y progresó con deterioro ventilatorio. La Tomografía Computada (TC) con contraste mostró una extensa masa quística multilocular con contenido aéreo con efecto de masa. Se realizó lobectomía superior izquierda abierta. La histología fue compatible con BPP tipo I, con bordes negativos y estudio genético para *DICER1* positivo. Siete semanas post-resección se pesquisó imagen aérea en la parte superior del tórax izquierdo, requiriendo nueva resección tumoral y segmentectomía superior, con biopsia correspondiente a recidiva de BPP tipo 1 con bordes negativos. Recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia, con seguimiento por 2 años, manteniéndose asintomático, sin nuevas recidivas, screening negativo para otras neoplasias asociadas a *DICER1*. Entre los antecedentes familiares, destacaba cáncer papilar de tiroides de la madre, quien resultó positiva para la mutación. **Conclusión:** el BPP es un cáncer poco frecuente, siendo difícil distinguirlo de MPC, especialmente en su presentación antenatal. Conocer su asociación al Síndrome *DICER1* y hacer estudio genético son claves para detectar precozmente el BPP y buscar otros tumores asociados al síndrome.

Palabras clave:

Blastoma Pulmonar;
Malformación
Adenomatoida
Quística Pulmonar;
Neoplasia Pulmonar;
Diagnóstico Prenatal;
DICER1;
Proteína Humana

Abstract

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the most common pediatric malignant primary lung tumor. It's associated with the *DICER1* gene pathogenic germline variants. Antenatal presentation is infrequent and poses a challenge in the differential diagnosis of congenital pulmonary airway malformation (CPAM). **Objective:** to report a case of unusual presentation of PPB associated with *DICER1* syndrome and to describe the difficulty in differentiating it from CPAM. **Clinical Case:** Male patient with prenatal diagnosis of hypervasculiar left lung lesion, with mediastinal shift and progressive growth, initially interpreted as CPAM. He was born at 38 weeks, requiring transitory treatment with positive pressure due to ventilatory impairment. A CT scan with contrast showed a large multilocular cystic mass containing air causing mass effect, requiring open left upper lobectomy. Histology results were compatible with type I PPB, with negative margins, and positive genetic study for *DICER1* syndrome. Seven weeks post-resection, an aerial image was detected in the upper left side of the chest, with progressive growth, requiring a new tumor resection and upper segmentectomy, with biopsy corresponding to recurrence of type I PPB with negative margins. He received adjuvant treatment with chemotherapy, with follow-up for 2 years, remaining asymptomatic, without recurrence, and with negative screening for other neoplasms associated with *DICER1* syndrome. Among the family history, the mother had papillary thyroid cancer and tested positive for the mutation. **Conclusion:** PPB is a rare cancer, difficult to distinguish from CPAM, especially in its antenatal presentation. Nowing its association with *DICER1* syndrome and performing a genetic study are key to the early detection of BPP and the search for other tumors associated with the syndrome.

Keywords:

Pulmonary Blastoma;
Cystic Adenomatoid
Malformation;
Lung Neoplasms;
Prenatal Diagnosis;
DICER1;
Protein Human

Introducción

El blastoma pleuropulmonar (BPP) es el tumor pulmonar primario maligno más común en pediatría¹. La tasa de incidencia anual de tumores pulmonares primarios en niños es de 0,049 por 100.000 habitantes, de los cuales un 16,4% corresponden a blastoma pleuropulmonar². Generalmente se diagnostica antes de los 4 años y las presentaciones más comunes son: hallazgo en radiografía de tórax, hallazgo histo-

patológico en la resección de una supuesta malformación pulmonar congénita (MPC) o sintomático mediante dolor torácico, dolor abdominal alto, fiebre, disnea, tos, hemoptisis, anorexia, compromiso del estado general o alteraciones neurológicas secundarias a metástasis cerebrales³. Existen 3 tipos de BPP: tipo I quístico, tipo II sólido-quístico y el tipo III es sólido⁴. El pronóstico se define según la clasificación y la presencia de metástasis al diagnóstico: en el caso del tipo I, tienen una sobrevida libre de enfer-

medad a 5 años de 82% y sobrevida global de 91%, siendo de mejor pronóstico que el tipo II y III, que presentan sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 59% y 37% y sobrevida global de 71% y 53% respectivamente⁴.

