

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

"MALFORMACIONES MENORES EN NIÑOS CON CANCER"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DRA CONSUELO RAMOS RAMOS

ASESOR: DRA GUADALUPE FRIAS VAZQUEZ

MEXICO D. F. 01 MARZO DEL
2000 AL 28 FEBRERRO DEL 2003



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

332847



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

"MALFORMACIONES MENORES EN NIÑOS CON CÁNCER"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA CONSUELO RAMOS RAMOS

ASESOR: DR EDUARDO CARSI BOCANEGRA

MEXICO D. F.

2000 - 2003





ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA


CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE


DR MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA


DRA GUADALUPE FRIAS VAZQUEZ
ASESOR DE TESIS


DRA CONSUELO RAMOS RAMOS
RESIDENTE DE PEDIATRIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Consuelo Ramos
FECHA: 11/09/04
FIRMA: 


SECRETARÍA DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	3
RESULTADOS.....	4
DISCUSION.....	5
RESUMEN EN INGLES.....	6
BIBLIOGRAFIA.....	7
FIGURAS	8
CUADROS	9

RESUMEN

Actualmente el cáncer en niños ocupa el segundo lugar como causa de muerte en esta población.

Si bien es cierto que es de origen multifactorial, es bien conocida la asociación con algunos síndromes genéticos; sin embargo, en estudios recientes se ha observado que estos pueden observarse en el recién nacido con la presencia de malformaciones menores que podrían ser utilizadas como parámetro predictivo de riesgo para el desarrollo de neoplasias.

El propósito de este trabajo fue determinar la frecuencia de malformaciones menores en niños con cáncer y tratar de determinar si existe relación entre estas anomalías con algún tipo de cáncer específico.

Se realizó un estudio con carácter observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo en el periodo comprendido del 1° de diciembre del 2001 al 30 de julio del 2002 en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre" del ISSSTE, en las áreas de hospitalización y consulta externa del servicio de Oncología Pediátrica. Se revisaron un total de 73 pacientes, 34 del sexo femenino y 39 del sexo masculino, de los cuales 69 pacientes presentaron malformaciones menores. El número menor de malformaciones menores fue de cero, y el máximo encontrado fue de 10 malformaciones menores en un mismo paciente. En cuanto al diagnóstico, se encontró como neoplasias más frecuentes tumores del Sistema Nervioso Central, seguidos de Linfomas. Respecto al segmento corporal afectado, se presentó con mayor frecuencia a nivel facial con un 27% y en menor frecuencia a nivel abdominal con 0%.

Se concluye que las malformaciones menores más asociadas a cáncer se observan a nivel facial, seguido de las extremidades. Un alto porcentaje de los pacientes con neoplasias malignas presentan malformaciones menores, y cabe señalar que hasta el momento no se han realizado estudios que determinen el tipo y número de malformaciones menores en asociación con cáncer.

INTRODUCCION

El cáncer es un desorden multifactorial, pero con un fondo genético cada día más documentado e inegable.

En la última década, gracias a los grandes avances de la biología molecular, se ha encontrado que el genoma humano comprende aproximadamente 50,000 genes (1). Los estudios realizados demuestran la afección de múltiples genes en la etiología de las diversas familias de cánceres. Esto ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna y ha conducido al descubrimiento de alteraciones citogenéticas útiles en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico en las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos, lo mismo que al conocimiento de los oncogenes, los antioncogenes o genes supresores y su funcionamiento, lo que hace posible vislumbrar perspectivas alentadoras para la prevención y el tratamiento del cáncer (1, 16) .

Los vínculos de las alteraciones con el cáncer pueden manifestarse al nacimiento como síndromes malformativos, y anomalías cromosómicas (1, 3,16), las cuales pueden ser observadas como malformaciones menores, que son todos aquellos fenotipos variantes externos que no ponen en riesgo la vida cuando se presentan de forma aislada, pero al asociarse a otros síntomas pueden servir como parámetro predictivo de riesgo para algunas patologías. Es por eso que estas alteraciones actualmente son consideradas como indicadoras de inestabilidad genética y que pueden ser vinculadas con la presencia de enfermedades malignas (16).

