



11237
84

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

[Handwritten signature]

NEOPLASIA MALIGNAS EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS.

EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

FEDERICO GOMEZ

TESIS DE GRADO



PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A:
DRA. ELISA MARIA DORANTES ACOSTA

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003

[Handwritten signature]

TUTORA: AURORA MEDINA SANSON



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DEL 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



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.

**Dedico esta tesis
A Dios, a mis padres, a mi
hermana,
a Carlos.
Por su apoyo incondicional
A la Dra Medina por su ayuda
GRACIAS**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE:

MARCO TEÓRICO.....	1
- Neurofibromatosis	
o Epidemiología.....	1
o Genética.....	2
o Histopatología	2
o Manifestaciones clínicas	3
o Diagnóstico.....	4
o Tratamiento.....	6
- Neurofibromatosis y cáncer	
o Bases moleculares	7
o Neoplasias asociadas	9
- Neurofibromatosis tipo 1	
o Tumor maligno de vaina de nervio periférico	9
o Glioma óptico	11
o Leucemias.....	12
o Otros tumores malignos	13
- Neurofibromatosis tipo 2	
o Tumores del nervio auditivo	14
o Tumores espinales	14
o Meningiomas, ependimomas, astrocitomas	14
MATERIAL Y MÉTODO	
- Pregunta de investigación	16
- Objetivos.....	16
- Justificación.....	17
- Diseño del estudio	17
- Criterios de selección	17
- Variables.....	18
- Procedimientos.....	19
- Análisis estadístico	19
RESULTADOS	20
- Sección de casos clínicos.....	24
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	36
SECCION DE TABLAS Y GRAFICOS	37
ANEXO #1	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NEUROFIBROMATOSIS

MARCO TEÓRICO

Las neurofibromatosis son trastornos neurocutáneos del grupo de las facomatosis.

Se distinguen dos variedades: la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), que es la más común y es una forma de neurofibromatosis periférica y la tipo 2 (NF-2) donde las lesiones son centrales.

Epidemiología

La NF-1, conocida también como enfermedad de von Recklinghausen, es mucho más frecuente y afecta al 85% de los pacientes con neurofibromatosis, ocurre aproximadamente en un caso cada 4000 nacidos vivos sin importar raza, sexo, o grupo étnico.

La neurofibromatosis tipo 2 constituye 10 al 15% de todos los casos de neurofibromatosis y tiene una incidencia de 1 caso por cada 50 000 -120 000 nacidos vivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Genética

Las neurofibromatosis tienen un patrón de herencia autosómico dominante. Un padre o una madre con neurofibromatosis tienen un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad en cada embarazo. El tipo de neurofibromatosis (NF-1 o NF-2) se "transmite específicamente" a las siguientes generaciones.

El gen de la NF-1 ubicado en la banda 17q11.2, codifica a una proteína llamada neurofibromina, la cual ha mostrado ser esencial para la regulación negativa de *Ras*, sugiriendo que la neurofibromina actúa como supresor tumoral.

Por técnicas de ligamiento se ha demostrado que el gen responsable de la NF-2 se localiza próximo al centro del brazo largo del cromosoma 22q11.1 y codifica a una proteína conocida como Swaminina

Histopatología

Los hallazgos histológicos revelan aumento de la pigmentación de la epidermis y la presencia de macromelanosomas. Los neurofibromas son caracterizados por un núcleo ondulado y pérdida del estroma mucinoso, que se componen de una mezcla de células de Schwann, fibroblastos y mastocitos. Los neurofibromas

plexiformes se presentan como un neurofibroma además de involucrar fascículos nerviosos, y se pueden asociar con hipertrofia de tejidos blandos.

Manifestaciones clínicas

Las neurofibromatosis pueden afectar huesos, sistema nervioso central, tejidos blandos y piel e involucran a casi cualquier órgano o sistema, por lo que sus manifestaciones son de índole variable, siendo más comunes los problemas neurológicos y la asociación de esta enfermedad con procesos malignos. Estas manifestaciones se incrementan con el paso del tiempo

A continuación se enlistan las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad por órganos y sistemas(1):

1.- Cutáneas: Neurofibromas, prurito

2.- Neurológicas:

- centrales: Lento aprendizaje, crisis convulsivas, por lesiones benignas o malignas en parénquima cerebral; compresión medular por tumores de raíces nerviosas.

- periféricas: formación de neurofibromas, compresión radicular, tumores malignos de vaina de nervio periférico

3.- Cardiovasculares: Hipertensión, estenosis vascular, hemorragias.

4.- Gastrointestinales: Obstrucción, constipación

5.- Endócrinas: desequilibrio hidroelectrolítico e hipertensión arterial (si se asocia a feocromocitoma)

6.- Óseas: Displasia esquelética, escoliosis, quistes óseos, talla baja, macrocefalia

7.- Hematológicos.- puede haber síndrome hemorrágico, anémico e infiltrativo (si se asocia a leucemias agudas) aunque la enfermedad por sí misma no se acompaña de estas manifestaciones

Diagnóstico

El pediatra está obligado a sospechar Neurofibromatosis en cualquier niño con tumores de vaina de nervio periférico, glioma de sistema nervioso central, múltiples manchas café con leche o historia familiar del padecimiento, sin embargo, se han establecido siete criterios diagnósticos (2,3).

1.- *Manchas café con leche* en número de 6 o más que midan más de 5 mm antes de la pubertad o mayores de 15 mm después de la pubertad.

Es bien sabido que los individuos que desarrollan neurofibromatosis no nacen con las clásicas manchas café con leche, estas lesiones se desarrollan durante los primeros tres años de vida y el 10% de la población general cuenta con al menos una mancha café con leche.

2.- *Eférides* en las regiones de las axilas o las ingles, cuello o periné

3.- *Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.* El neurofibroma es el

tumor benigno más común en la NF-1 y está compuesto por células de Schwann, fibroblastos y un componente vascular. El neurofibroma plexiforme involucra múltiples fascículos de un nervio y sus ramas y que puede asociarse a hipertrofia de tejidos blandos.

4.- *Dos o más nódulos de Lisch*, que son hamartomas del iris asintomáticos y se diagnostican con lámpara de hendidura.

5.- *Glioma óptico*, generalmente es de bajo grado de malignidad y aparece en cualquier parte del trayecto del nervio óptico, puede ser unilateral o bilateral.

6.- *Displasia esquelética* (de predominio tibial u orbitaria). Por lo regular es clínicamente visible en el primer año de vida en aquellos individuos que la desarrollan.

7.- *Neurofibromatosis en algún familiar en primer grado*. La gravedad de la enfermedad puede variar en los miembros de una misma familia.

Para el diagnóstico definitivo de la NF-1 se necesitan al menos dos criterios de la lista anterior y debido a que algunos de ellos son edad dependientes, se recomienda dar seguimiento al niño con sospecha de este problema a lo largo de varios años para confirmar el diagnóstico.