El 25% de los BPP ocurre en pacientes con antecedentes familiares de neoplasias⁵ como rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, BPP, cáncer de tiroides, tumores de ovario de células de Sertoli-Leydig, tumores de células germinales y leucemia⁶. Además, se han asociado variantes genéticas a esta enfermedad, siendo las más importantes las variantes de pérdida de función con origen en línea germinal de *DICER1*, ubicado en el cromosoma 14^{7,8}. Entre las otras mutaciones que se asocian a esta enfermedad, se encuentran: ganancia del cromosoma 8, trisomía del cromosoma 2, translocaciones desbalanceadas entre el cromosoma 1 y X, y mutaciones o delecciones de p53⁹.

El síndrome de *DICER1* es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante y con predisposición a la generación de tumores, tales como el BPP, nefromas quísticos, tumores ováricos de células de Sertoli-Leydig, bocio multinodular, cáncer de tiroides, rabdomiosarcoma y pineoblastoma⁹. La prevalencia de variantes patogénicas de *DICER1* en la población general es de 1/10.600¹⁰. Ser portador de una de estas variantes confiere un riesgo de 5,3% a los 10 años de edad de presentar uno de los tumores descritos; el riesgo a los 50 años asciende a 19,3%¹¹. Se ha sugerido que el mecanismo de desarrollo de BPP en el síndrome necesitaría de una interrupción bialélica de *DICER1*, pero en que la segunda variante adquirida en línea somática no sea de clásica pérdida de función, permitiendo cierta actividad de *DICER1* para garantizar la supervivencia de las células del BPP⁸. En un estudio retrospectivo de 350 pacientes con BPP, el 66% presentó variantes en *DICER1*, donde también se determinó que la asociación de *DICER1* y BPP no incide en el pronóstico ni severidad de la enfermedad⁴.

La presentación antenatal del BPP es un hecho extremadamente raro en el mundo, habiendo solo ocho casos en el “International PPB Registry” (comunicación personal) y pocos reportes de casos en la bibliografía internacional¹²⁻¹⁴. Es muy difícil distinguir un BPP de una MPC sin confirmación histológica y este es uno de los argumentos que se esgrime al indicar resección quirúrgica de una MPC en vez de observarla¹⁵.

El objetivo de este artículo es comunicar un caso de presentación inhabitual de BPP asociado a síndrome *DICER1* y su manejo. Adicionalmente, describir la dificultad en diferenciar esta patología de MPC que es su principal diagnóstico diferencial.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino con control prenatal regular y estudio anatómico del segundo trimestre normal. A las 31+5 semanas de gestación se pesquisó en la ecografía una lesión pulmonar izquierda de 8,9 cm³, hipervasculizada y que provocaba desplazamiento del mediastino. En el seguimiento se demostró aumento del tamaño de la lesión quística, desde 4,1 x 3,3 x 4,6 cm a las 34 + 4 semanas, a 5,1 x 3,4 x 5,4 cm a las 36 + 5 semanas.

Se complementó el estudio con una resonancia magnética (RM) fetal a las 32 semanas (figura 1A), para evaluar si existía compromiso de la vía aérea. En esta imagen se identificó una lesión quística unilocular intrapulmonar izquierda, de señal alta en secuencias T2 y baja en secuencia T1, homogénea, que no restringía en difusión. Estaba rodeada por una fina cápsula hipointensa y medida 2,9 x 2,5 x 2,0 cm (7,5 cm³) en los ejes cefalocaudal, anteroposterior y transverso respectivamente. A las 37 + 2 semanas se realizó una nueva RM fetal (figura 1B) en la que se evidenció un aumento de tamaño significativo de la lesión hasta 58 cm³ y un “cyst volume ratio” de 1,6 con efecto de masa. Por las características, se sugirió MPC como diagnóstico más probable.