Las estrategias actuales de investigación involucran la identificación de pacientes con historias clínicas inusuales, hallazgos físicos, anomalías de laboratorio o gabinete que puedan indicar un alto riesgo de desarrollar cáncer, y así llevar a cabo programas de educación a familias e individuos de riesgo con fines preventivos, y en el futuro un diagnóstico precoz, llevando un seguimiento con estudios de manera estrecha desde la etapa prenatal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de carácter observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo en el periodo comprendido del 1 de Diciembre del 2001 al 30 de Julio en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre en el servicio de Oncología pediátrica, hospitalización y consulta externa.

Se estudiaron un total de 73 pacientes, nuestros criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, que estuvieran en tratamiento o seguimiento en el servicio de oncología pediátrica con diagnóstico de neoplasia maligna, los criterios de exclusión fueron todos pacientes que no hayan acudido a revisión o valoración durante el tiempo que se tomo la muestra, pacientes que no contaran con diagnóstico de tumor maligno.

Los datos se obtuvieron a través de un formato que incluía: nombre del paciente, peso, talla, edad, sexo, diagnostico y tipo de malformaciones menores : implantación baja de cabello, exostosis, prominencias óseas, hipertelorismo, hipotelorismo, cejas anómalas, sinofridia, nariz achatada, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, distancia nasolabial aumentada, orejas asimétricas, prominentes, en asa, implantación baja de pabellones auriculares, helix displásico, lóbulo grande, lóbulo hipoplásico, apéndices auriculares, fositas preauriculares en mejillas, prognatismo, micrognatia, microrretrognatia, dientes anómalos, pectus excavatum, carinatum, tórax en escudo, politelia, teletelia, hernia umbilical, hidrocele, fimosis, fosita sacrococcígea, tibias varas, genu varo, genu valgo, cubitus valgus, aracnodactilia, clinodactilia, sindactilia, dedo índice corto, uñas anchas y cortas, pliegue simiano (único), hipotrofia tenar, mancha mongólica, hemangioma capilar, nevos aislados pequeños, manchas café con leche, papilomas, hipertrichosis, manchas acrómicas, las variables fueron detectadas por el personal de investigación, se requirió de cinta métrica, lámpara, estuche de diagnóstico, pluma, o lápiz, y bascula, los pacientes fueron explorados y analizados por el personal a cargo de la investigación.

El análisis estadístico fue llevado a cabo por medio del software estadística 5 con los programas análisis de varianza.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 73 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 69 pacientes (94.5%) presentaron algún tipo de malformación menor y sólo 4 pacientes (5.5%) no presentaron. La edad de los pacientes varió de 6 meses a 19 años, promedio de 9.2 años. El sexo femenino representó el 46.5 % (34), y el masculino el 53.4% (39). Fig. 1.

Las neoplasias encontradas con mayor frecuencia fueron tumores de Sistema Nervioso Central 17 (23.2%), Linfomas 14 (19.1%), tumor de Willms 7 (9.5%), Retinoblastomas 6 (8.2%), Osteosarcomas 5 (6.8%), mismo porcentaje encontrado en Histiocitosis de células de Langerhans, Sarcomas y Hepatoblastomas cada uno con 4 pacientes equivalente al 5.4%, Neuroblastomas, Rabdomyosarcomas y tumor de células germinales cada uno con 3 pacientes que representaron un 4.1% respectivamente, tumor Neuroectodermico Primitivo en 2 pacientes (2.7%), CA de tiroides un paciente (1.4%), Fig. 2.

En cuanto al número de malformaciones menores se obtuvieron los siguientes resultados; una malformación menor la presentaron 8 pacientes (11%), 2 malformaciones menores 12 (16.4%), 18 pacientes presentaron 3 malformaciones menores (24.6%), 4 malformaciones menores se observaron en 18 pacientes (24.6%), 5 malformaciones menores se observaron en 6 pacientes (8.2%), de 6, 7 y 8 malformaciones fueron encontradas en 2 pacientes que representaron cada grupo el 2.7%, un paciente presentó 10 malformaciones menores es decir el 1.37%, ningún paciente presentó 9 malformaciones menores. Fig. 3.

El tipo de malformaciones menores fueron agrupadas de acuerdo al segmento afectado en craneales, faciales, tórax, abdomen, genitales, extremidades y piel. Fig. 4

De acuerdo al segmento afectado, del total de los 73 pacientes un 45% presentaron malformaciones menores en cráneo, encontrándose por orden de importancia implantación baja de cabello, exostosis, prominencias óseas (Fig. 5), el 66% del total de los pacientes presentó en área facial, encontrándose como las malformaciones menores más frecuentes las siguientes: cejas anómalas, sinofridia, micrognatia, narinas antevertidas, puente nasal deprimido y orejas en asa (Cuadro 1), un 20.5% de los pacientes presentaron en tórax y las malformaciones más frecuentes fueron pectus excavatum y politelia (Fig.6).