La NF-2 se diagnostica cuando está presente una o más de las siguientes condiciones:

1) *Masas bilaterales en el VIII par craneal*, demostrables por tomografía computada o resonancia magnética nuclear.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2) *Masas unilaterales del VIII* par craneal y NF-2 en algún familiar de primer grado.

3) *Dos o más de los siguientes:* neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma u opacidades subcapsulares posteriores del cristalino que aparecen a edades tempranas.

El comité de la Academia Americana de Pediatría recomienda que el seguimiento de los niños con Neurofibromatosis incluya un examen físico anual, valoración oftalmológica y búsqueda intencionada alteraciones óseas. El examen auditivo debe ser realizado antes de que el paciente asista a la escuela y es necesario considerar la realización de pruebas de lenguaje.

Tratamiento

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario.

Es necesario consultar al ortopedista para el manejo de las displasias esqueléticas como la escoliosis.

En casos de deformidades, sobre todo faciales puede requerirse cirugía plástica.

El apoyo psicológico es indispensable tanto para el manejo del aspecto estético como para el tratamiento de trastornos del lenguaje o retraso en el desarrollo psicomotor.

Cuando los neurofibromas cambian sus características o causan dolor, se debe sospechar transformación maligna y realizar toma de biopsia. Los neurinomas

acústicos y tumores que causan tinnitus y vértigo deben ser extirpados quirúrgicamente.

El pronóstico de la enfermedad es variable y depende más bien de las complicaciones que surjan en cada paciente.

Neurofibromatosis y Cáncer

Se estima que el 2 al 10% de los pacientes con NF-1 desarrollarán alguna neoplasia maligna .(5,6)

Uno de los hallazgos principales en la neurofibromatosis tipo 1 es la presencia de múltiples tumores de la vaina de nervios periféricos. Los neurofibromas son lesiones histológicamente benignas que pueden malignizarse, siendo también posible la aparición de un TMVNP sin neurofibroma previo. Otros tumores asociados con NF-1 son sarcomas, gliomas (particularmente astrocitoma pilocítico del nervio óptico) y leucemias.

Bases Moleculares

El gen responsable de la NF-1 ya ha sido clonado y codifica una proteína llamada neurofibromina. (7,8,9) que contiene 2818 aminoácidos.

Aunque la función de la neurofibromina no ha sido completamente definida, se sabe que esta proteína tiene un dominio con función de GTPasa activadora, lo que regula la hidrólisis de Ras-GTP a Ras-GDP con inactivación de este oncogen.(10,11,12)

Se han demostrado niveles altos de Ras-GTP en algunas neoplasias malignas de pacientes con NF-1(13,14)

lo que apoya la hipótesis de que la neurofibromina participa activamente en la regulación de Ras. Sin embargo, el dominio relacionado con la hidrólisis de Ras GTP sólo representa una porción de toda la proteína y la función del resto de la molécula es desconocido.

Lo anterior proporciona evidencia para demostrar que el gen NF-1 tiene funciones específicas como supresor tumoral y que actúa en la patogénesis de algunos de los tumores que se presentan en la NF-1. Se ha demostrado además pérdida de heterocigocidad (ambos alelos mutados) del gen NF-1 en neurofibromas y tumores malignos lo cual apoya el papel de NF-1 como gen supresor (15). En experimentos realizados en ratones heterocigotos para mutación en NF-1 se ha observado desarrollo de leucemias y sarcomas(16) En publicaciones recientes se pone en evidencia que la reducción en la expresión del gen NF-1 y la presencia de mutaciones puntuales en Ras pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la presentación de leucemia aguda mieloide y síndrome mielodisplásico en estos pacientes(17).

También existe evidencia de que el gen p53 juega un importante papel en la formación de tumores malignos de vaina de nervio periférico(18,19) por lo que

es posible que otros oncogenes dominantes o recesivos contribuyan también a la malignización en Neurofibromatosis tipo 1.

Neoplasias asociadas

En múltiples trabajos se ha descrito la asociación de neoplasias malignas y neurofibromatosis con una frecuencia que va del 2 al 10% (1). Las neoplasias malignas que han sido descritas en asociación con Neurofibromatosis son: Tumores malignos de vaina del nervio periférico (TMVNP), otros sarcomas incluyendo rhabdomyosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma óptico, leucemia aguda mieloblástica, feocromocitoma, y tumores del sistema nervioso central, principalmente astrocitomas.

Las neoplasias varían de acuerdo al tipo de Neurofibromatosis.

NF-1

Tumores malignos de vaina de nervio periférico (TMVNP)

Esta asociación fue descrita desde 1963 por D'Agostino (20) y posteriormente se ha documentado en múltiples trabajos. También se les conoce como neurofibrosarcomas o schwannomas. Aunque estas neoplasias ocurren también en

la población general, constituyen una de las complicaciones de la NF-1 (19,21-24).

Existen reportes en donde 20 a 50% de los pacientes con estos tumores tienen neurofibromatosis y el riesgo de transformación maligna de un neurofibroma se estima en un 5%. La mayoría de los trabajos al respecto se han hecho en adultos y se ha encontrado que la principal causa de mortalidad en pacientes con NF-1 está relacionada con el desarrollo de TMVNP. La edad de presentación de los TMVNP en estos pacientes está por lo general entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

La sobrevivencia reportada para TMVNP sin neurofibromatosis es del 50% a 5 años y en los pacientes con TMVNP y se reduce al 15%. (19)

El diagnóstico clínico de neoplasia maligna en estos pacientes suele ser difícil, ya que los neurofibromas usualmente crecen y pueden ser dolorosos en respuesta a traumatismos, además de que el componente maligno puede estar presente sólo en una pequeña porción de un gran tumor plexiforme y no encontrarse en el material de biopsia

Por lo anterior se han hecho intentos para el diagnóstico temprano utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear, sin embargo su utilidad sigue siendo cuestionable.(25,26)

Glioma óptico.

El glioma óptico es el tumor del sistema nervioso central más comúnmente asociado con NF-1 y ha sido objeto de controversia en cuanto a diagnóstico y tratamiento. Es un tumor que se presenta predominantemente en la infancia y se describe una asociación entre glioma óptico y neurofibromatosis hasta en un 28%. De los pacientes con glioma óptico, hasta un 70% se encuentran relacionados con Neurofibromatosis(27).