Entre los antecedentes familiares, destacaba el diagnóstico de bocio multinodular y cáncer papilar de tiroides operado de la madre (figura 2).

Nació a las 38 semanas por parto vaginal espontáneo, presentó Apgar 8-9, con posterior insuficiencia respiratoria, por lo que requirió presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) con presión de espiración positiva (PEEP) de 5 mmHg de forma transitoria. Una

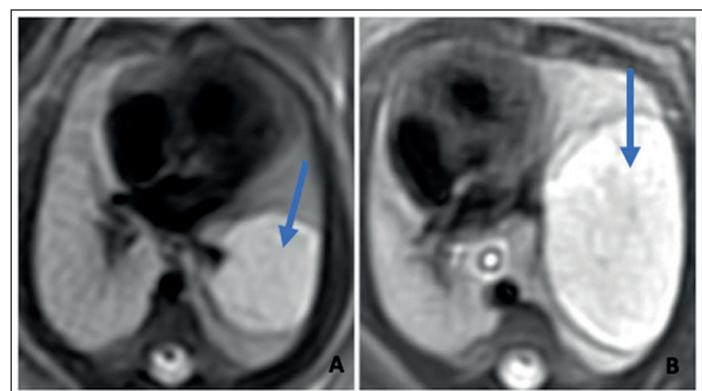


Figura 1. **A** y **B** corresponden a diferentes cortes transversales de resonancia magnética (RM) realizada en el período de gestación. **A.** fue realizado a las 32 semanas de edad gestacional (EG), mientras que **B.** a las 37 semanas de EG. En ambos estudios se puede visualizar una masa pulmonar (flecha), en ese momento descrita como malformación pulmonar congénita (MPC). Se puede observar el aumento de tamaño de la lesión entre ambos estudios, con pocas semanas de gestación de diferencia.

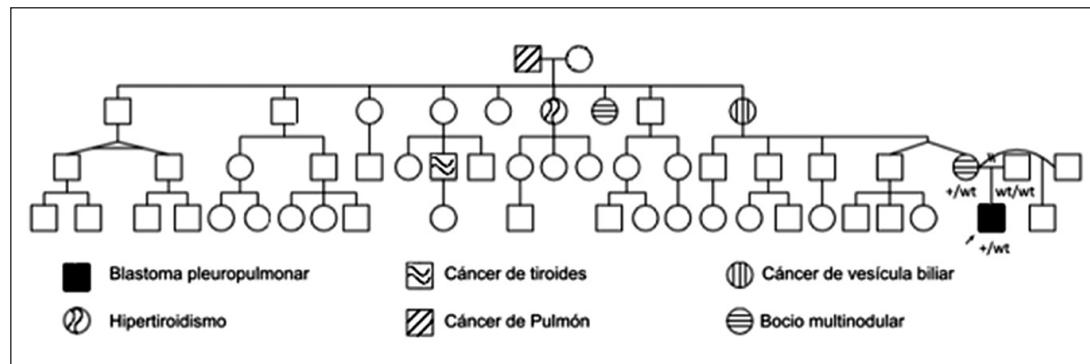


Figura 2. Genograma familiar de caso clínico: +: *DICER1* c.988C>T (p.Gln330*). wt: alelo nativo.