A nivel abdominal no se observaron malformaciones menores, en genitales se encontró afección en el 8.2% de los pacientes encontrando como única malformación menor fimosis, en extremidades el 63% de los pacientes presentaron encontrándose por orden de frecuencia uñas anchas, genu valgo, clinodactilia, sindactilia, aracnodactilia hipotrofia tenar (Cuadro 2). Las malformaciones menores en piel fueron encontradas en un 40% de los pacientes, observamos con mayor frecuencia: manchas café con leche, nevos aislados pequeños, mancha mongólica y fóvea sacra (Fig. 7). Varios pacientes presentaron más de una malformación menor agrupadas en un mismo segmento.

DISCUSION.

En estudios recientes se han considerado las malformaciones menores como errores de morfogénesis que traducen inestabilidad genética, también se han relacionado con alteraciones como inmunodeficiencias, malformaciones mayores e incluso malignidad. (16)

En nuestro estudio de 73 pacientes con diagnóstico de tumoración maligna, se observó que no existe una diferencia significativa en relación al sexo; respecto al tipo de tumor, es importante señalar que no se incluyeron pacientes con la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, que es la leucemia, ya que este tipo de pacientes no son atendidos en el servicio de Oncología pediátrica. En nuestro estudio las tumoraciones del SNC fueron las más frecuentes, seguidas de los linfomas.

En un estudio realizado en una serie de 4412 recién nacidos sanos, se observó que un 14% presentó malformaciones menores, solamente un 0.8% presentó 2 malformaciones y un 0.5% 3 malformaciones; este estudio fue realizado en población general, y es el único estudio que se ha realizado acerca del tema. Hasta el momento actual no se cuenta con estudios estadísticos que relacionen las malformaciones menores con neoplasias.

Nosotros encontramos que el 94.5% de los pacientes presentaron algún tipo de malformación menor, y a diferencia de lo que se reporta en la literatura, en este estudio un 11% presentó una malformación menor, un 16.4% presentaron dos malformaciones, y hasta un 24.6% se observaron 3 y 4 malformaciones menores, y el número mayor de malformaciones menores fue en un solo paciente y este presentó 10 malformaciones menores (1.37%). De éstas, el segmento más afectado fue a nivel facial, seguido de las extremidades y en el tercer lugar cráneo.

Es importante señalar que estos resultados que obtuvimos son preliminares, ya que es necesario contar con mayor número de pacientes así como un grupo control para poder realizar estudios comparativos entre éstos y así poder determinar si existe relación entre algún tipo de malformación menor y neoplasias.

Es conveniente mencionar que en este estudio sólo se revisaron los pacientes con neoplasia ya diagnosticada, sin tomar en cuenta los fenotipos familiares, que es importante que sean valorados, ya que de presentarse este mismo patrón en la familia, no es considerada una malformación menor, cambiando totalmente la validez del estudio.

ABSTRACT

Currently, cancer is the second leading cause of death in children.

As it is certain that multiple factors are involved, there is a well known association with myriad genetic syndromes; however, in recent studies it has been observed that the presence of small congenital malformations may be observed in the newborn and these may be used as predictive values to determine the risk of neoplasms development.

The purpose of this study was to determine the frequency of minor malformations in children with cancer and try to determine if a relation exists between these anomalies and a specific type of cancer.

An observational, longitudinal, perspective and descriptive study was performed during the period of December 1, 2001 and July 30, 2002 at the Centro Médico Nacional 20 of Noviembre of the ISSSTE system, Mexico City, Mexico in the outpatient center and within the hospital itself. We reviewed 73 patients, 34 female and 39 male, of which 69 demonstrated small congenital abnormalities. The smallest number of malformations in a given patient was 0, and the maximum in a given patient was 9. At the time of diagnosis, the most frequent neoplasms were tumors of the central nervous system, followed by lymphomas. In regards to the body segment most affected, 27% were of the face, the least affected being the abdomen with 0%.