Los sitios de presentación también varían en pacientes con o sin neurofibromatosis. Los pacientes que presentan la asociación manifiestan afección unilateral o bilateral del nervio, mientras que el quiasma óptico está involucrado en casi todos los pacientes sin NF-1

Se han hecho múltiples estudios para la identificación temprana de estos tumores, encontrando que pueden diagnosticarse por tomografía computarizada hasta en un 15% de individuos con NF-1(28)

Listernich et al (29)emplearon resonancia magnética nuclear en 176 niños con NF-1 pudiendo demostrar gliomas ópticos en 33 pacientes (19%), sólo 8 tenían síntomas como proptosis, o pubertad precoz al momento de diagnóstico y el 64% tenían un examen oftalmológico considerado como normal. Las alteraciones visuales que se encontraron en el resto de los pacientes fueron: pérdida de la agudeza visual, proptosis y visión del color alterada con atrofia óptica. Aunque el glioma óptico es común en niños con NF-1, su historia natural es indolente lo que

ha generado controversia sobre cual debe ser el abordaje adecuado de este problema (30)

Algunos estudios revelan datos donde no se evidencia progresión de tumor en 23/26 niños con NF-1 y glioma óptico.(29)

Para tratar de unificar criterios, la Nacional Neurofibromatosis Foundation Taskforce on Natural History of Optic Glioma, emite las siguientes recomendaciones: (31)

- 1) Realizar un examen oftalmológico anual, y reservar la realización de estudios especiales para el seguimiento de pacientes con hallazgos anormales.
- 2) Utilizar carboplatino o vincristina/carboplatino en el tratamiento de este tumor.
- 3) La cirugía debe realizarse en casos de pérdida visual, proptosis severa o cuando existe hidrocefalia.
- 4) No emplear radioterapia, que en años pasados se utilizaba con buenos resultados para el control de tumor, pero con múltiples efectos secundarios de tipo endócrino, neuropsiquiátrico y complicaciones vasculares.(32)

Leucemias

Desde 1978, Barder y cols (33)describieron la asociación entre leucemia y neurofibromatosis tipo 1, con una incidencia de un caso por cada 3000 pacientes con neurofibromatosis reportando incremento en la proporción de leucemia no

linfocítica en niños con NF-1.

En algunos estudios se ha demostrado que las células leucémicas de los pacientes con NF-1 tienen pérdida de la heterocigocidad para el gen NF-1(34) y en estudios recientes se sugiere que la reducción en la expresión del gen NF-1 y la presencia de mutaciones puntuales en Ras pueden jugar un complejo papel en la biología de la leucemia aguda mieloide y en el síndrome mielodisplásico. (16,34)

Por lo tanto, los pacientes con NF-1 pueden desarrollar una forma no hereditaria de leucemias, sobre todo aguda no linfoblástica por el defecto en la producción de neurofibromina.(27)

Otros procesos malignos

Es ya conocida la asociación de NF-1 y tumores como rhabdomioma, feocromocitoma(36,37) y neoplasias de sistema nervioso central, como astrocitomas, (38) riesgo que persiste hasta la edad adulta.

NF-2

La neurofibromatosis tipo 2, previamente llamada neurofibromatosis acústica o neurofibromatosis central también se asocia al desarrollo de tumores.(3)

Tumores del nervio auditivo

Casi todos los individuos con NF-2 desarrollan tumores en ambos nervios auditivos

Los tumores pequeños suelen ser asintomáticos y en algunos casos solo presentan hipoacusia leve a moderada. Las manifestaciones tardías pueden ser hipoacusia, tinnitus y vértigo.

Los tumores de grandes dimensiones pueden presentarse en la base del cerebro y su extirpación se acompaña de secuelas del VIII par con hipoacusia o anacusia., por lo que el objetivo del manejo de la NF-2 es detectar las neoplasias en forma temprana mediante audiometrías y estudios de imagen.

Tumores espinales

Aunque los tumores del VIII par craneal son los más comunes en pacientes con NF-2, muchos afectados desarrollan tumores en otros nervios y la sintomatología dependerá de su localización. Los que afectan a la médula espinal causan síndrome de compresión medular.

Meningiomas, ependimomas , astrocitomas

Los pacientes con NF-2 pueden desarrollar meningiomas; estos tumores son de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

muy lento crecimiento.

Los ependimomas o astrocitomas son de presentación más rara y casi siempre son de bajo grado de malignidad.

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas y por estudios de imagen preferentemente resonancia magnética nuclear.

La cirugía es el componente más importante del tratamiento, aunque en el caso de los meningiomas la resección debe ser considerada valorando riesgo beneficio. La mayoría de las personas con NF-2 requieren al menos una cirugía durante su vida.

La radioterapia puede estar indicada en pacientes con lesiones quirúrgicamente inaccesibles o recurrentes y el papel de la quimioterapia aún no está completamente definido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en la presentación de neoplasias malignas en pacientes con Neurofibromatosis?

Objetivos

- **General**

Conocer la experiencia del HIM en cuanto a las neoplasias malignas que se desarrollan en pacientes con Neurofibromatosis.

- **Específicos**

- Determinar la incidencia de cáncer en los pacientes con NF dentro de nuestro Hospital
- Identificar el tipo de neoplasias que se asocian a NF dentro de nuestra población
- Evaluar el comportamiento clínico y resultados del tratamiento de las neoplasias malignas que se presentan en pacientes con NF en nuestro medio
- Conocer si la detección de cáncer en pacientes con NF es oportuna

Justificación

Las neurofibromatosis son padecimientos relativamente frecuentes y su asociación con neoplasias malignas ocurre en una proporción considerable de casos, sin embargo existen pocas series acerca de la experiencia en niños y no contamos en nuestra población con información en cuanto a frecuencia y resultados en el tratamiento.

No existen en nuestro medio programas de detección oportuna de neoplasias malignas en niños con predisposición genética, como el es caso de las Neurofibromatosis y con este trabajo se pretende obtener información en relación a la posible participación de este factor en el resultado final de estos pacientes.

Diseño del estudio

- Serie de casos
- Transversal
- Retrospectivo
- Observacional
- Descriptivo

Unidad de Investigación: neoplasias malignas en pacientes con Neurofibromatosis.

Criterios de selección

- Pacientes que cumplan con criterios para diagnóstico de NF tratados en el HIM de enero de 1993-a diciembre del 2002
- Edad menor a 18 años
- Cualquier género
- Diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna
- Ningún tratamiento previo
- Expedientes completos

Variables

- Edad al diagnóstico de NF
- Tipo de neurofibromatosis
- Edad al diagnóstico de neoplasia maligna
- Tipo de neoplasia maligna
- Estadificación
- Latencia
- Tratamiento empleado
- Respuesta al tratamiento

- Supervivencia (libre y global)

Procedimiento

Revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1993 a diciembre del 2002

La colección de datos se realizó en hoja de captura (ANEXO 1) y vaciamiento para análisis en programa Microsoft Excel

Análisis estadístico:

- Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables estudiadas.
- Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan – Meier empleando el programa SPSS para Windows versión 10.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

De un total de 91 pacientes con diagnóstico de NF atendidos en el periodo de 10 años analizado, se descartaron cuatro casos, debido a que dos no reunían los criterios diagnósticos de neurofibromatosis y en dos el expediente se encontró incompleto, por lo que la población de estudio se redujo a 87 casos.