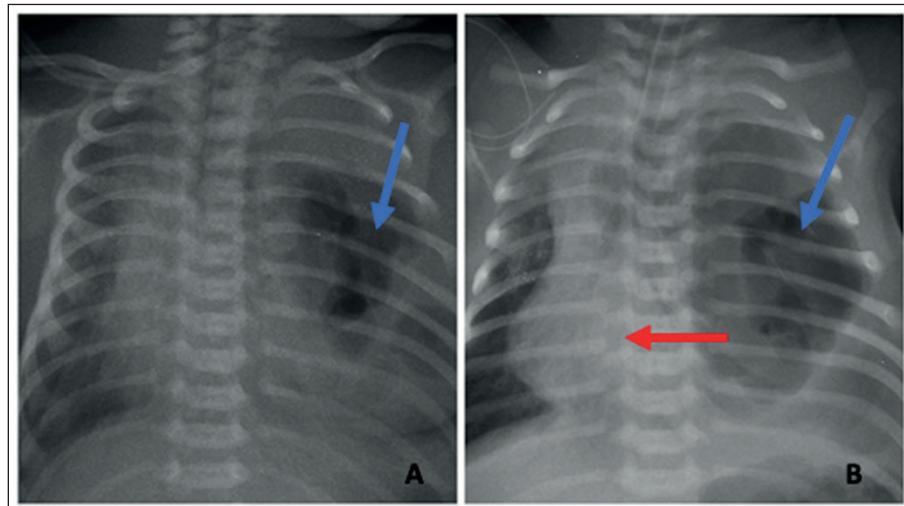


Figura 3. A. corresponde a radiografía de tórax anteroposterior (AP) realizada al nacimiento con el paciente asintomático. La imagen B. es una radiografía de tórax AP realizada al séptimo día asociado a insuficiencia respiratoria. Se puede ver en ambas radiografías, una masa pulmonar indicada con la flecha azul. Sin embargo, destaca que al séptimo día en la figura B, la masa aparente de mayor tamaño, asociado a desplazamiento del mediastino, indicado con la flecha roja.

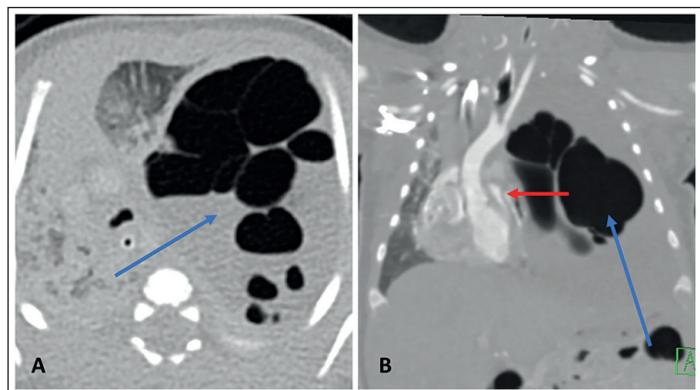


Figura 4. Tomografía computada (TC) de tórax a los 7 días de vida. A corresponde a corte transversal en el que se puede ver la lesión pulmonar de gran tamaño en el hemicártax izquierdo, señalado con la flecha azul. B muestra el mismo TC en corte coronal, en el que se visualiza la masa pulmonar, en ese entonces clasificado como malformación pulmonar congénita (MPC), señalado con flecha azul, además de desplazamiento de mediastino producido por la masa hacia la derecha, señalado con flecha roja.

radiografía de tórax al momento del nacimiento (figura 3A) mostró múltiples imágenes quísticas redondeadas en el tercio medio del hemicártax izquierdo, concordante con la hipótesis diagnóstica de MPC. Se manejó de manera conservadora inicialmente, pero progresó con deterioro ventilatorio hasta que al séptimo día de vida presentó taquipnea con murmullo pulmonar abolido a izquierda. La radiografía en ese entonces mostró aumento en el tamaño de las lesiones, además de desviación mediastínica y atelectasias secundarias (figura 3B). El paciente fue intubado y conectado a ventilación mecánica invasiva. Se realizó una tomografía computada (TC) con contraste arterial de tórax, que mostró una extensa masa quística multilocular con contenido aéreo en hemicártax izquierdo que determinaba significativo efecto de masa con desviación de las estructuras del mediastino hacia la derecha, considerándose una MPC como diagnóstico principal (figura 4).