We concluded that the minor malformations most associated with cancer are found on the face, followed by extremities. A high percentage of patients with malignant neoplasms display minor malformations, and it has been shown that currently there have not been studies to determine the type and number of minor malformations associated with cancer.

BLIBLIOGRAFIA

- 1.- Frederick P. Li Hereditary cáncer susceptibilidad. Cáncer agosto 1, 1996 Vol 78 número 3 pags 553-57.
- 2.- Ana Gafanovich Microsatellite instability and p53 mutations in pediatric secondary malignat neoplams. Cáncer enero 15 1999 Vol 85, numero 2, pags 504-10.
- 3.- Pritchard-Jones, K Genetics of childhood cáncer. British medical bulletin octubre 1996 Vol 52 num 4 pags 704-23.
- 4.- Johnston, L. B. Screening children at risk of developing inherited endocrine neoplasia syndromes. Clinical endocrinology febrero 2000, Vol 52 pags 127-136.
5. Rubnitz Molecular genetics of childhood cáncer: implications pathogenesis, diagnosis and treatment American academy of pediatrics 1997, Vol 100 num 1 pags 101-08.
- 6.- Ann C. Mertens Phd. Congenital abnormalities in children with acute leukemia : A report from the childrens cancer group. Journal of pediatrics nov 1998, Vol 133, num 5
- 7.- Elpis Mantidakis. Transiet monosomy 7. American cancer 1999, Vol 85, num 12 pags 2 655-61.
- 8.- H Stacy Nicholson. Uterine anomalies in Wilms tumor survivors. American cancer 1996 Vol 78, num 4 , pags 887-91.
- 9.- Max J. Coppes. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development. American cancer society 1999, Vol 85, num 7, pags 1 616-25.
- 10.- John I. Risinger. Molecular genetic evidence of the occurrence of breast cancer as integral tumor in patiens with the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. American cancer society 1996 Vol 77, num 9, pags 1 836-43.
- 11.- Joseph N. Marcus. Hereditary breast cancer. American cancer society 1996 Vol 77, num 4, pags 697-709.
- 12.- Rosella Fante, Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. American cancer society 1996, Vol 77 num 10, pags 2 013-21
- 13.- Elizabeth B Claus. The genetic atributable risk of breast y ovarian cancer. American cancer society 1996 Vol 77, num 11 pags 2 318-24.
- 14.- Toshiaki Watanabe. Flat adenoma as precursor of colorectal carcinoma in hereditary nonpoliposis colorectal carcinoma. American cancer society 1996 Vol 77-num 4 pags 627-34.
- 15.- Henry D. Linch. The genetic epidemiology of male breast carcinoma. American cancer society 1999 Vol 86, num 5 pags 744-46.
- 16.- Editorial mild errorrs of morphogenesis in malignancy: macroscopic manifestation of genetic instability ?. Medical and pediatric oncology 2000.
- 17.- M. Cruz Tratado de pediatría Edit Ergon Vol 1 pags 269-277.