De los 87 casos evaluables, se encontró que el 43.6% (n=38) fueron de género masculino y el 56.3% (n=49) al femenino con relación M : F 1:1.28

El rango de edad al diagnóstico de neurofibromatosis fue de 7 meses a 18 años con mediana de 5 años 1 mes.

En el 65.5% de los casos (n =57), el diagnóstico de neurofibromatosis se estableció antes de los 6 años de edad.

Encontramos 12 casos de neoplasias malignas (13.7%) en este grupo de 87 pacientes. De ellos, 3 fueron del sexo masculino y 9 femeninos. El rango de edad al momento de presentación de la neoplasia fue de 1 año 5 meses a 15 años con un promedio de años y con una mediana de 11 años

De los 12 pacientes que desarrollaron neoplasias malignas, el motivo de consulta inicial estuvo relacionado con la neoplasia maligna en seis de ellos y posteriormente se estableció el diagnóstico de Neurofibromatosis. En los otros seis casos se estableció primero el diagnóstico de Neurofibromatosis, con un tiempo promedio de latencia entre el diagnóstico de NF y el de neoplasia de

19.1 meses, con rango de 2 a 59 meses. A pesar de que en algunos de estos pacientes transcurrieron varios meses hasta el desarrollo de la neoplasia, en ninguno de estos casos se hizo una búsqueda dirigida de neoplasias malignas, como tampoco se hizo en los pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis que no desarrollaron esta complicación.

Las neoplasias encontradas en este grupo de pacientes fueron: una leucemia aguda no linfoblástica variedad M4, un astrocitoma fibrilar, ocho casos de tumores malignos de la vaina de nervio periférico (TMVNP), y un meningioma con schwannoma, y un neurinoma del acústico La tabla 1 contiene las características generales de estos 12 pacientes

La localización de los TMVNP fue miembros pélvicos en 4, mediastino en 2, órbita en 2. Sólo en uno de los TMVNP de localización mediastinal se corroboraron metástasis a pleura, pulmón y diafragma.

Los ocho pacientes con diagnóstico de TMVNP fueron tratados de manera semejante: cirugía primaria, radioterapia y quimioterapia.

En la cirugía inicial se logró resección completa en 6 de los 8 casos, resección del 95% en un caso y en un paciente con tumor mediastinal que fue operado para toma de biopsia en un hospital periférico, no fue posible una nueva intervención quirúrgica debido al gran tamaño del tumor con manifestaciones de compresión de la vía aérea. En el caso del meningioma se logró resección al 70% (caso 6) y en el

caso del neurinoma del acústico se realizó exéresis del tumor izquierdo y posterior a la exéresis del tumor derecho se registra defunción

Se dio radioterapia en 7 casos con una dosis que varió de 50 a 65Gy y solo en un caso se dieron 18Gy debido a que la paciente falleció antes de completar tratamiento (caso 6)

La quimioterapia empleada fue esquema VAC (vincristina, actinomicina, y ciclofosfamida) por un total de 8 a 10 ciclos.

Hubo solo un abandono después de haber recibido dos ciclos de quimioterapia (caso 5) y dos defunciones (caso 7 y 12) por complicaciones de síndrome de vena cava superior en un TMVNP de localización mediastinal y por complicaciones post quirúrgicas en el segundo caso

Seis de estos 12 pacientes se encuentran con vida, libres de neoplasia y cuatro están vivos con enfermedad.

El paciente con LANL desarrolló recaída dos meses después del diagnóstico y actualmente se encuentra aún en tratamiento vivo libre de enfermedad a 8 meses después de la recaída

La paciente con el astrocitoma talámico fue sometida a cirugía y radioterapia con lo que se obtuvo remisión completa. Actualmente está libre de enfermedad a 35 meses desde de seguimiento después del diagnóstico

La Supervivencia libre de evento para todo el grupo fue de 55.6% con un seguimiento medio de 54.8 meses y máximo de 80 meses, y la supervivencia global fue de 82.5% con un seguimiento máximo a 80 meses (Gráficas 3 y 4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASOS CLINICOS

En esta sección se describen en forma detallada los casos en que se encontró asociación entre neurofibromatosis y cáncer.

CASO 1

Masculino de 4 años de edad al ingreso

Motivo de consulta: hiporexia, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso de un mes de evolución.

La biometría hemática inicial con Hb 9.8 Ht 29.2 leucocitos 48,700 con 8% de blastos y plaquetas 37,000 , ácido úrico 5.3 urea 15 creatinina 0.7 glucosa 74 Ca 8.9 P 4.4 Cl 106 Na 141 K 2.7 DHL 199 FA 92

Se consideró la posibilidad de Leucemia Aguda y el Aspirado de médula ósea confirmó el diagnóstico de Leucemia Aguda no Linfoblástica variedad M4 con positividad en la tinción de Sudán Negro. El estudio de biología molecular fue positivo para mll/af4 se comenta como resultado presencia de translocación t(8:21) Recibió quimioterapia con DNR (daunorrubicina) y ARA C (arabinósido de citosina) por 2 ciclos . A los 5 meses se diagnosticó neurofibromatosis por la presencia de manchas café con leche y efélides en regiones axilares e inguinales El aspirado de médula ósea dos meses después del diagnóstico reveló recaída por lo que se cambió esquema a mitoxantrona y ARA C. Este paciente se encuentra aún en tratamiento a 8 meses de la recaída.

CASO 2

Femenina de 12 años de edad a su ingreso.

Motivo de consulta: cefalea frontoparietal de predominio izquierdo de 2 años de evolución

La Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo mostró imágenes hiperintensas en ambos hemisferios cerebrales, compatibles con lesión talámica. Se realizó biopsia de una de las lesiones el diagnóstico histopatológico fue astrocitoma fibrilar grado 2 de la OMS

Al mes de ingreso se diagnosticó neurofibromatosis.

Recibió radioterapia 55Gy obteniéndose respuesta completa, Se encuentra viva libre de enfermedad a 35 meses después del diagnóstico.

CASO 3

Masculino de 15 años de edad a su ingreso.

Motivo de consulta: aumento de volumen y dolor en glúteo derecho de 3 meses de evolución.

Se realizó resección completa del tumor. El estudio histopatológico reportó tumor maligno de vaina de nervio periférico

Se inició radioterapia, 50 Gy.

Al mes de diagnóstico de neoplasia se diagnostica neurofibromatosis por presencia de manchas café con leche y efélides en regiones axilares e inguinales.

