



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**INCIDENCIA DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS EN
PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. JESSICA CHANTAL GARCÍA TÉLLEZ

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE
DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Jessica Chantal García Téllez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIAS

HOJA DE AUTORIZACIÓN

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE
DIRECTOR DE TESIS**

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014

DEDICATORIAS

A Dios:

por ponerme en este camino, por acompañarme durante todo el sendero de mi vida, brindarme la fe y esperanza necesaria para culminar todos mis logros.

A mis padres y hermana:

por todo el apoyo, cariño, confianza, ánimo y enseñanza, que con su ejemplo me hacen esforzarme y ser cada día un mejor ser humano.

A Alejandro:

por la comprensión, el cariño y la fuerza que día a día me das para continuar.

Al Dr. Pablo Lezama:

por la enseñanza, confianza y paciencia brindada durante todo este proyecto.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	5
2. MARCO TEÓRICO	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
5. JUSTIFICACIÓN	14
6. OBJETIVOS	15
7. HIPÓTESIS	16
8. MÉTODOS	17
9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	18
11. RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	21
12. DISCUSIÓN	23
13. CONCLUSIÓN	24
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	27
17. ANEXOS	28

1. ANTECEDENTES

Los síndromes neurocutáneos son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por presentar de manera simultánea anomalías de los tegumentos y del Sistema Nervioso Central. Se considera derivan de un defecto de la diferenciación del ectodermo primitivo. Estos trastornos incluyen a la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Sturge-Weber, la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome PHACE, la ataxia telangectasia, el síndrome de nevo lineal, la hipomelanosis de Ito y la incontinencia pigmenti. Dentro de ellos, la neurofibromatosis ha sido el prototipo de estos síndromes.¹

La descripción de la neurofibromatosis se remonta a hace más de 2500 años, en el papiro de Ebers se menciona un padecimiento con características similares a esta. Se han llevado a cabo descripciones alrededor de la historia de padecimientos o personajes con características semejantes a la neurofibromatosis, en el siglo XIII en un manuscrito medieval se menciona un personaje con pequeñas líneas redondas en brazos y piernas que explican pequeños neurofibromas cutáneos. Diversas figuras han sido relacionadas con la neurofibromatosis como es el caso del «Wart Man» en 1793, personaje quien se caracterizaba por tener innumerables crecimientos sobre la piel, manchas café con leche, macrocefalia y escoliosis, así como una masa carnosa que colgaba del tórax al abdomen.² En 1847, Rudolf Carl Virchow describió el caso de múltiples miembros de una familia con neurinomas cutáneos. Así mismo, propuso una clasificación basándose en su estructura y características histológicas. Hitchcock 20 años antes, había hecho consideraciones sobre los neurinomas. Sin embargo, se brindó poca relevancia a sus estudios. Friedrich Daniel von Recklinghausen fue el primero en realizar el término “neurofibroma” para describir lesiones donde coexistían elementos neurales y células de tejido conectivo. Fue así que en 1882, Recklinghausen en su “Urbe die Multiplen Neuomas” realizó la descripción del cuadro. Por otro lado, Wishart en 1822, fue el primero en describir a la neurofibromatosis tipo 2, aunque Harvey Cushing describió los tumores bilaterales del VIII par craneal hasta 1916.^{2,3}

La neurofibromatosis es un grupo de desórdenes genéticos que abarca dos modelos distintos: la Neurofibromatosis tipo 1 (NFT-1), también conocida como enfermedad

de von Recklinghausen y la Neurofibromatosis tipo 2 (NFT-2). Estos desórdenes son autosómicos dominantes. Sin embargo, 50% de casos nuevos se dan de manera espontánea sin un antecedente familiar. Se considera es provocada por una mutación en genes supresor de tumor: neurofibromina en el caso de NFT-1 y merlina en NFT-2, estas mutaciones se encuentran en los cromosomas 17 y 22, respectivamente.^{1,2,3,4,5}

En 1990 el gen NF1 fue identificado en la posición cromosómica 17q11.2 que codifica la proteína neurofibromina. Esta proteína disminuye el crecimiento y proliferación celular por la regulación del protooncogen p21RAS y la serinatreoninaquinasa. Los pacientes con neurofibromatosis desarrollan tumores benignos y malignos debido a la pérdida de neurofibromina a través de su mutación.³ El gen NF2 que codifica para la proteína merlina, en ocasiones llamada schwannomina, se encuentra en la posición cromosómica 22q12, esta proteína se encarga de acoplar las señales de las glicoproteínas de la membrana plasmática con el citoesqueleto de actina.^{3,6}

Los pacientes con neurofibromatosis están predispuestos a neoplasias incluyendo sarcomas de tejidos blandos y leucemias.⁷ En un estudio realizado en el centro hematológico pediátrico de Gdansk, se observaron 149 pacientes con neurofibromatosis dentro de ellos 5 pacientes correspondiente a 3.4% presentaron neoplasias, estas neoplasias fueron sarcomas de tejidos blandos: dos fueron rhabdomyosarcomas, un tumor de Tritón y un tumor maligno de la vaina del nervio periférico.⁷

Los tumores de tejidos blandos son relativamente comunes en la infancia. Los tumores malignos llamados sarcomas comprenden 7% de los tumores en niños. Cerca de la mitad son rhabdomyosarcomas. La otra parte esta agrupada como los no rhabdomyosarcomas estos incluyen leiomyosarcomas, liposarcomas, hemangioperitoma y tumores de sistema nervioso periférico, entre otros.⁸