No DE CASOS POR SEXO
Fig. 1

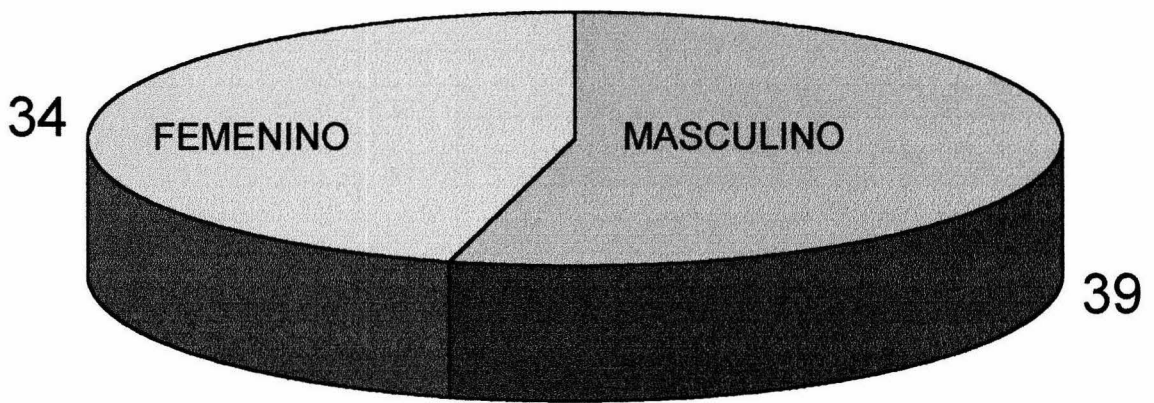
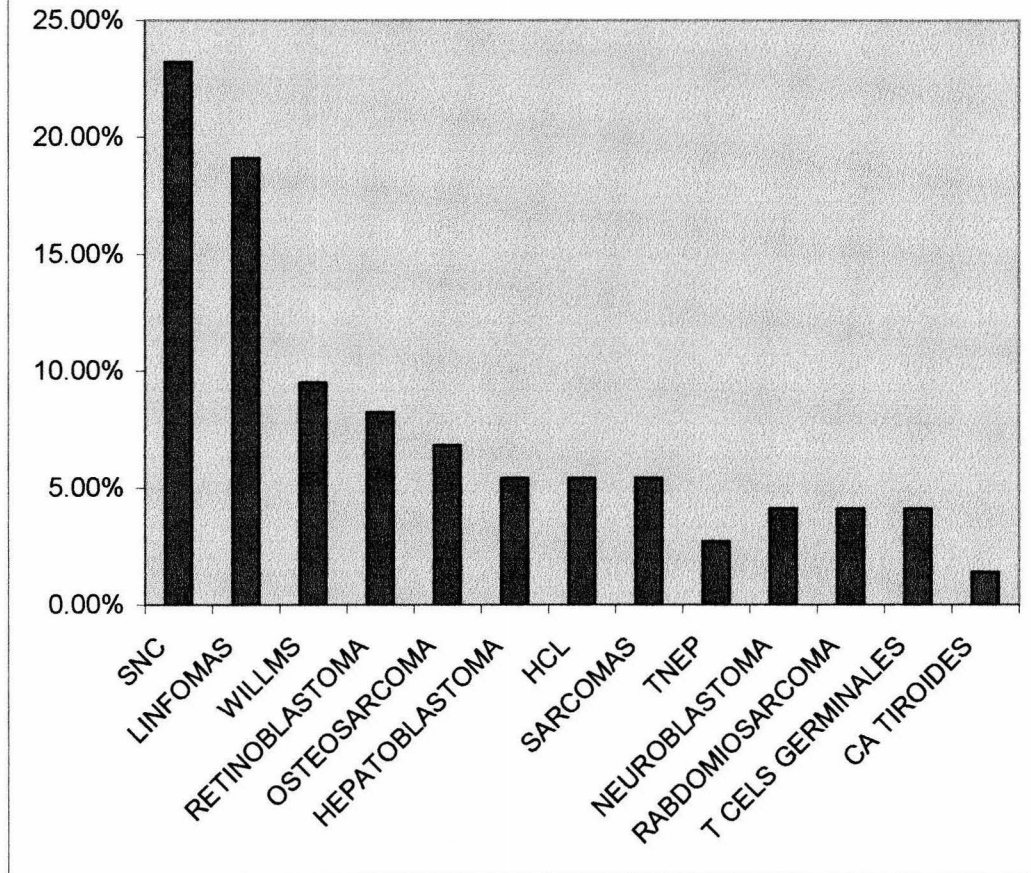