Cuatro meses después de la cirugía presenta aumento de volumen referido al sitio

primario, se realizó nueva resección completa, demostrando únicamente en el estudio histopatológico neurofibroma plexiforme

El paciente actualmente tiene 3 meses a partir de la cirugía sin evidencia de actividad tumoral

CASO 4

Femenina de 12 años 9 meses a su ingreso.

Motivo de consulta: referida de otra Institución por tumor mediastinal.

Se realizó toracotomía lateral derecha con resección de la lesión del 95%.

Patología reportó tumor maligno de vaina de nervio periférico.

Permaneció en la Unidad Terapia Intensiva Pediátrica donde desarrolló múltiples complicaciones infecciosas a lo largo del tratamiento.

El diagnóstico de neurofibromatosis se estableció después del ingreso.

Recibió quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido.

Diez meses después presenta datos de neumonía compatible con aspergilosis, por lo que se suspende quimioterapia por riesgo de reactivar el proceso infeccioso.

Actualmente la paciente tiene 24 meses sin evidencia de actividad tumoral.

CASO 5

Masculino de 7 años de edad a su ingreso

Motivo de consulta: aumento de volumen en miembro pélvico derecho de un año de evolución.

Se realizó biopsia y resección completa del tumor reportándose tumor maligno de vaina del nervio periférico.

Se inició quimioterapia con esquema VAC (vincristina, actinomicina y ciclofosfamida) dos ciclos

Un mes después se diagnosticó neurofibromatosis

Un mes después del inicio de la quimioterapia el paciente abandona el tratamiento

CASO 6

Femenina de 11 años de edad al ingreso

Motivo de consulta: cefalea, proptosis ocular izquierda de 6 meses de evolución

La resonancia magnética reporta tumor retroorbitario izquierdo con lesiones en cisterna pontocerebelosa y espacio subaracnoideo medial de fosa temporal derecha y lesión en fosa temporal izquierda que condiciona proptosis .

Se realizó biopsia de la lesión con resultado histopatológico de meningioma .

Un mes después la paciente ingresa por datos clínicos de hidrocefalia activa, en tomografía computada se observa herniación de lóbulo frontal izquierdo hacia órbita ipsilateral así como tumor en polo posterior derecho cercano a cerebelo en trayecto del V par hasta seno venoso. Se diagnostica NF-2

Ingresa para resección de tumor craneal y colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal, se interrumpió la cirugía por sangrado profuso del seno cavernoso, cursando con isquemia de 1er y 2do dedos de mano derecha.

Diez meses después del diagnóstico se realizó resección quirúrgica al 70% del tumor pontocerebeloso, el estudio histopatológico reportó schwannoma

En la última resonancia magnética nuclear se observan cambios postquirúrgicos,

frontales izquierdos y temporales derechos, con persistencia tumoral de meningioma paraselar y schwannomas bilaterales . Meningioma itraconal izquierdo con invasión a seno cavernoso ipsilateral. Se refiere buena evolución clínica.

CASO 7

Femenina de 10 años de edad, al ingreso.

La paciente acude a este hospital con de síndrome de vena cava superior, pérdida de peso dificultad respiratoria y en sus estudios metabólicos se encuentran datos de síndrome de lisis tumoral

Diagnóstico de Neurofibromatosis 2 meses antes del diagnóstico de neoplasia.

Tiene como antecedentes de importancia que un mes antes de su ingreso al HIM en hospital periférico se diagnosticó tumor de mediastino posterior realizando resección con revascularización (injerto de safena). En aquel Hospital se diagnosticó neurofibroma por parte de patología.

Se revisan nuevamente las laminillas del tumor resecado, encontrando en reporte de patología Tumor maligno de vaina de nervio periférico

Se inició quimioterapia con ciclofosfamida, etopósido, carboplatino y radioterapia.

La Tomografía Computarizada de tórax al mes del diagnóstico de malignidad reportó datos compatibles con metástasis pulmonares presentando nuevamente datos de dificultad respiratoria, por lo que se inicia ventilación mecánica, y finalmente fallece al mes del diagnóstico de malignidad.

El estudio anatomopatológico demostró: neurofibromatosis tipo 1, tumor maligno de vaina de nervio periférico que comprime la tráquea, implantes tumorales en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diafragma izquierdo, pleura y pulmón izquierdo, hemorragia pielocaliceal, y obstrucción de vías aéreas superiores.

CASO 8

Femenina de 1 año 2 meses a su ingreso

Diagnóstico de neurofibromatosis 5 meses previos al ingreso.

Motivo de consulta: aumento de volumen en órbita izquierda, de 20 días de evolución. La tomografía computada de cráneo demuestra tumor en órbita izquierda que protruye el globo ocular hacia fuera.

Se practicó biopsia de masa orbitaria y se reportó por patología tumor maligno de vaina de nervio periférico órbita izquierda, por lo que se realizó enucleación y resección tumoral.

Recibió quimioterapia con carboplatino, etopósido e ifosfamida, por 10 ciclos

Actualmente la paciente tiene 70 meses sin evidencia clínica ni radiológica de neoplasia.

CASO 9

Femenina de 10 años de edad al ingreso

Diagnóstico de neurofibromatosis 10 meses antes de la neoplasia.

Motivo de consulta: aumento de volumen y dolor de un mes de evolución en muslo derecho.

La biopsia inicial no fue concluyente reportando sarcoma no clasificado.

Se practicó resección del 100% del tumor reportandose como diagnóstico inicial sarcoma osteogénico periosteal y en la revisión de laminillas se conformó tumor

maligno de vaina de nervio periférico.

Recibió quimioterapia con cisplatino y doxorrubicina, posteriormente vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida, por 8 ciclos así como radioterapia 65 Gy

La paciente se encuentra viva, libre de enfermedad a 18 meses del diagnóstico.

CASO 10

Femenino de 7 meses de edad al ingreso.

Diagnóstico de neurofibromatosis 12 meses previos.

Motivo de consulta: aumento de volumen en órbita izquierda de 1 mes de evolución

Se realizó enucleación de ojo izquierdo. El estudio histopatológico demostró tumor maligno de vaina de nervio periférico. Recibió quimioterapia con carboplatino, etopósido y vincristina, por 8 ciclos.

La paciente se encuentra viva, libre de enfermedad a 72 meses del diagnóstico.

CASO 11

Masculino de 6 años 11 meses de edad al ingreso.

Diagnóstico de neurofibromatosis 59 meses previos.

Motivo de consulta: aumento de volumen en muslo izquierdo de 20 días de evolución,

Se realizó resección de tumor y nervio ciático izquierdo. El reporte histopatológico fue TMVNP.

Ha recibido hasta el momento 2 ciclos de quimioterapia con VAC y ya inició

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

radioterapia

Este paciente se encuentra vivo libre de enfermedad a 3 meses del diagnóstico.

CASO 12

Femenina de 14 años de edad al ingreso

Diagnóstico de neurofibromatosis cuatro años antes del ingreso.