Los sarcomas de tejidos blandos representan el segundo tumor sólido más común extracraneal en Europa y Estados Unidos, seguido del neuroblastoma. Existen

anomalías congénitas y condiciones genéticas, como la neurofibromatosis tipo 1, que son conocidas como fuertes factores de riesgo.⁹

Los sarcomas de tejidos blandos disminuyen la expectativa de vida de los pacientes con neurofibromatosis de manera importante. En un estudio en Italia acerca de la mortalidad asociada con neurofibromatosis se mostró que la expectativa de vida en estos pacientes fue 20 años menor que la población en general.¹⁰ Es importante hacer referencia que no solo los sarcomas son parte trascendental de la morbimortalidad en estos pacientes. Si bien, los tumores benignos de NFT-1 (neurofibromas y gliomas ópticos) y NFT-2 (schwannoma, ependimoma y meningioma) pueden causar una significativa morbilidad e incluso mortalidad, debido al crecimiento y la frecuente inaccesibilidad quirúrgica. Además las anomalías óseas, vasculares y el dolor conducen a complicaciones deshabilitantes.⁴

Por lo anterior, es importante determinar la incidencia de los sarcomas de tejidos blandos en nuestra población pediátrica, que nos permita conocer la dimensión del problema, para valorar la intervención de protocolos que ayuden a detectar a tiempo estos sarcomas y disminuir las complicaciones que generan.

2. MARCO TEÓRICO

La neurofibromatosis es un síndrome neurocutáneo, de transmisión autosómica dominante. Con una distribución mundial sin predilección racial o étnica. El término neurofibromatosis comprende dos desórdenes: la neurofibromatosis tipo 1, conocida como enfermedad de von Recklinghausen y la neurofibromatosis tipo 2.⁹ Cuenta con una incidencia de 1:3000 individuos en neurofibromatosis tipo 1 y de 1:50'000 en neurofibromatosis tipo 2. En Estados Unidos estas entidades juntas afectan aproximadamente 100'000 personas.^{2,4}

Anteriormente se solía confundir con estas entidades, debido a sus hallazgos clínicos. Sin embargo, en 1987 los Institutos Nacionales de la Conferencia de Desarrollo de Consenso de la Salud separaron a las dos entidades en Neurofibromatosis tipo 1 y 2 y propusieron los criterios diagnósticos para las mismas.^{4,11}

Los criterios diagnósticos para Neurofibromatosis tipo 1 incluyen:

Cumplir con dos de los siguientes criterios:

- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis 1.
- Seis o más manchas café con leche >0.5cm en niños y >1.5cm en adultos
- Pecas axilares o inguinales, que consisten en áreas hiperpigmentadas de 2-3mm de diámetro.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno de tipo plexiforme
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas en iris)
- Presencia de glioma óptico
- Una lesión ósea característica como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.^{1,4,11,12,13}

La Neurofibromatosis tipo 2, anteriormente llamada como neurofibromatosis acústico bilateral o neurofibromatosis central, corresponde a un 10% de todos los casos de neurofibromatosis. Los criterios para Neurofibromatosis tipo 2 incluyen:

1. Evidencia por TAC o RMN de masas en el canal auditivo interno, consistentes con neurinomas acústicos.
2. Un familiar de primer grado con NFT-2 más uno de los siguientes:

- Evidencia por TAC o RMN de neurinoma acústico unilateral
- Un neurofibroma plexiforme o dos de los siguientes: meningioma, glioma, neurofibroma en cualquier sitio.
- Evidencia en imagen de un tumor del cordón espinal o intracraneal.¹¹

Es importante comentar, que no todas las manifestaciones clínicas expuestas en los criterios diagnósticos se desarrollan a la misma edad y tampoco todos los pacientes desarrollan las mismas características clínicas. A pesar de que existen algunas que se manifiestan de manera más común. Existe un estudio en Canadá sobre la experiencia en el hospital de Ste-Justine de la población pediátrica con neurofibromatosis tipo 1 en donde tras un análisis de 10 años encontraron que: 99% de los pacientes presentaban manchas café con leche, 47% contaban con un familiar de primer grado con Neurofibromatosis tipo 1, 59.6% presentaban nódulos de Lisch, 14.7% se encontró con glioma óptico, 38.4% presentó neurofibromas, 24.7% neurofibromas plexiformes, 7.2% displasias óseas y 1.8% neurofibrosarcomas. Así mismo se llevó a cabo un examen complementario con resonancia magnética, donde se observó la presencia de lesiones hiperintensas a nivel de T2 en 87.1% de los casos. Lo que permitió concluir que la NFT-1 es un desorden con alto riesgo de malignidad.¹⁴

La neurofibromatosis tipo 1 y 2 son desórdenes genéticos que afectan a individuos desarrollando tumores benignos pero también malignos, que algunos al ser progresivos representan una considerable morbilidad y mortalidad. Esto es debido a que los genes NF1 y NF2 que codifican para neurofibromina y merlina actúan como supresores de tumor y al encontrarse una mutación en alguno de estos se favorece el crecimiento celular.¹⁵