Fig. 2 NEOPLASIAS MALIGNAS



% Pacientes por No. de Malformaciones Menores

Fig. 3

No. 73

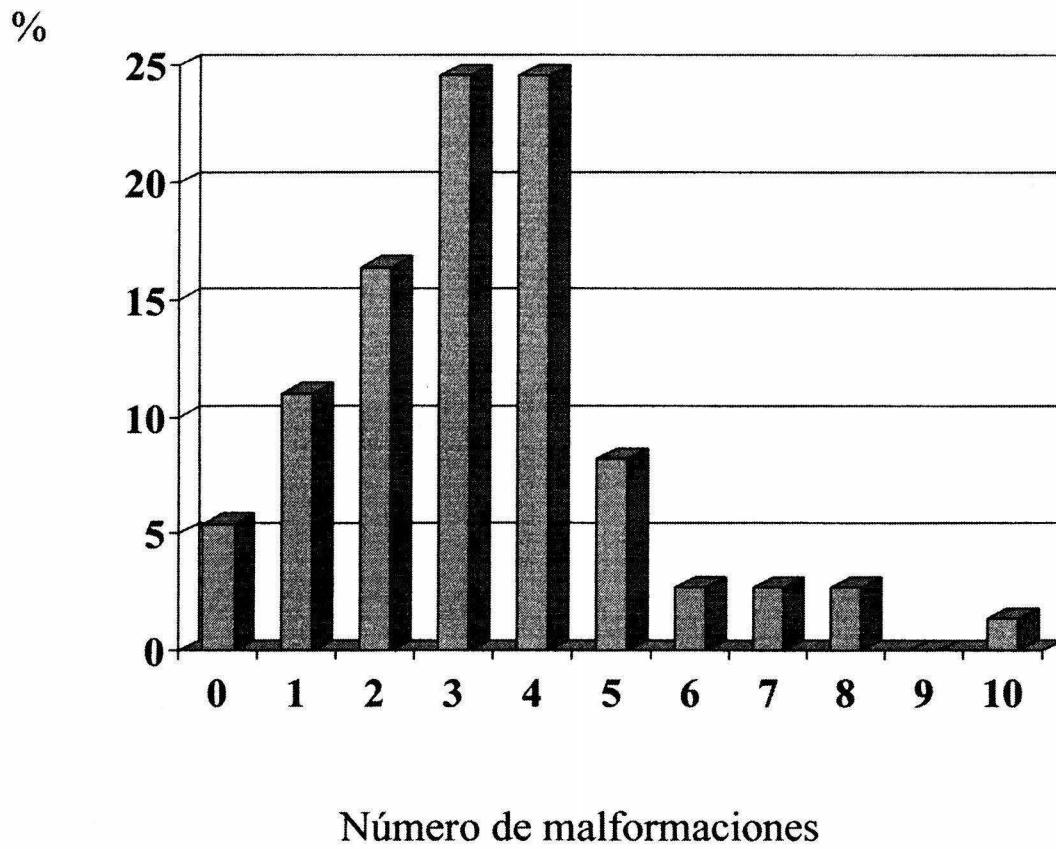
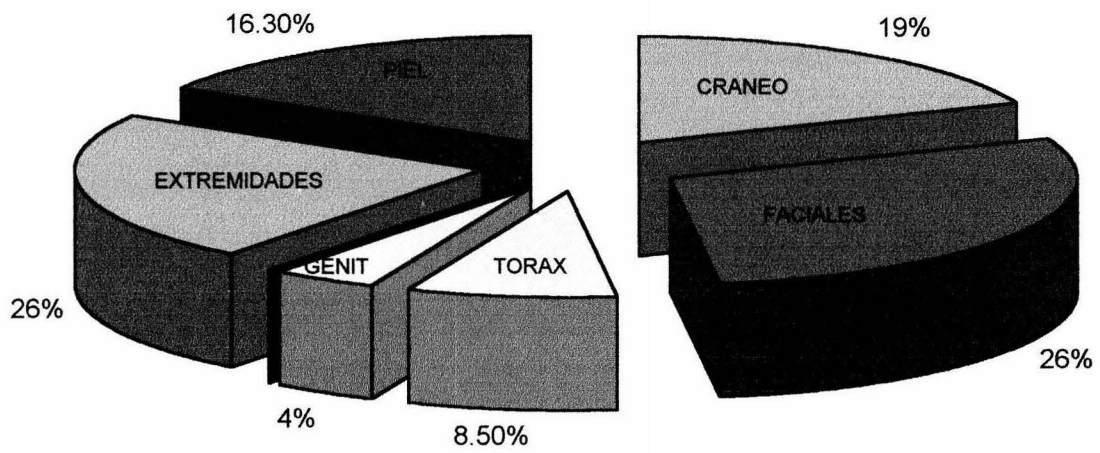