Motivo de consulta: neurofibromas, cefalea, hipoacusia, alteraciones en la marcha problemas de deglución y disartria de 6 años de evolución.

A la exploración física se encontraron múltiples manchas café con leche y neurofibromas.

Se realizó resonancia magnética nuclear donde se observaron lesiones hiperdensas en encéfalo con dos lesiones en ángulo ponto cerebeloso bilateral que invaden el VIII par con lesión a nivel de seno cavernoso y múltiples lesiones a nivel de C7, T5, T6 y otra pequeña en T1.

Ingresa a terapia quirúrgica para craniotomía suboccipital izquierda y exéresis del tumor del ángulo pontocerebeloso. El reporte histopatológico con diagnóstico de schwannoma benigno. Cursó con Insuficiencia renal aguda, hipertensión intracraneana e inestabilidad hemodinámica.

Un mes después se realizó resección total del tumor de fosa posterior del ángulo pontocerebeloso izquierdo. El reporte histopatológico con diagnóstico de schwannoma del VIII par. Cursó con complicaciones infecciosas del tipo de neuroinfección.

Se realizó drenaje de hematoma subdural frontoparietal izquierdo, y un mes después pasa a sala de neurocirugía por encontrarse estable.

Tres meses después del diagnóstico se realizó nueva exéresis de tumor del ángulo pontocerebeloso derecho, la paciente presentó deterioro generalizado, insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial sistémica e hipertensión intracraneana y se registra su defunción dos días después de la última cirugía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

El presente trabajo analiza una serie de casos de pacientes pediátricos con neurofibromatosis que desarrollaron neoplasias malignas. La mayoría de los trabajos al respecto son en adultos, este trabajo pretende conocer la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel

La incidencia de neoplasias malignas en pacientes con neurofibromatosis reportada en la literatura internacional va de un 2-10% hasta un 4-15(5,6) En este Hospital se observó que 13.7% de los pacientes con NF desarrollaron neoplasias malignas.

No hay mucha información en cuanto a la edad de presentación de las neoplasias malignas en pacientes pediátricos, se sabe que los criterios de neurofibromatosis pueden ser edad dependientes, ya que la mayoría de los pacientes los desarrollan en los primeros 3 años de vida por lo que sería esperable que conforme aumenta la edad del paciente aumenten los casos de cáncer, sin embargo en el presente trabajo encontramos que la mayor parte de los diagnósticos se realiza antes de los 6 años de edad, lo que nos alerta sobre la importancia del diagnóstico oportuno para establecer así la relación entre la presentación de la enfermedad y la aparición de cáncer.

En la mitad de casos el diagnóstico neurofibromatosis se hizo meses antes al de la neoplasia pero en ninguno se realizó búsqueda intencionada para la detección temprana de neoplasias. Sospechar esta asociación es importante ya que el

pronóstico cambia cuando se diagnostica la neoplasia en forma aislada o cuando se asocia con la neurofibromatosis.

En los gliomas del nervio óptico que se asocia hasta en un 15% con pacientes pediátricos con NF-1 (28) la evolución es lenta e indolente, en este trabajo no se encontró dicha asociación probablemente porque por lo general la sintomatología es escasa o por la falta de estudios de imagen complementaria para el diagnóstico.

Sin embargo en los pacientes con TMVNP la historia natural cambia totalmente, ya que la sobrevida a 5 años cambia drásticamente si se cuenta NF a un 15% y sin NF hasta un 50 (19) por lo que el pediatra está obligado a sospechar NF en pacientes donde se diagnostique TMVNP y así pueda documentar en forma prospectiva la historia natural de la neurofibromatosis y su asociación con neoplasias malignas.

Se reporta en la literatura internacional que la localización axial de los TMVNP resulta en peor pronóstico para la sobrevida que la localización periférica(10), en los resultados obtenidos, de los 2 pacientes con TMVNP mediastinales uno de ellos falleció como resultado de complicaciones de síndrome de vena cava superior además de que este paciente provenía de hospital periférico donde se había diagnosticado neurofibroma, y al hacer la revisión de patología se encontraron datos compatibles con TMVNP.

No fue posible determinar con exactitud si los casos presentados correspondían a

NF-1 o NF-2 sin embargo, por la características clínicas pensamos que 9 casos correspondieron a NF-1 y tres de ellos (el que presentó el astrocitoma, el que presentó meningioma y schwannoma y el paciente de los neurinomas del acústico) a NF-2.

Los pacientes que se comportaron clínicamente como NF-2 tuvieron reportes de histopatología benignos pero su comportamiento fue maligno por lo que se incluyeron en este trabajo.

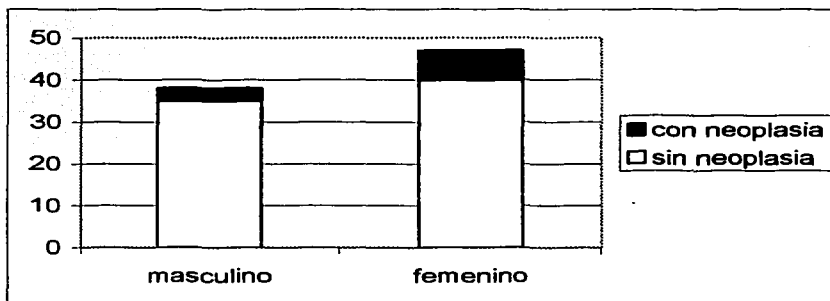
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1) La asociación de neoplasias malignas y neurofibromatosis en nuestro medio es similar a la que se reporta en la literatura internacional.
- 2) En la mayoría de los casos, el diagnóstico de Neurofibromatosis se establece antes de los 6 años de edad, sin embargo estos pacientes no llevan un seguimiento dirigido a la detección oportuna de neoplasias malignas.
- 3) En la mitad de los casos de esta serie el diagnóstico de NF se hizo antes que el de neoplasia maligna, lo que significa que en la mitad de los casos los motivos de la consulta fueron signos y síntomas asociados a la neoplasia
- 4) En la literatura internacional se reporta que la sobrevivida a 5 años de pacientes con TMVNP y NF es del 15%, en esta serie de casos observamos buena respuesta en los pacientes con esta asociación, aunque hacen falta series de casos más grandes para obtener más información al respecto
- 5) No encontramos la asociación descrita en la literatura internacional de neurofibromatosis y gliomas ópticos, por lo que la búsqueda intencionada de este tumor debe hacerse intencionadamente