A los nueve días de vida, se realizó una lobectomía superior izquierda a través de una toracotomía posterolateral izquierda, sin incidentes. El estudio anatomo-patológico describió una lesión pulmonar periférica de 5 cm, diferenciada del tejido pulmonar, multiquística, con tabiques revestidos por células cuboidales bajas y aplanadas, estroma con arteriolas y células mesenquimáticas inmaduras (figura 5). Los bordes fueron negativos con márgenes mayores de 1 cm. Con los hallazgos descritos, se concluyó una lesión compatible con Blastoma Pleuropulmonar Tipo 1. Dado este diagnóstico y los antecedentes de la madre, se realizó estudio genético por secuenciación masiva para *DICER1*, encontrándose la variante patogénica en el exón 8, c.988C>T (p.Gln330*), en heterocigosis.

Evolucionó de forma favorable en ventilación mecánica invasiva con parámetros bajos por seis días. Fue dado de alta a los 22 días de vida, en buenas condiciones generales y con un examen físico con murmullo pulmonar presente y simétrico. En la radiografía de tórax de control previo al alta solo se describían cambios postquirúrgicos.

Se mantuvo asintomático y sin complicaciones; pero en el control radiológico a las 7 semanas se identificó una imagen aérea de 4,3 x 4,0 cm en la parte superior del tórax izquierdo, pudiendo corresponder a una lesión residual posterior a su toracotomía. En el seguimiento radiológico se demostró un crecimiento significativo de la lesión antes descrita, hasta 7,35 cm en su eje mayor. Por lo anterior, y asociado a la aparición de polipnea y retracción subcostal, se realizó un nuevo TC de tórax con contraste por la sospecha de recidiva del tumor pulmonar. En esta imagen se describe ocupación del hemitórax izquierdo por una masa quística multiloculada de 6,0 x 3,8 x 4,0 cm en sus ejes cefalocaudal, anteroposterior y transverso respectivamente (47 cm³), de paredes gruesas e irregulares en su aspecto posterior con un espesor de 6 mm, con múltiples septos que alcanzaban un grosor de hasta 1 mm y que captaban contraste. La lesión determinaba desplazamiento mediastínico hacia contralateral. Se determinó como diagnóstico más probable una recidiva local de BPP.

Se realizó una nueva cirugía a través de la incisión previa, donde se pesquisaron lesiones quísticas con origen en el segmento superior de lóbulo inferior izquierdo. Se realizó una resección completa de las lesiones a través de una segmentectomía superior. En el estudio anatomo-patológico se identificó un blastoma pleuropulmonar de 5,5 cm con bordes libres de 0,5 cm. Ambas piezas operatorias fueron consultadas con el patólogo del registro internacional de blastoma pleuropulmonar confirmando estos hallazgos. Durante el postoperatorio, el paciente evolucionó de manera positiva, permaneciendo dos días en ventilación mecánica