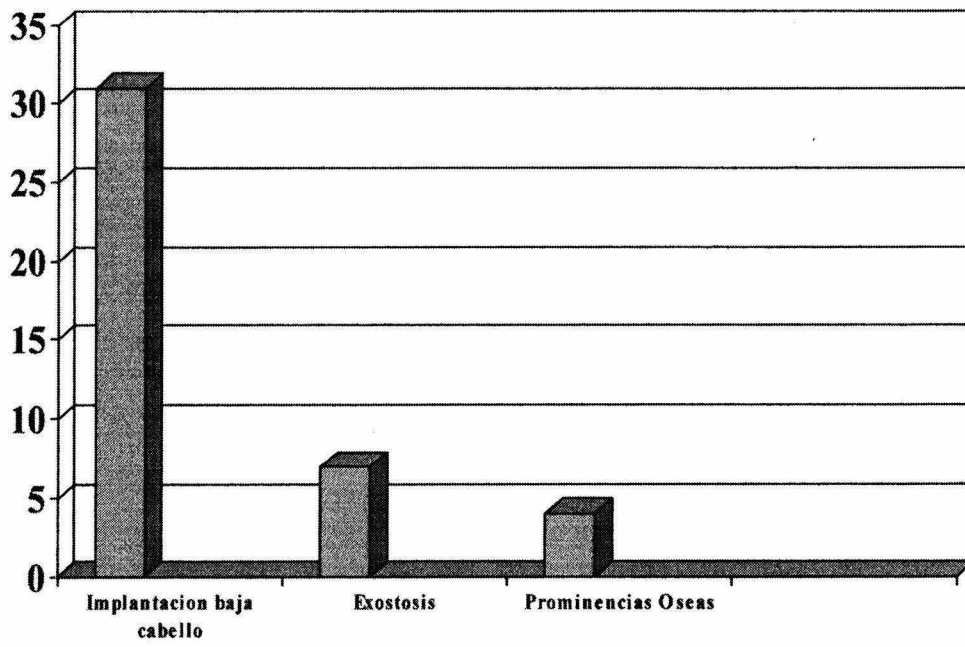
Fig. 4 AFECCION POR SEGMENTOS.

- 1 CRANEO
- 2 FACIALES
- 3 TORAX
- 4 GENITALES
- 5 ABDOMEN
- 6 EXTREMIDADES
- 7 PIEL

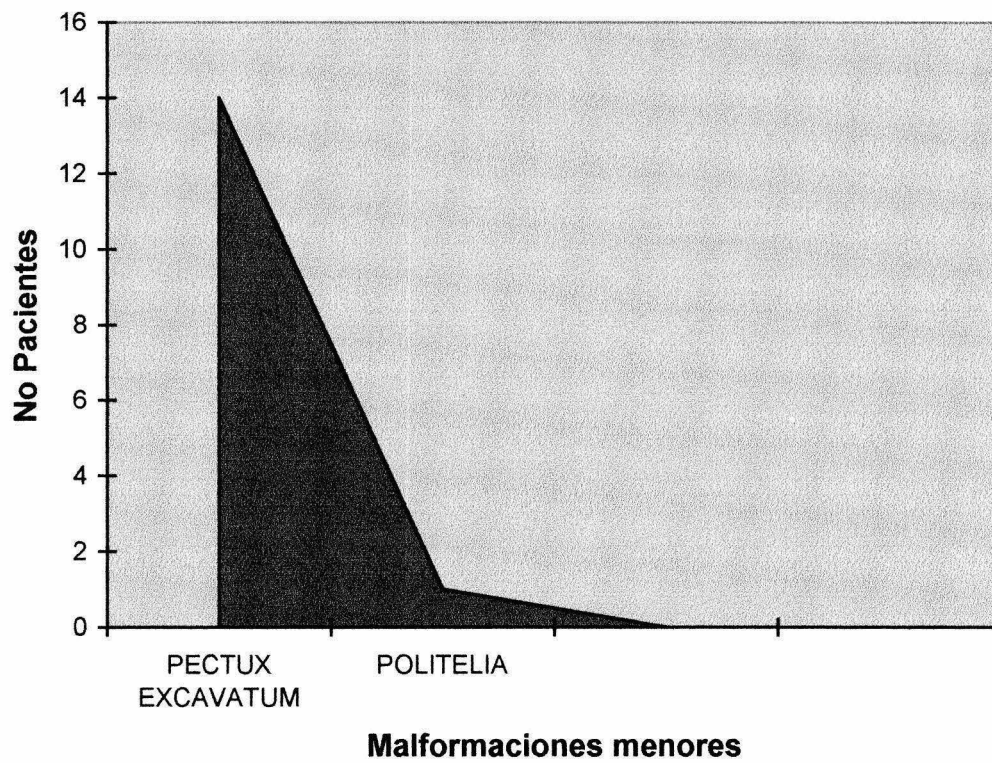


**MALFORMACIONES MENORES EN
CRANEO 45%**

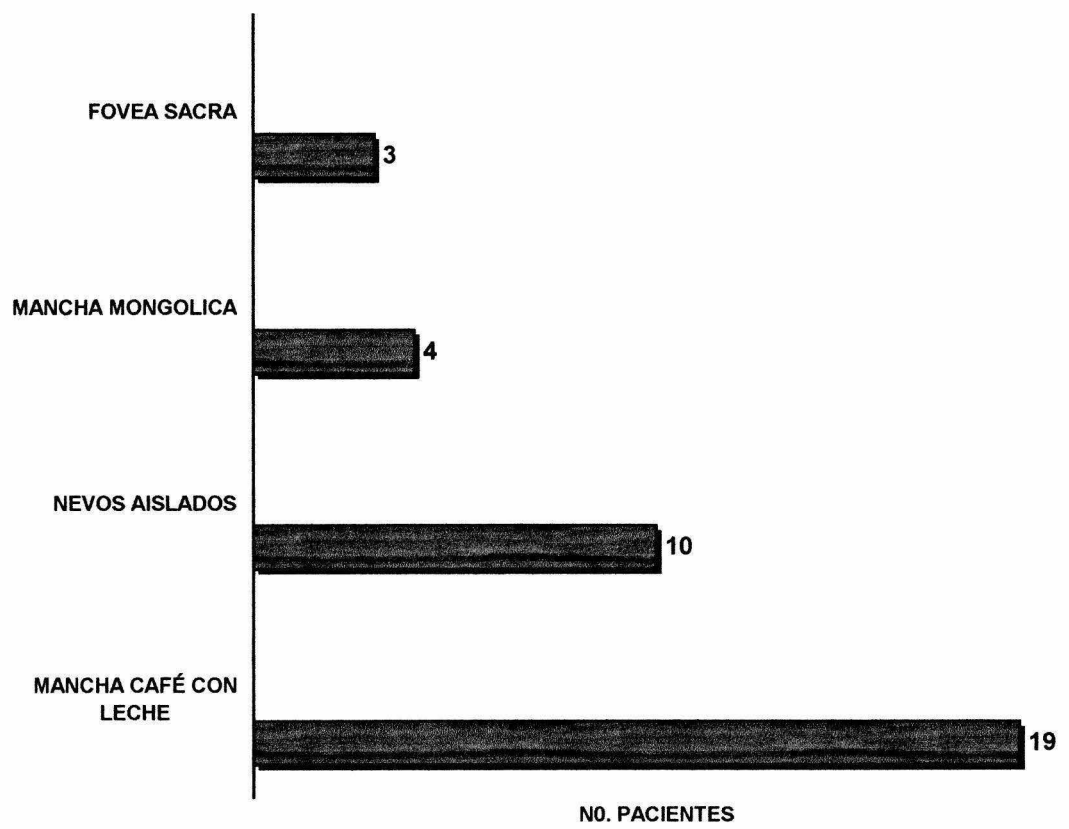
Fig. 5



MALFORMACIONES MENORES EN TORAX Fig. 6



MALFORMACIONES MENORES EN PIEL Fig. 7



MALFORMACIONES MENORES FACIALES
CUADRO I

MALFORMACION MENOR	No. DE PACIENTES	%
Cejas Anómalas	26	24
Sinofridia	25	23.1
Micrognatia	9	8.3
Narinas Antevertidas	8	7.4
Orejas en Asas	6	5.5
Puente Nasal deprimido	6	5.5
Dientes Anómalos	5	4.6
Nariz Achatada	4	3.7
Fositas en Mejillas	3	2.8
Implantación Baja de Pabellones	2	1.85
Distancia nasolabial aumentada	2	1.85
Orejas Asimétricas	2	1.85
Orejas Prominentes	2	1.85
Helix Displásico	2	1.85
Fosita preauricular	2	1.85
Microretrognatia	2	1.85
Prognatismo	1	0.9
Hipertelorismo	1	0.9
	Total: 108	Total: 100%

MALFORMACIONES MENORES EN EXTREMIDADES
CUADRO 2

MALFORMACION MENOR	No. DE PACIENTES	%
Uñas anchas y cortas	23	33.3
Genu Valgo	8	11.6
Clinodactilia	8	11.6
Sindactilia	6	8.6
Aracnodactilia	5	7.2
Hipotrofia Tenar	5	7.2
Cubito Valgo	5	7.2
Dedo Indice Corto	5	7.2
Pliegue Unico	2	2.9
Genu Varo	2	2.9
	Total: 69	Total: 100 %