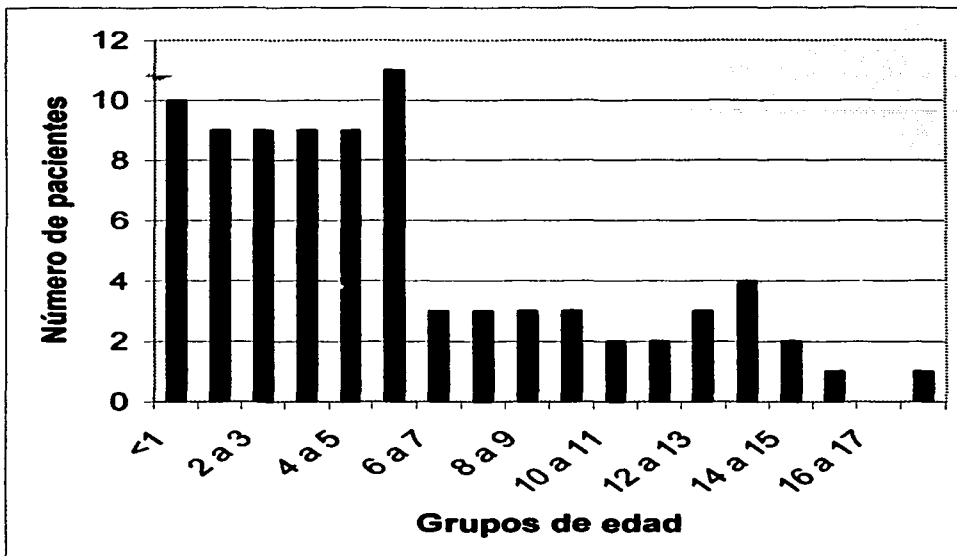
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLAS Y GRAFICOS

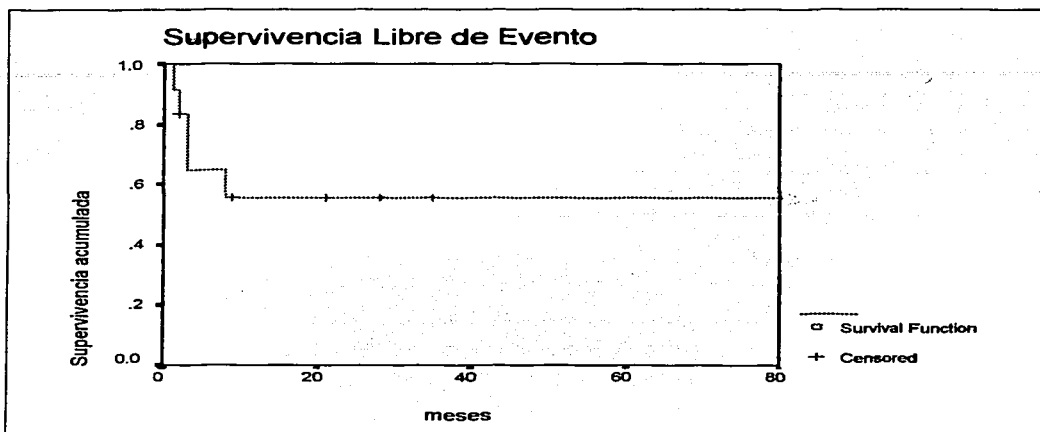


GRÁFICA 1 Distribución por género de pacientes con neurofibromatosis y proporción de casos que desarrollaron neoplasia maligna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



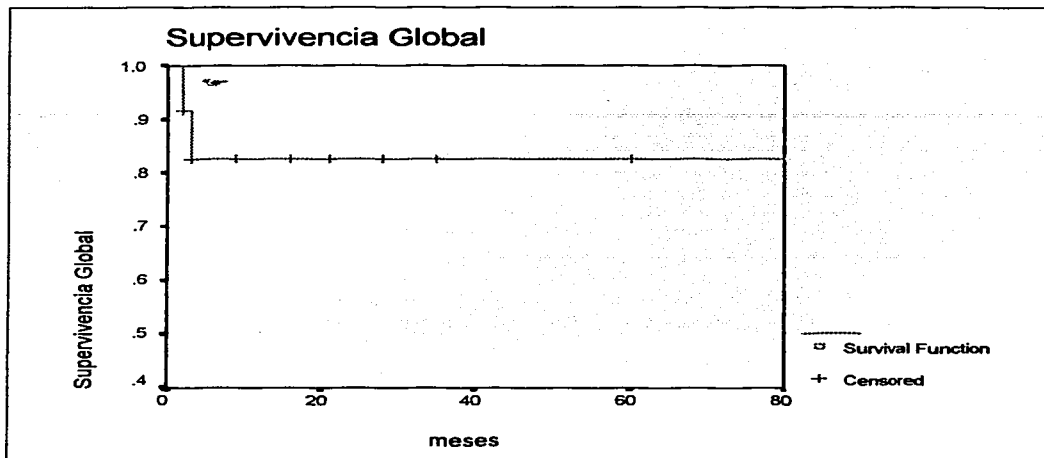
GRÁFICA 2. Distribución por grupos de edad al diagnóstico de neurofibromatosis.



GRAFICA 3 Curvas de Kaplan . Meier de supervivencia libre de evento de neoplasias malignas en pacientes con neurofibromatosis de 1993-2002

SEPTA RE...
 DE LA ...

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



GRAFICA 4 Curvas de Kaplan . Meier de supervivencia global de neoplasias malignas en pacientes con neurofibromatosis de 1993-2002

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE 12 PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS QUE DESARROLLARON NEOPLASIAS MALIGNAS

Paciente	Género	Edad al Dx neoplasia	Latencia Dx neoplasia a Dx de NF (meses)	Neoplasia	Localización
1	M	4 a	2	LAM M4	-
2	F	12 a	5	Astrocitoma fibrilar	Talámico
3	M	15 a	10	TMVNP	MPD
4	F	12 a	12	TMVNP	Mediastino
5	M	7 a	59	TMVNP	MPD
6	F	11a	1	Meningioma	Pontocerebeloso
7	F	10 a	-	TMVNP	Mediastino
8	F	1a 5m	-	TMVNP	Órbita izquierda
9	F	11ª	-	TMVNP	MPD
10	F	1 a 7 m	-	TMVNP	Órbita izquierda
11	F	11 a	-	TMVNP	MPI
12	F	14ª	-	Neurinoma del acústico	Angulo pontocerebeloso

M = masculino F = femenino TMVNP = tumor maligno de vaina de nervio periférico LAM M4= leucemia aguda no linfoblástica M4, NF = neurofibromatosis MPD = miembro pélvico derecho MPI = miembro pélvico izquierdo Dx = diagnóstico

TABLA 2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON NF Y NEOPLASIAS MALIGNAS

Paciente	Neoplasia	Tratamiento			Condición actual
		QT	RT	QX	
1	LAM M4	+	+		VCE
2	Astrocitoma fibrilar		+	+	VLE
3	TMVNP		+	+	VLE
4	TMVNP	+	+	+	VLE
5	TMVNP	+		+	A
6	Meningioma			+	VCE
7	TMVNP	+	+	+	MCE
8	TMVNP	+		+	VLE
9	TMVNP	+	+	+	VLE
10	TMVNP	+		+	VLE
11	TMVNP	+	+	+	VCE
12	Neurinoma del acústico			+	MCE