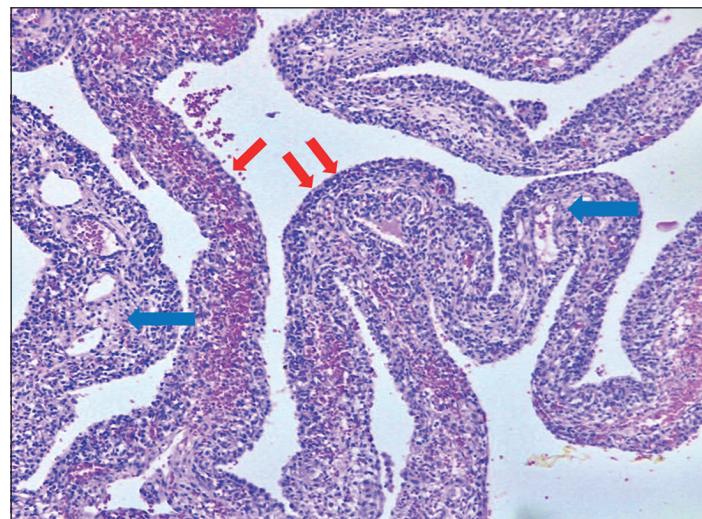


Figura 5. Microfotografía con tinción hematoxilina-eosina, 10x de la masa reseada. Se puede observar como las paredes de los quistes están compuestas por tejido mesenquimático laxo inmaduro, con presencia de arterias y arteriolas (flecha azul), y revestido por células epiteliales cúbicas bajas y planas (flecha roja).

invasiva. Fue dado de alta cuatro días después de la cirugía.

Se contactó al registro internacional de blastoma pleuropulmonar y *DICER1* (*The International Pleuropulmonary Blastoma/DICER1 Registry*), además de presentar el caso en una reunión multidisciplinaria de tumores raros del programa nacional de cáncer pediátrico (PINDA), que recomendó quimioterapia adyuvante para su manejo.

Recibió 26 ciclos de vincristina, actinomicina y ciclofosfamida en dosis bajas semanales, con buena adherencia al tratamiento. El TC de fin de tratamiento descartó la presencia de nuevas lesiones tumorales. Se realizó screening para otros tumores propios del Síndrome *DICER1*, resultando negativo. Se investigó la presencia de la mutación en los padres, siendo la madre positiva para la mutación y el padre negativo (figura 2). Actualmente el paciente tiene 2 años 2 meses de vida y se encuentra asintomático, sin nuevas recidivas, en control clínico y radiológico seriado.

Discusión

La presentación antenatal del BPP es un hito extremadamente raro, habiendo pocos casos reportados en la literatura de pacientes con BPP e imágenes prenatales compatibles¹²⁻¹⁴. Estos pacientes, incluido el nuestro, fueron en un principio diagnosticados como MPC y posteriormente con el diagnóstico anatomo-patológico, como BPP tipo 1. La pesquisa prenatal en todos los casos fue realizada entre las 21 y 40 semanas de gestación.

De los cuatro casos reportados, dos pacientes presentaron distrés respiratorio los primeros días de vida, que motivaron la resección quirúrgica del tumor, mientras que los otros dos fueron operados de forma electiva a los 4 y 20 meses de vida¹²⁻¹⁴. Estos pacientes presentan una sobrevida libre de enfermedad de entre 39 meses y 9 años. Dentro de los casos reportados uno presentó una recidiva a los dos meses posterior a la primera cirugía, el cual fue tratado con resección quirúrgica y permanece libre de enfermedad a los nueve años de seguimiento¹².

El tratamiento primario de los BPP es la resección quirúrgica completa. El rol de la quimioterapia adyuvante es discutido en tumores tipo I, no así en tipo II y III en que es parte del tratamiento^{4,16}. El grupo EXPERT/Partner, sobre tumores raros de Europa, ha generado recomendaciones generales para individualizar la terapia adyuvante en estos pacientes¹⁷. El manejo de BPP tipo III no está estandarizado, pero por su mal pronóstico incluso hay casos en que se ha usado radioterapia pleural después de la resección, además de quimioterapia adyuvante¹⁸. El pronóstico en BPP recurrente o progresivo es aún peor, con sobrevida a 5 años de 37%¹⁹.

Ninguno de los casos revisados en la literatura, a diferencia del nuestro, fue tratado con quimioterapia adyuvante. En este caso, la decisión fue tomada en común acuerdo con el comité PINDA de tumores raros y el apoyo del “International PPB registry”, basados en el compromiso multilobar, la posibilidad de recurrencia y la presencia de *DICER1* demostrada. Los otros casos de diagnóstico antenatal descritos en la literatura no fueron estudiados por alteraciones germinales de *DICER1*¹²⁻¹⁴. Los pacientes con síndrome *DICER1* deben seguir un esquema de detección precoz de los tumores potencialmente asociados⁹. Conocer el estatus *DICER1* en este paciente ha permitido realizar este screening, detectar precozmente el síndrome en otros miembros de la familia y realizar consejería genética.

Diferenciar entre MPC y BPP, sigue siendo un desafío para la medicina²⁰. Actualmente, el diagnóstico definitivo de estas entidades sólo puede determinarse a través del examen anatomo-patológico²⁰. Con el objetivo de identificar factores diferenciadores, clínicos y radiológicos, entre estas dos entidades, se realizó un estudio retrospectivo, en el que se evaluaron 112 casos de BPP y 103 pacientes con MPC. La presencia de lesiones antenatales es el factor más fuertemente asociado con MPC (OR 89,4; IC 95% 33,8-236,6; p < 0,0001, VPP 93%)²⁰. Entre los otros factores que apoyaban fuertemente el diagnóstico de MPC están irrigación por vaso sistémico (OR 61,7; IC 3,7-1031,8, p < 0,0001, VPP 100%), presencia de quistes simples en tomografía (OR 14,8 IC 7,0-31,3, p < 0,0001, VPP 75%), ausencia de síntomas (OR 8,0; IC 4,3-14,9; p < 0,0001, VPP 75%)²⁰.

Dentro de las características que orientaban más a un BPP se encuentran: lesiones bilaterales o multisegmentarias y presencia de variantes patogénicas en *DICER1*. De este estudio, se obtuvo un algoritmo tomando en consideración los factores orientadores a cada patología, el cual sería una estrategia para ayudar a distinguir entre estas entidades, logrando un diagnóstico correcto en un 96,7% de los casos²⁰.

Otro estudio de cohorte retrospectivo que también analizó factores asociados a tumores pulmonares, también asocia el diagnóstico prenatal a lesiones benignas, ya que ninguno de los 344 casos con diagnóstico prenatal resultó ser BPP²¹. Dentro de los factores que se asocian a lesiones malignas destacan: tumores no asociados a vasos sistémicos, tumores bilaterales (OR 42,03 p < 0,0041), historia de neumotórax (OR 7,34 p < 0,0835) y sospecha de malignidad en TC (OR 42,15 p < 0,0001)²¹. De acuerdo con lo anterior, es posible determinar que la gran mayoría de las lesiones pulmonares congénitas de diagnóstico antenatal corresponderá a MPC y por ende pueden ser susceptibles de manejo conservador²¹. La rareza de este caso radica en que constituiría una excepción a esta observación. Otra alternativa sería testear a los pacientes con diagnóstico de MPC para *DICER1* para así descartar BPP precozmente en el caso que se decida por manejo no quirúrgico. Esta alternativa se usa en otros países con mayor acceso a test genéticos²².

Conclusiones

El BPP es una neoplasia poco frecuente y aún más inhabitual lo es su presentación antenatal. Describimos un nuevo caso de BPP de presentación antenatal y su manejo postnatal, destacando su asociación al Síndrome *DICER1*. El diagnóstico diferencial con MPC aún representa un desafío y requiere un alto índice de sospecha. Existen algoritmos para diferenciarlas, siendo la presencia de imágenes prenatales el factor predictor más importante de MPC (por sobre BPP). Cuando la presentación es antenatal, los factores que apoyan el diagnóstico de BPP y la indicación quirúrgica son la presencia de síntomas, hallazgos de imágenes como ausencia de vaso sistémico, lesiones múltiples y/o bilaterales y quistes complejos. El estudio genético para *DICER1* también ayuda en esta diferenciación, además de condicionar el seguimiento del paciente para tratar oportunamente otros tumores asociados.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron

a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Los autores declaran que la información ha sido

obtenida de datos previos en forma anónimizada, por lo cual el Comité de Ética de Investigación en uso de sus facultades, ha eximido de la obtención de un consentimiento informado, lo cual consta en el acta respectiva.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(7):1079-103. doi: 10.5858/2008-132-1079-PAMLTI.
2. Smith NJ, Mukherjee D, Wang Y, Brazauskas R, Nelson AA, Cortina CS. Epidemiology and outcomes of primary pediatric lung malignancies: Updates from the SEER database. *Am J Surg*. 2021;222(4):861-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.01.037.
3. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathological study of 50 cases. *Cancer*. 1997;80(1):147-61.
4. Stocker JT, Hussain AN, Dehner LP. Pediatric tumors. In: Tomashewski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE, editors. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology Vol. II*. 3rd edition. New York, NY, USA: Springer; 2008. pp. 542-57.
5. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2015;121(2):276-85. doi: 10.1002/cncr.29032.
6. Khan AA, El-Borai AK, Alnoaiji M. Pleuropulmonary Blastoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol*. 2014;2014:1-6. doi: 10.1155/2014/509086.
7. Y Albert Yeh; Morris C Edelman. Lung: Pleuropulmonary blastoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2010-07-01. Online version: <http://atlasgeneticsoncology.org/solid-tumor/6040/lung-pleuropulmonary-blastoma> Revisado 23-11-22.
8. Pugh TJ, Yu WY, Yang J, et al. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene*. 2014;33(45):5295-302. doi: 10.1038/onc.2014.150.
9. Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, et al. DICER1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.
10. Kim J, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of germline DICER1 pathogenic variation in cancer populations. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(3):e555. DOI: 10.1002/mgg3.555.
11. Stewart DR, Best AF, Williams GM, et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):668-676. doi: 10.1200/JCO.2018.78.4678.
12. Miniati DN, Murali Chintagumpala, Langston C, et al. Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):66-71. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.074.
13. Mechoulan A, Leclair MD, M. Yvinec, Philippe Hj, Winer N. Pleuropneumoblastome: un cas de découverte néonatale précoce grâce au dépistage échographique prénatal. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(5):437-41. doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.02.014.
14. Coleman A, Kline-Fath B, Stanek J, Lim FY. Pleuropulmonary Blastoma in a Neonate Diagnosed Prenatally as Congenital Pulmonary Airway Malformation. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(3):234-7. doi: 10.1159/000365352.
15. Singh R, Davenport M. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2015;24(4):187-95. doi: 10.1053/j.jsempedsurg.2015.02.003.
16. Priest JR, Hill DA, Williams GM, et al. Type I Pleuropulmonary Blastoma: A Report From the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4492-8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3595.
17. Bisogno G, Sarnacki S, Stachowicz-Stencel T, et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 4):e29045. doi: 10.1002/pbc.29045.
18. Hui C, Shin DH, Wakeling A, et al. Multimodality treatment including whole pleura radiation therapy for DICER1-associated pediatric pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(6):e29004. doi: 10.1002/pbc.29004.
19. Delacourt C. Postnatal management of asymptomatic congenital pulmonary malformations: moving towards evidence-based decisions. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):789-790. doi: 10.1136/archdischild-2017-313195.
20. Feinberg AE, Hall NJ, Williams GM, et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg*. 2016; 51(1): 33-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019.
21. Kunisaki SM, Lal DR, Saito JM, et al. Pleuropulmonary Blastoma in Pediatric Lung Lesions. *Pediatrics*. 2021;147(4):e2020028357. doi: 10.1542/peds.2020-028357.
22. Ann K, Harris A, Williams GM, et al. Judicious DICER1 testing and surveillance imaging facilitates early diagnosis and cure of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1695-7. doi: 10.1002/pbc.25092.