La neurofibromina tiene un dominio de activación guanosina trifosfatasa que funciona como silenciador del protooncogen RAS. La merlina se encarga de acoplar las señales de las glicoproteínas de la membrana plasmática con el citoesqueleto de actina. Esto sugirió un camino lógico, sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de heterogeneidad de locus entre los pacientes que cumplen los criterios de neurofibromatosis.^{6,16,17}

Existen estudios que muestran evidencia del incremento de la incidencia de tumores malignos en pacientes con neurofibromatosis, como se muestra en un estudio de Sung y colaboradores donde se analizó la presencia de neurofibromatosis en niños con rhabdomyosarcomas se observó 5 pacientes de 1025 tenían neurofibromatosis tipo 1, de estos 3 presentaron recaídas, de los cuales 2 murieron por una enfermedad progresiva. En este estudio se recalca la importancia del manejo de protocolos intensivos de tratamiento de estos pacientes.¹⁸

Si bien la incidencia de sarcomas de tejidos blandos en pacientes con neurofibromatosis ha sido poco estudiada existen estudios como el de Cecen et al, publicado en el 2011, donde identifica tras un estudio en 78 pacientes, la prevalencia de glioma óptico en 11.5% , correspondiente a 9 pacientes, dentro de los cuales 4 de ellos desarrollaron daño visual. Así mismo, 4 pacientes desarrollaron sarcomas de tejidos blandos dos de los cuales presentaron un tumor maligno de la vaina del nervio periférico y 2 presentaron rhabdomyosarcoma de vejiga. Tres de estos pacientes murieron por enfermedad progresiva.¹⁹

El tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), conocido también como neurofibrosarcoma o schwannoma maligno es un raro sarcoma, es uno de los más frecuentes sarcomas de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma en la población pediátrica. Ocurre más frecuentemente en sitios axiales y es caracterizado por un curso agresivo y propensión a metástasis. Existe una asociación con neurofibromatosis, el riesgo de presentarlos en pacientes con neurofibromatosis es del 8-13% comparado con la población en general que es del 0.001%. En un estudio de Rekhi de 63 casos de tumor maligno de la vaina del nervio periférico en la India, en el periodo de enero 2002 a diciembre 2006, se identificó que en 10 de estos casos se encontraron estigmas de enfermedad de neurofibromatosis tipo 1. En otro estudio Katz, refiere que este tumor forma parte del 3-10% de todos los sarcomas de tejidos blandos y que aproximadamente la mitad ocurre en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.^{15,20,21,22}

La importancia del estudio de este tumor radica en que son altamente agresivos, resistentes al tratamiento, potencialmente metastásicos y tienden a tener un pero pronóstico en pacientes con neurofibromatosis, en quienes se ha demostrado una

supervivencia a los 5 años de 16-38% frente al 42-57% en pacientes sin neurofibromatosis.

Existe un estudio del 2011 acerca de la experiencia en la clínica mayo acerca de pacientes con tumor maligno de la vaina del nervio periférico en pacientes adultos, se estudiaron 175 pacientes entre los periodos entre 1985 y 2010, el 51% fueron mujeres, la localización más frecuente del tumor fue en extremidades 45%, tronco 34% y cabeza y cuello 19%, se considera a la neurofibromatosis tipo 1 como un factor de disminución de supervivencia.²³

Algunos de los pacientes que desarrollan este tumor maligno previamente presentan tumores plexiformes. Existe un estudio de Tomografía con emisión de positrones y fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) que ha mostrado ser sensible y específico para diferenciar el neurofibroma plexiforme benigno del MPNST. A pesar de que el tumor per se cuenta con un pobre pronóstico, el seguimiento con FDG-PET ha mostrado tener relación con una mejor sobrevida. Aunque los regímenes de tratamiento no mejoran las tasas de supervivencia a largo plazo si retrasa el tiempo de recurrencia local de la lesión.^{23,24.}

Por lo anterior, el establecer la incidencia de pacientes con neurofibromatosis en edad pediátrica que presentan sarcomas de tejidos blandos nos permite tener un panorama de la dimensión de la presentación de estos tumores. Permitiendo valorar la realización de protocolos que ayuden a una identificación precoz de estos y así favorecer la expectativa de los pacientes con neurofibromatosis.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neurofibromatosis es la degeneración maligna de neurofibromas y aparición de sarcomas de tejidos blandos. Con este estudio se pretende reportar la incidencia de sarcomas de tejidos blandos en pacientes de 0 a 18 años con neurofibromatosis durante el periodo de enero 2003 a enero 2013 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez para contemplar la dimensión de población con neurofibromatosis que es afectada por sarcomas de tejidos blandos y establecer posteriormente un protocolo que contribuya a disminuir su incidencia, progresión y consecuencias y así incrementar la expectativa de vida de los pacientes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de sarcomas de partes blandas en pacientes de 0 a 18 años con neurofibromatosis durante el periodo de enero 2003 a enero 2013 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con neurofibromatosis tienen una esperanza de vida menor a la promedio para su edad y género, secundario a la presencia de sarcomas de tejidos blandos. La principal causa de esta disminución en la expectativa de vida es la presencia de sarcomas de tejidos blandos. Los pacientes con neurofibromatosis tienen del 5 al 15% mayor riesgo de presentarlos.

Existe escasa literatura que habla sobre la incidencia de sarcomas de tejidos blandos en pacientes con neurofibromatosis. Y en nuestra población mexicana no existe estudio alguno.

El identificar la dimensión de los pacientes que son afectados permite establecer protocolos que contribuyan mejorar su temprano manejo y evitar de esta manera sus consecuencias y finalmente la disminución de expectativa de vida de estos pacientes.

Por lo anterior es relevante conocer la incidencia en nuestro medio, para anticipar un manejo integral que nos permita mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes con neurofibromatosis.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Reportar la incidencia de sarcomas de tejidos blando en pacientes con neurofibromatosis de 0 a 18 años durante el periodo de enero 2003 a enero 2013 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer el género más frecuente en la aparición de sarcomas de tejidos blandos.
2. Identificar el sarcoma de tejido blando más frecuente en pacientes con neurofibromatosis
3. Identificar el desenlace de calidad de vida de los pacientes con neurofibromatosis y sarcomas de tejidos blandos

7. HIPÓTESIS

Los pacientes con neurofibromatosis presentan una mutación en genes supresores de tumor, neurofibrina y merlina, esto favorece un incremento en la actividad del RAS y así mismo de la señalización de la vía MAPK favoreciendo la presentación de neoplasias o bien facilitando la degeneración maligna de los neurofibromas. La presencia de sarcomas de tejidos blandos disminuye la expectativa de vida debido a su alta morbimortalidad.

8. MÉTODOS

DISEÑO: Observacional, descriptivo, retrolectivo, longitudinal.

LUGAR DE ESTUDIO: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

POBLACION DE ESTUDIO:

Todos los pacientes de 0 a 18 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Paciente con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 2 de acuerdo a los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.
- Presencia de sarcoma de tejidos blandos en cualquier sitio anatómico.
- Edad entre 0 a 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con neurofibromatosis que cuenten expedientes extraviados
- Edad mayor a 18 años

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Registros con padecimientos erróneamente catalogados como neurofibromatosis

RECOLECCIÓN Y CAPTURA DE DATOS:

-Recolección de datos a través de la revisión de expedientes de enero 2003 a enero 2013, en base al diagnóstico de Neurofibromatosis, clasificado en el departamento de estadística de acuerdo a la CIE -10 en Q 85.0

-Captura de datos en hoja recolección de datos (ver anexo A).

-Análisis de datos en base a Statical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO: Tumores malignos heterogéneos que se originan en el tejido conectivo.

GÉNERO: Accidente gramatical que indicaba el sexo y que hoy clasifica los sustantivos, adjetivos, pronombres y artículos en masculino, femenino y neutro.

NEUROFIBROMA: Proliferación tumoral del tejido conjuntivo de los nervios formada por células del perineurio y endoneurio.

QUIMIOTERAPIA: Tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar.

RADIOTERAPIA: Forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes.

MÉTODO DIAGNÓSTICO: Procedimiento a través del cual se lleva a cabo un análisis para identificar una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier entidad de salud-enfermedad.

TUMOR DE TEJIDO BLANDO: Cualquier tipo de tumor originado del mesénquima extra óseo no epitelial propio del sistema retículo endotelial, glía, y tejido conjuntivo parenquimatosos. Incluye la musculatura voluntaria, el tejido adiposo y el tejido fibroso junto con las estructuras neurovasculares relacionadas.

SIGNO: Cualquier manifestación objetivable consecuente a una enfermedad o alteración de la salud.

SÍNTOMA: Referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DEFINITIVA: Conjunto de acciones de salud efectuadas a un paciente en un Quirófano, bajo anestesia, para un tratamiento determinado concluyente.

CALIDAD DE VIDA: La percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en su contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.

DEFINICIÓN OPERACIONAL:

NEUROFIBROMATOSIS: Enfermedad neurocutánea que cumple con los criterios de 1987 de los Institutos Nacionales de la Conferencia de Desarrollo de Consenso de la Salud.

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO: Presencia de células malignas en células grasas, músculos, nervios, tendones, vasos sanguíneos o los vasos linfáticos y excepto tejido óseo, emitido a través de un reporte posterior a un estudio histopatológico por el servicio de Patología.

GÉNERO: Identificación biológica como: femenino o masculino.

NEUROFIBROMA: Lesión benigna compuesta de tejido conectivo y neural, identificada a través de histopatología por el servicio de Patología.

QUIMIOTERAPIA: Tratamiento brindado a través de fármacos antineoplásicos aplicada por el departamento de Oncología.

RADIOTERAPIA: Tratamiento brindado a través de radiaciones ionizantes en diversas sesiones por el departamento de Radioterapia.

MÉTODO DIAGNÓSTICO: Tipo de biopsia que se empleo para su estudio histopatológico y con ello la obtención de un diagnóstico.

TUMOR DE TEJIDO BLANDO: Aquel reporte histopatológico, emitido por el servicio de Patología, de un tumor no maligno de algún tejido blando excluyendo el tejido óseo.

SIGNO: Aquella manifestación observable en el cuerpo y referido por el paciente o familiar previo al diagnóstico de sarcoma de tejido blando.

SÍNTOMA: Aquella manifestación que no se puede observar pero que es referida por el paciente previo al diagnóstico del sarcoma de tejido blando.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DEFINITIVA: Tratamiento quirúrgico el cual se empleo para resección total o parcial del sarcoma de tejido blando, siendo este el procedimiento quirúrgico más viable y con mayor beneficio para el paciente.

CALIDAD DE VIDA: Desenlace de la vida del paciente posterior a las intervenciones realizadas hasta el momento de la recolección de los datos del estudio de investigación.

TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN:

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

GÉNERO: Cualitativa dicotómica. Escala nominal.

NEUROFIBROMA: cualitativa dicotómica. Escala nominal.

QUIMIOTERAPIA: Cualitativa dicotómica. Escala nominal.

RADIOTERAPIA: Cualitativa dicotómica. Escala nominal.

MÉTODO DE DIAGNÓSTICO: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

TUMOR DE TEJIDO BLANDO: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

SIGNO Y SÍNTOMA: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DEFINITIVA: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

CALIDAD DE VIDA: Cualitativa policotómica. Escala nominal.

11. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo revisión de 91 expedientes correspondientes a pacientes con neurofibromatosis, comprendido al periodo de enero 2003 a enero 2013.

Del total de los casos analizados 13 presentaron sarcomas de tejidos blandos correspondiente al 14.3%. De acuerdo a las cifras obtenidas se obtuvo una incidencia absoluta de 1.3 casos por año y una incidencia relativa de un caso anual cada 71 pacientes con neurofibromatosis.

El diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos se realizó en un 92.3% en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (12 casos) y en un 7.7% fuera de dicha institución.

La edad mínima en la que se presentó el sarcoma fue a los 2 años de edad, la edad máxima a los 18 años, con una edad media de presentación a los 10 años 11 meses.

Dentro de estos casos con sarcomas de tejidos blandos se observa ligero predominio del género femenino. (Ver anexo B).

El sarcoma de tejido blando más frecuente fue el tumor maligno de la vaina del nervio periférico. (Ver Anexo C). Teniendo como método diagnóstico biopsia incisional en 38.5%, biopsia excisional 46.2%, otro método 7.7% y no especificado en 7.7%.

Así mismo se observa que no todos los pacientes quienes presentaron sarcomas de tejidos blandos tenían neurofibromas. (Ver Anexo D). De la misma manera se determina que no todos los pacientes mostraron un antecedente de tumor de tejidos blandos (no sarcoma), 2 casos (15.4%) de los 13 pacientes con sarcomas de tejidos blandos mostraron el antecedente de Schwannoma, otros 2 casos otras lesiones benignas en tronco y el resto 69.2% no contaba con antecedente de una lesión benigna en tejidos blandos.

Los pacientes que mostraron un sarcoma no presentaron en su totalidad una sintomatología que mostrara o diera un indicio de la progresión o presencia de dicha lesión, aunque si bien el signo predominante fue el incremento de volumen en el área afectada. (Ver Anexo E).

Como tratamiento 53.8% (7 casos) recibió quimioterapia y un 38.5% no la recibió. De los 7 casos que recibieron al quimioterapia 5 de ellos fueron con Vincristina, Actinomicina y Ciclofosfamida; un caso con Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido; y otro caso con Cisplatino y Doxorubicina. De los 7 casos iniciales, 2 requirieron una segunda línea de quimioterapia y un solo caso una tercera línea de quimioterapia. Por otra parte, la radioterapia fue recibida en el 38.5% y 53.8% no la recibieron. Dentro del tipo de intervención quirúrgica definitiva el 61.5% fue una resección local amplia 23.1% otro tipo de intervención quirúrgica, 15.4% no fueron intervenidos quirúrgicamente, de estos el 50% debido a una lesión no resecable.

Es importante mencionar que la calidad de vida tras el diagnóstico del sarcoma de tejidos blandos en los pacientes con neurofibromatosis confiere una alta morbimortalidad. (Ver anexo F). Dentro de los pacientes que se describen vivos con enfermedad progresiva uno fue trasladado al Instituto Nacional de Cancerología por edad y otro perdió el seguimiento sin volver a acudir a la Institución.

12. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos nos reflejan la importancia acerca del estudio de los sarcomas de tejidos blandos en los pacientes con neurofibromatosis, dado que tenemos un antecedente del 2011 en Turquía donde 4 casos de los 78 pacientes estudiados presentaron sarcomas de tejidos blandos correspondientes a aproximadamente un 5%. Sin embargo, en este estudio se muestra como la frecuencia de tener dicho diagnóstico en la población con neurofibromatosis en el Hospital Infantil de México fue ampliamente más grande, de un 14% aproximadamente. Obteniendo una incidencia de un caso anual por cada 71 pacientes con neurofibromatosis. No se mostró una amplia diferencia en cuanto a género. Sin embargo la edad promedio de presentación se encuentra entre los 10 y 11 años de edad. Por lo que, es importante que ante una sintomatología inespecífica de dolor o incremento de volumen en una región anatómica sea importante tomar en cuenta el diagnóstico de sarcoma.

Es de suma importancia, hacer hincapié en que el sarcoma de tejido blando más común fue el tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor raro y sumamente agresivo, con un 76.9%, porcentaje más elevado que en lo publicado en la literatura. Seguido del tumor de Tritón en el que existe una asociación del tumor maligno de la vaina del nervio periférico y el rhabdomyosarcoma. Cabe mencionar que no todos los pacientes recibieron quimioterapia ni radioterapia, esto fundamentalmente porque fallecían los pacientes antes de iniciar un tratamiento con antineoplásicos o radiación. Llama la atención la necesidad de una segunda línea o incluso una tercera línea de quimioterapia, en uno de los pacientes, lo que debe hacer sospechar si en realidad este tumor es quimiosensible. La intervención quirúrgica no brinda una alternativa 100% curativa, alrededor del 40% de la población en estudio falleció, el resto continuó vivo con enfermedad progresiva, solo un caso mostró encontrarse vivo sin enfermedad.

Dado la alta morbimortalidad es necesario continuar investigando acerca de la causa de esta alta morbimortalidad de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos y de esta manera crear un protocolo de seguimiento en estos pacientes que evite la progresión de la enfermedad y muerte de los pacientes.

13. CONCLUSIÓN

La incidencia de sarcomas de tejidos blandos en pacientes con neurofibromatosis en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue mayor a lo reportado en la literatura, lo que hace de relevancia continuar investigando acerca de las causas de la alta morbimortalidad que la presencia de estos sarcomas genera en la población con neurofibromatosis.

El tumor de la vaina del nervio periférico, es el sarcoma de tejidos blandos más común, dado su alta agresividad, es vital, continuar la investigación en su manejo y tratamiento.

El seguimiento más estrecho acerca de síntomas o signos tan inespecíficos como un aumento de volumen en un área o dolor importante en alguna región anatómica debe hacer sospechar en la presencia de un sarcoma de tejidos blandos para evitar un diagnóstico tardío.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de expedientes: Enero 2013 a Abril 2013

Análisis estadístico: Mayo 2013

Entrega de resultados: Mayo 2013

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berhman, Tratado de Nelson, Ed. Elsevier Saunders, 2009, p.2483-2485.
2. Pérez-Pelegay J. Apuntes sobre la historia de la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen), *Piel*. 2006;21(1):4-8.
3. R.E. Ferner et al., *Neurofibromatoses in Clinical Practice*, Springer, 2011.
4. Kalamarides, *Neurofibromatosis 2011: a report of the Children's Tumor Foundation Annual Meeting*, *Acta Neuropathol* (2012) 123:369-380.
5. Berhman et al, *Neurocutaneous Disorders, Essentials of Pediatrics*, Ed. Elsevier Saunders, 2011, p. 707-708.
6. Sierra et al, *Mecanismos moleculares de la neurofibromatosis tipo 2*, *Tecnociencia Chihuahua*, Enero-Abril 2012, VI;1:33-48.
7. *Med Wieku Rozwoj*. 2007 Jul-Sep;11(3 Pt 2):307-12. Polish
8. P.Mattei, *Fundamental of Pediatric Surgery*, Springer, 2011, p 755-760.
9. Kachanov et al, *Incidence and Survival of Pediatric Soft Tissue Sarcomas in Moscow Region, Russian Federation, 2000-2009*.
10. Masocco et al. *Mortality associated with neurofibromatosis type 1: A study base don Italian death certificates (1995-2006)*, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:11
11. *Bulletin ,WHO Neurofibromatosis*, 1992.
12. DeBella et al, *Use of National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children*, *Pediatrics*, March 2000, 105;3:608-613.
13. *The Diagnosis of Neurofibromatosis-1 in the Child Under the Age of 6 Years*, *AJDC*, 1989;143:717-719
14. Boulanger JM, *Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience*, *Can J Neurol Sci*, 2005 May;32(2):225-31.
15. Gutman et al, *The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2*, *JAMA*, July 2, 1997, 278;1: 51-55.
16. Mac Collin and Kwiatkowski, *Molecular genetic aspects of the phakomatoses: tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1*, *Current Opinion of Neurology*, 2001, 14:163-169.
17. Breems et al, *Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumors in neurofibromatosis type 1*. *Lancet Oncology*, 2009, 10:508-15.
18. Sung L, *Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study IV*.
19. Cecen E, *Soft tissue sarcomas and central nervous system tumors in children with neurofibromatosis type 1*, *Childs Nerv Syst*, 2011 Nov;27(11):1885-93.
20. Rekhi B, *Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinopathological profile of 63 cases diagnosed at a tertiary cancer referral center in Mumbai, India*, *Indian J Pathol Microbiol*, 2010 Oct-Dec;53(4):611-8.
21. Katz D, *Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): the clinical implications of celular signalling pathways*. *Expert Rev Mol Med*. 2009 Oct 19;11:e30.
22. Ferrari A, et al. *Management of childhood malignant peripheral nerve sheath tumor*, *Paediatr Drugs*. 2007;9(4):239-48.
23. Chee-Chee H. Stucky, *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic Experience*, *Annals of Surgical Oncology*, March 2012, Volume 19, Issue 3, pp 878-885
24. Willim et al, *Neurofibromatosis Type 1 Revisited*, *Pediatrics* 2009; 123:124-133.

16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio no incluye a todos los pacientes con el diagnóstico de neurofibromatosis que presentan sarcomas de tejidos blandos debido a que la edad de estudio abarca únicamente de 0 a 18 años de edad y solo la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez, hospital de tercer nivel de atención.

17. ANEXOS

A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

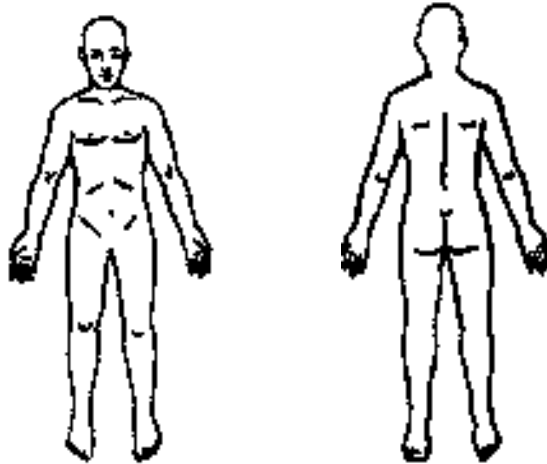
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Nombre _____
- Registro _____
- Edad ingreso HIM _____
- Fecha ingreso HIM _____
- Género: F M

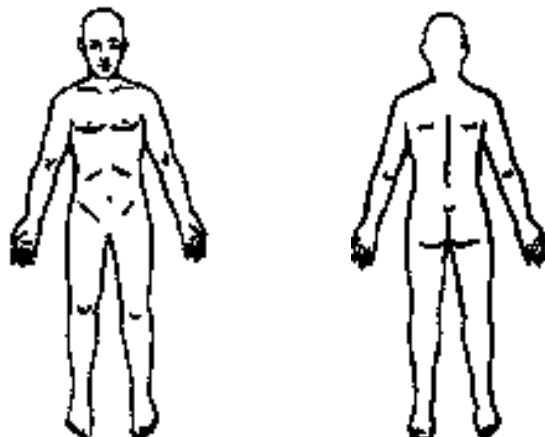
- Edad de diagnóstico neurofibromatosis _____

- Diagnóstico de neurofibromatosis realizado en:
 - a) Hospital Infantil de México Federico Gómez
 - b) En otra Institución

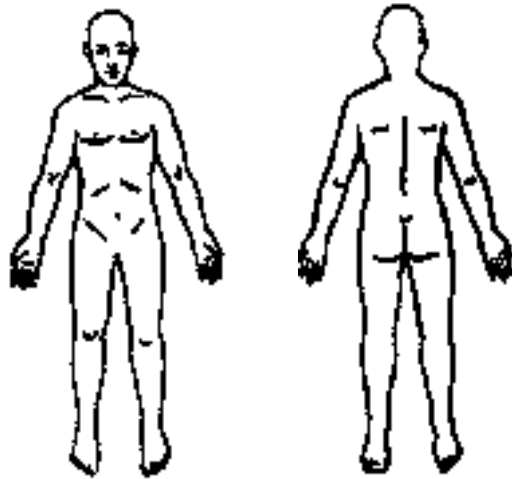
- Características clínicas de neurofibromatosis al momento del diagnóstico:
 - Manchas cutáneas
 - Número _____
 - Localización :



- Neurofibromas
 - Localización:



- Tumores cerebrales
- Epilepsia
- Otros tumores de partes blandas
 - Tipo de tumor de partes blandas:
 - Schwannoma
 - Otros benignos distintos de Schwannoma
 - Otras categorías (ubicar de acuerdo a región anatómica)



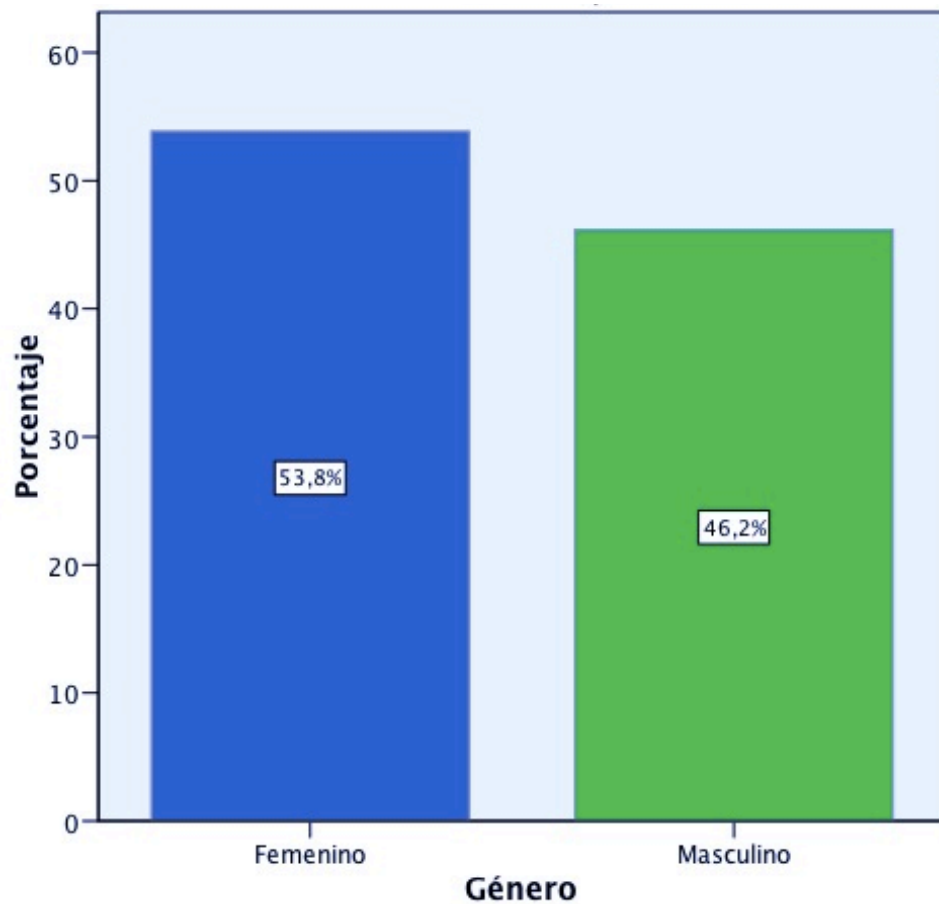
- Es sarcoma de partes blandas:
 - Vaina del nervio periférico
 - Tritón
 - Rabdomiosarcoma
 - Otros sarcomas
- Edad de diagnóstico del sarcoma de tejido blando _____
- Signo o síntoma predominante al momento del diagnóstico del sarcoma
 - Fiebre
 - Dolor
 - Aumento de volumen en área afectada
 - Asintomático
- Tiempo de duración del signo o síntoma predominante hasta el momento del diagnóstico de sarcoma _____
- Diagnóstico de sarcoma realizado en:
 - a) Hospital Infantil de México Federico Gómez
 - b) En otra Institución
- Método por el que se diagnóstico el sarcoma:
 - a) Biopsia incisional
 - b) Biopsia tomada con trucut

- Recibió (marcar con "x")
 - Quimioterapia _____
 - Esquema _____
 - Ciclo _____
 - Dosis totales _____

 - Radioterapia _____
 - Dosis _____
 - Número de sesiones totales _____

- Tipo de intervención quirúrgica definitiva
 - a) Resección local amplia
 - b) Vaciamiento de un compartimiento
 - c) Amputación
 - d) Otros

B. GRÁFICA GÉNERO



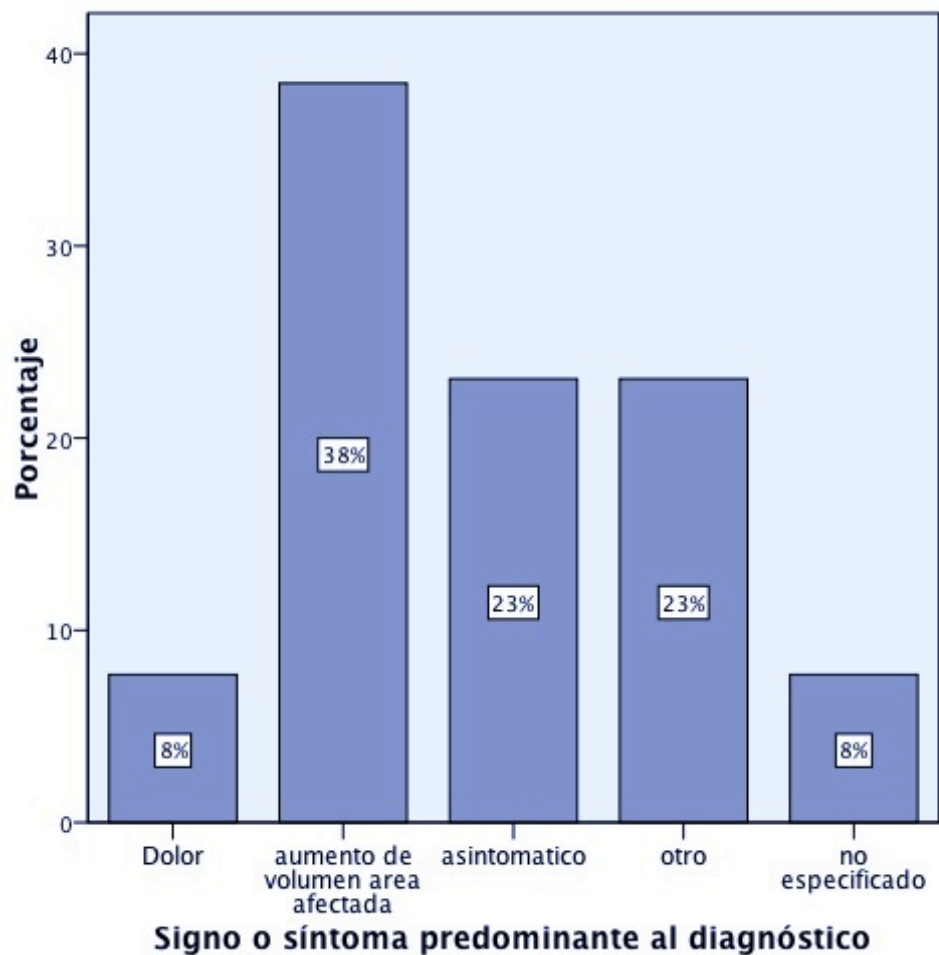
C. TABLA SARCOMAS TEJIDOS BLANDOS

SARCOMA DE TEJIDO BLANDO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
TUMOR MALIGNO DE LA VAINA DEL NERVIO PERIFÉRICO	10	76.9%
TUMOR DE TRITÓN	2	15.4%
RABDOMIOSARCOMA	1	7.7%

D. TABLA NEUROFIBROMAS

NEUROFIBROMAS	
LOCALIZACIÓN NEUROFIBROMAS	PORCENTAJE
CABEZA Y CUELLO	30.8%
TRONCO	38.5%
SIN NEUROFIBROMAS	30.8%

E. GRÁFICA SIGNOS Y SÍNTOMAS



F. ESTADO DE SALUD AL MOMENTO DEL ESTUDIO