TMVNP = tumor maligno de vaina de nervio periférico LAM M4= leucemia aguda no linfoblástica M4, NF = neurofibromatosis QT= quimioterapia RT= Radioterapia QX= cirugía VLE= vida libre de enfermedad VCE= Vida con enfermedad MLE= muerte libre de enfermedad MCE= muerte con enfermedad A=abandono de tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO #1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Neoplasias Malignas en pacientes con Neurofibromatosis. Experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Nombre del paciente: _____
 Registro: _____
 Edad al ingreso: _____
 Fecha de ingreso: _____
 Fecha de diagnostico de neurofibromatosis: _____

Criterios diagnósticos para NF-1

Manchas café con leche	Eférides en axilas o ingles, cuello o periné	Displasia esquelética (tibial u orbitaria)	Dos o más neurofibroma o un neurofibroma plexiforme	Dos o más nódulos de Lisch	Glioma óptico	Neurofibromatosis en algún familiar en primer grado

Criterios para NF 2

<i>Masas bilaterales en el VIII par craneal, demostrables por tomografía computada o resonancia magnética nuclear</i>	<i>Masas unilaterales del VIII par craneal y NF2 en algún familiar de primer grado,</i>	<i>Dos o más de los siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma u opacidades subcapsulares posteriores juveniles del cristalino</i>

Género	Edad al Dx neoplasia	Latencia Dx NF a Dx neoplasia (meses)	neoplasia	Localización

Neoplasia	Tratamiento			Condición actual
	QT	RT	QX	
	Especificar	Número de ciclos	% de resección	

Motivo de consulta y fecha	Neoplasia maligna y fecha	Causa de defunción

Seguimiento intencionado para búsqueda de neoplasia maligna si no

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Korf B Malignancy in Neurofibromatosis Type 1 The Oncologist Vol 5 No. 6 477-485 Dec 2000**
- 2.- Stumpf DA, Alksne JF et al. Neurofibromatosis Arch NEurol 1988; 45:575-578**
- 3.- Gutnamm DH, Aylworth A, Carey JC et al The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997, 278: 51-57**
- 4.- Nelson, Behrman, Kliegman et al Tratado de Pediatría 16 edición Editorial McGraw Hill 2001 pag 1998-2000**
- 5.- Airewele, GE, Sigurdson, AJ, Wiley, KJ, et al. Neoplasms in neurofibromatosis 1 are related to gender but not to family history of cancer. Genet Epidemiol 2001; 20:75**
- 6.- Sorensen, SA, Mulvihill, JJ, Nielsen, A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med 1986; 314:101**
- 7.- Cawthon RM, Weiss R, Xu G et al A major segment of neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990; 62:193-201**
- 8.- Viskochil D, Buchberg AM, Xu G et al Deletions and translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus Cell 1990; 62: 187-192,**
- 9.- Wallace MR, Marchuk DA Andersen LB et al Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients Science 1990; 249: 181-186**

- 10.- Xu G, Lin B, Tanaka K et al. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates *ras* GTPase and complements *ira* mutants of *S. cerevisiae*. Cell 1990;63:835-841**
- 11.- Xu G, O'Connell P, Viskochil D et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 1990;62:599-608.**
- 12.- Martin GA, Viskochil D, Bollag G et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with *ras* p21. Cell 1990;63:843-849.**
- 13.- Bollag G, Clapp DW, Shih S et al. Loss of *NF1* results in activation of the *Ras* signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells. Nat Genet 1996;12:144-148**
- 14.- DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA et al. Abnormal regulation of mammalian p21^{ras} contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. Cell 1992;69:265-273**
- 15.- Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (*NF-1*) show somatic deletions of the *NF1* gene. Nat Genet 1995;11:90-92**
- 16.- Jacks T, Shih TS, Schmitt EM et al. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in *NF1*. Nat Genet 1994;7:353-361**
- 17.- Lu D, Nounou R, Estey E. The prognostic significance of bone marrow levels of neurofibromatosis-1 protein and *ras* oncogene mutations in patients with acute myeloid leucemia and myelodysplastic syndrome. Cancer 2003 Jan 15; 97(2) 441-9**
- 18.- Legius E, Dierick H, Wu R et al. TP53 mutations are frequent in malignant *NF1***

tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10:250-255

19.- Leroy K Dumas V Martin N et al Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Associated with Neurofibromatosis Type 1 *Arch Dermatol.* 2001; 137:908-913

20.- D'Agostino AN, Soule EH, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963;16:1015-1027.

21.- Ducatman B, Scheithauer BW, Piepgras DG et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathological study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-2021

22.- Raney B, Schnauffer L, Ziegler M et al. Treatment of children with neurogenic sarcoma. Experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1958-1984. *Cancer* 1987;59:1-5

23.- Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer* 1993;71:1247-1253

24.- Shearer P, Parham D, Kovnar E et al. Neurofibromatosis type I and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:78-83

25.- Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ et al. Evaluation of (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:353-357

26.- Khong PL Goh WH Wong VC MR imaging of spinal tumors in children with

- neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Feb; 180(2): 413-7
- 27.-** Pizzo A Poplack D Principles and practice of Pediatric Oncology Tumors of The Central Nervous System 27: 751-814 Fourht Editin Lippincott Wiliams & Wilkins 2002 .
- 28.-** Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA et al. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic glioma. *Ophthalmology* 1984;91:929-935.
- 29.-** Listernick R, Charrow J, Greenwald M et al. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-66
- 30.-** Singhal S, Birch JM, Kerr B, et al. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas *Archives of Disease in Chilhood* 2002 87: 65-70
- 31.-** Listernick R, Louis DN, Packer RJ et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41:143-149
- 32.-** Listernick R, Charrow J, Tomita T et al. Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type-1. *J Neurooncol* 1999;45:185-190
- 33.-** Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 1978;92:925-929.
- 34.-** Shannon KM, O'Connell P, Martin GA et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994;330:597-601.
- 35.-** Kalra R, Paderanga DC, Olson K et al. Genetic analysis is consistent with the hypothesis that NF1 limits myeloid cell growth through p21ras. *Blood*

1994;84:3435-3439.

36.- Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. Cancer 1993;72:2746-2754.

37.- Lampe AK Seymour G Thompson PW e al Familial neurofibromatosis midrodeletion sybdrome complicatedby rabdomyosarcoma Archives of Disease in Childhood 2002 87; 444-445

38.- Gutmann DH Ramunssen SA Wolkestein P et al Gliomas presenting after age 10 in individuals with NF1 Neurology 2002 59 759

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN