



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ”
DISTRITO FEDERAL**

**CARACTERIZACIÓN DEL TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DE
HUESO ASOCIADO A EMBARAZO. SERIE DE CASOS EN 28 AÑOS
DE EXPERIENCIA DEL HOVFN.**

**TESIS DE POST GRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
ORTOPEDIA**

**PRESENTA:
DR. ALFONSO MARTIN MENDEZ CRIALES**

MEXICO DF. AGOSTO 2010 **No. Registro 2010-3401-8**
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ
DISTRITO FEDERAL



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.

TUMORES DE CELULAS GIGANTES DE HUESO Y EMBARAZO EN 28 AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ORTOPEDIA DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ, DISTRITO FEDERAL. DESCRIPCION DE SERIE DE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA.

Investigador responsable y tutor: Dra. Elizabeth Pérez Hernández
Médico Anatomopatólogo, Doctora en Ciencias con Especialidad en Patología Experimental, Jefe de División de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.
Tel.: 5747 3500 Ext. 25349, 25350
Correo electrónico: elizabeth.perezh@imss.gob.mx; perezheliza@aol.com

Proyecto para Tesis de Especialidad en Ortopedia y Traumatología:
Dr. Alfonso Méndez Criales. Médico Residente de 4to. año de la Especialidad de Ortopedia y Traumatología, Sede Hospital de Traumatología y Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.
Tel: 57489180
Correo electrónico: al_md@hotmail.com

Investigadores asociados:
Dr. Romeo Tecualt Gómez. Médico Cirujano Ortopedista, Jefe del Servicio de Cirugía de Tumores Óseos, Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.
Tel: 5747 3500 Ext. 25410
Correo electrónico: dromeotecualt@hotmail.com

Dr. Mario Ayala Zavala. Médico Anatomopatólogo, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.
Tel: 5747 3500 Ext. 25315

Correspondencia:
Dra. Elizabeth Pérez Hernández

Médico Anatomopatólogo, Doctora en Ciencias con Especialidad en Patología Experimental, Jefe de División de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.
Colector 15 sin numero. Esquina Avenida Instituto Politécnico Nacional.
Colonia Magdalena de las Salinas
Delegación Gustavo A. Madero
CP 07760
Tel.: 5747 3500 Ext. 25349, 25350
Correo electrónico: elizabeth.perezh@imss.gob.mx; perezheliza@aol.com

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ” - DISTRITO FEDERAL**

HOJA DE APROBACION

Dr. Lorenzo Barcena Jiménez

DIRECTOR DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" - DISTRITO FEDERAL

Dr. Arturo Reséndiz Hernández

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" - DISTRITO FEDERAL

Dr. Gabino Casiano Guerrero

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE ORTOPEDIA DE LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" - DISTRITO FEDERAL

Dr. Uriah Guevara - Lopez

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" - DISTRITO FEDERAL

Dra. Elizabeth Pérez Hernández

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD, HOSPITAL DE
ORTOPEDIA "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ" - DISTRITO FEDERAL.

Dr. Rubén Torres González

JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA "DR.
VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ" - DISTRITO FEDERAL.

Dr. Roberto Palapa García

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD, HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA "DR.
VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ" - DISTRITO FEDERAL.

Dr. Manuel Ignacio Barrera García

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ORTOPEDIA, UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" - DISTRITO FEDERAL

Dr. Romeo Tecualt Gómez

MEDICO ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA, JEFE DE SERVICIO DE
CIRUGÍA DE TUMORES ÓSEOS, HOSPITAL DE ORTOPEDIA "DR. VICTORIO DE LA FUENTE
NARVÁEZ", DISTRITO FEDERAL.

AGRADECIMIENTOS:

- Agradezco a Dios por confortar mi alma y guiar mi camino.
- Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Unidad Medica de Alta Especialidad “Victorio de la Fuente Narváez” por contribuir en mi formación de Especialidad y facilitar la realización de esta tesis.
- A mi tutora, la Doctora Elizabeth Pérez Hernández por su constante apoyo y compromiso con la investigación.
- A los Doctores Romeo Tecualt Gómez y Mario Ayala Zavala por su gran cooperación y tiempo invertido en la realización de esta tesis.
- A mis papas y a mi pareja por su amor, paciencia y apoyo incondicional.

Índice:

A.- Resumen.....	7
B.- Marco Teórico.....	9
C.- Objetivos.....	15
D.- Material y Métodos.....	15
E.- Resultados.....	24
F.- Discusión.....	35
G.- Referencias.....	38
H.- Anexos.....	41

1. RESUMEN

Introducción: El tumor de células gigantes (TCG) representa entre el 5% y el 8.6% de los tumores óseos primarios y el 22.7% de los tumores óseos benignos, considerada como una neoplasia localmente agresiva. El primer reporte de TCG asociado a embarazo fue realizado en 1950, sugiriendo la influencia hormonal sobre el crecimiento tumoral, basado en la presencia de receptores tumorales estrogénicos y de progesterona.

Objetivo: Recopilar y describir las características clínico-patológicas de los TCGs de hueso asociados a embarazo en 28 años de experiencia del Hospital de Ortopedia Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Distrito Federal.

Material y Métodos: Se realizó una descripción de una serie de 14 casos de TCG de hueso asociados a embarazo obtenidos de los archivos de los Departamentos de Anatomía Patológica y del Servicio de Cirugía de Tumores del Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Distrito Federal tratados durante Octubre de 1981 a Febrero de 2010.

Resultados: Se recolectaron 14 casos de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de TCG asociado a embarazo, con un promedio de edad de 23 años. Siete cursaban su tercer trimestre del embarazo (50%) y 4 el primer trimestre (28.5%). Se manifestaron clínicamente con inflamación local, masa palpable y limitación articular adyacente (64.2%). Ninguna paciente cursó con fractura patológica. Dos casos presentaron elevación de DHL y fosfatasa alcalina.

Radiográficamente mostraron lesiones excéntricas, expansivas, de bordes no esclerosos, con patrón osteolítico geográfico, con trabeculaciones internas

ocasionales. El 100% de los TCGs se clasificaron como estadio III de Enneking, grado I (50%), grado II (42.8%) y grado III de Jaffe (7.1%).

Respecto al tratamiento, en 5 pacientes se realizó legrado óseo con aporte de cemento ó injerto (35.7%), en 3 casos se practicó resección amplia (21.4%), en 4 casos se efectuó resección marginal (28.5%) y en uno se requirió amputación (7.1%).

Conclusiones:

Este trabajo reporta una casuística de 14 casos de pacientes con TCG y embarazo en 28 años de experiencia del Hospital de Ortopedia, que bien pueden ser sumados a la literatura mundial, y sienta las bases para realizar estudios clínicos y moleculares que puedan esclarecer la correlación del TCG de presentación convencional no relacionado con embarazo con el TCG de presentación durante la gestación respecto al pronóstico.

2. MARCO TEORICO

El tumor de células gigantes (TCG) representa aproximadamente entre el 5% y el 8.6% de los tumores óseos primarios y el 22.7% de los tumores óseos benignos, considerado como la sexta neoplasia ósea primaria en frecuencia.

El TCG aparece casi exclusivamente tras la madurez esquelética, y la edad de presentación más frecuente se sitúa entre los 20 y 40 años, con predominio en el sexo femenino (2:1). El 60% de los casos se originan en los huesos largos y en orden de frecuencia en fémur distal, tibia proximal, radio distal, húmero proximal y sacro.

Los síntomas referidos habitualmente son el dolor de intensidad creciente, aparición de una masa palpable, inflamación local, se puede asociar limitación articular adyacente, y/o fracturas patológicas.

Los hallazgos radiográficos característicos del TCG son los de una lesión destructiva, con patrón osteolítico geográfico, radiolúcida, expansiva y localizada excéntricamente, de bordes bien definidos no esclerosos. Ocasionalmente presenta trabeculación interna o pseudotrabeculación, que representa el crecimiento no uniforme del tumor, en algunos estudios se ha referido que el número de trabeculaciones es inversamente proporcional al grado de malignidad y generalmente no presentan reacción perióstica.

Los estudios tomográficos permiten delimitar la extensión del tumor y las áreas de destrucción cortical y los estudios de RMN muestran al TCG con intensidad de señal baja o intermedia, permitiendo demostrar la ruptura del hueso subcondral y la extensión del tumor a la articulación adyacente.

El TCG es una neoplasia localmente agresiva, caracterizada por un tejido muy vascularizado, con una doble población de células: estromales mononucleares, de las cuales un grupo expresa marcadores macrófagos-monocíticos, y carecen de receptores para hormonas esqueléticas. Las células mononucleares, considerada como el elemento neoplásico, se asemeja fenotípicamente a las células del tejido estromal conectivo, no expresan antígenos de macrófagos y producen colágena tipo I y III, además poseen receptores para la hormona paratiroidea.

La otra población de células consiste en numerosas células gigantes multinucleadas, que carecen de antígenos macrófago-monocito de superficie y poseen receptores para la calcitonina, un marcador fenotípico de los osteoclastos; estas células se ubican uniformemente por todo el tumor, y muestran una marcada actividad de fosfatasa ácida. La matriz del tumor contiene cantidades variables de colágeno, rico en neoformación vascular tipo capilar, con paredes formadas por una única capa de células endoteliales. En ocasiones se puede observar la presencia de células espumosas cargadas de lípidos en la vecindad de focos necróticos, lo cual se ha sugerido como regresión espontánea.

El TCG se clasifica de acuerdo a Jaffe y cols. en tres grados en función del número, tamaño de las células gigantes, y el grado de pleomorfismo de las células mononucleares.

En esta clasificación, el TCG grado I se caracteriza por presentar una densa capa de células gigantes con 100 o más núcleos, cubriendo gran parte del tejido tumoral. El grado II presenta una disminución considerable en el número y tamaño de células gigantes y las células mononucleares presentan cierto grado de pleomorfismo. El grado III se caracteriza por reducción del número de células

gigantes y hay un aumento de las células mononucleares pleomórficas; otras características incluidas en la gradación son la velocidad de mitosis, invasión vascular, infiltración de partes blandas y presencia de zona peritumoral con tejido reactivo.

La transformación maligna del TCG es muy rara, y el diagnóstico requiere de la evidencia de cambios sarcomatosos en la lesión, como pleomorfismo, atipia y elevada actividad mitótica. Se ha sugerido la transformación maligna del TCG en pacientes sujetos a tratamientos con altas dosis de radioterapia; y se han asociado las recurrencias y las metástasis pulmonares como características de malignidad. La recurrencia se ha asociado con radioterapia adyuvante en TCG, por lo que en la actualidad la excisión quirúrgica es el tratamiento ideal, y se ha limitado el empleo de radioterapia únicamente en tumores resecables en forma incompleta y con recurrencia.

El tratamiento es importante para disminuir el índice de recurrencia, en estudios realizados por Campanacci y cols., se observó un 27% de recidivas en procedimientos intralesionales, como legrados y rellenos con injerto óseo, 8% en procedimientos marginales, y 0% de recidiva en procedimientos radicales amplios, en bloque.

Como antecedentes al presente trabajo referimos el primer reporte de TCG asociado a embarazo en 1950, en el cual, se sugirió la influencia hormonal sobre el crecimiento tumoral basados en la presencia de receptores tumorales estrogénicos y de progesterona.

Durante el embarazo, los síntomas del TCG se han descritos como imprecisos debido a que el dolor, incomodidad y edema manifestados se han asociado con

malestares propios de la gestación, los cuales se van intensificando con el tiempo hasta que se hacen evidentes complicaciones como déficits neurológicos correlacionados con los niveles afectados. Ocasionalmente las pacientes se percatan del crecimiento gradual de una tumoración, lo cual depende de la ubicación de la misma.

En investigaciones realizadas en la Clínica Mayo, (Oursler y cols.) lograron aislar y analizar células multinucleadas de los TCGs, demostrando la expresión de RNA mensajero para receptores estrogénicos, así como la expresión de una proteína de 66 kDa, reconocida por un anticuerpo monoclonal específico de los receptores humanos de estrógeno.

En cultivos de células multinucleadas de fragmentos óseos tratados con estradiol, se mostró la disminución de la resorción ósea, en respuesta a las dosis administradas, y además disminuyeron los niveles de catepsina b y catepsina d. Estos datos refuerzan la teoría de que las células multinucleadas son blanco de estrogénos, y que la terapia estrogénica puede inhibir la resorción ósea.

Otros estudios (Malawer y cols.) realizados con muestras de TCGs, en los que se realizaron pruebas histoquímicas, sugirieron la presencia de sitios citoplásmicos de unión para estrógeno y progesterona en las células estromales.

Los ensayos clínicos realizados con la finalidad de comprobar la especificidad de los receptores estrogénicos y de progesterona en el citosol de las muestras de TCGs encontraron una baja afinidad específica de los anticuerpos monoclonales marcados (Komiya y cols.), por lo que disminuyó la credibilidad de esta teoría. Otros estudios han señalado la expresión de antígenos oncofetales, como el antígeno carcinoembrionario, alfa feto proteína, antígeno placentario, antígeno

teratoma F9, y la fosfatasa alcalina placentaria como posibles responsables del crecimiento tumoral, lo cual aún no ha sido demostrado.

En 2002, en un estudio realizado en nuestro país, se utilizaron 88 muestras de TCGs obtenidas del Departamento de Patología de esta Unidad, y mediante análisis de inmunoperoxidasa, se observó que el 51% de los mismos expresaban receptores estrogénicos. Asimismo, se realizaron curvas de crecimiento en cultivos expuestos a β - estradiol y se observó un crecimiento significativo de las células del TCG (Olivera 2002).

3. JUSTIFICACIÓN

Siendo el Hospital de Ortopedia una Unidad Médica de concentración para el manejo de tumores del sistema musculoesquelético, el TCG óseo es un diagnóstico de relativa frecuencia; si aunamos el antecedente de la presencia de receptores estrogénicos y progesteronales en muestras de TCGs extirpados quirúrgicamente en esta Unidad, resulta particularmente interesante determinar retrospectivamente el número de casos de TCGs que se han presentado en asociación con embarazo y describir el curso clínico de cada uno de ellos. Asimismo, las expectativas del presente trabajo podrían ser, una vez identificado el número de casos relacionados con embarazo, el desarrollo de estudios de investigación biomédica y básicos que permitan establecer si estos casos particularmente expresan biomarcadores diferenciales con TCGs de presentación convencional no relacionados con embarazo y que podrían participar como factores pronóstico.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a estudios previos (tesis de especialidad en Ortopedia y Traumatología) se refiere una frecuencia anual aproximada de 4.2% casos de TCG. El comportamiento clínico es variable, y se describen complicaciones como recurrencias locales en un 10 a 54% (Boutou, Turcotte) y metástasis pulmonares en un 2 a 6% (Bertoni, Kay) en la literatura. Es bien sabido, que el grado histológico no correlaciona con el pronóstico, por lo que en diferentes estudios se ha realizado una búsqueda de los posibles marcadores citoquímicos y moleculares que correlacionen con el comportamiento agresivo de los mismos. Sin embargo, los escasos estudios que relacionan esta patología neoplásica con el embarazo, refieren casos aislados o con número limitado de ellos que no son representativos del fenómeno como tal. El propósito del presente trabajo fue determinar y describir el número de casos de TCGs asociados a embarazo en 28 años de experiencia de la Unidad, reportarlos y sumarlos a los casos reportados en la literatura.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los tumores de células gigantes de hueso asociados a embarazo, tratados en 28 años de experiencia del Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Distrito Federal?

6. OBJETIVO

Recopilar y describir las características clínico-patológicas de los tumores de células gigantes de hueso asociados a embarazo tratados en 28 años de experiencia del Hospital de Ortopedia Dr. Victorio de la Fuente Narvaéz, Distrito Federal.

7. HIPOTESIS

Por el tipo de estudio no requiere.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO: Descriptivo: serie de casos, retrospectivo.

8.2 SITIO DEL ESTUDIO:

Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.

8.3 PERIODO COMPRENDIDO: Octubre de 1981 a Febrero de 2010.

8.4 METODOLOGIA

Se realizó una revisión retrospectiva de las estadísticas de tumores de células gigantes de hueso (fuente secundaria) de los archivos de los Departamentos de Anatomía Patológica y el Servicio de Cirugía de Tumores, con la finalidad de identificar el número de casos de TCGs asociados a embarazo en 28 años de experiencia de la Unidad, así como el número de folio asignado para control de patología correspondiente.

Una vez identificados los casos de TCGs con diagnóstico clínico e histopatológico, se realizó la descripción de cada uno de ellos de acuerdo a las siguientes variables de estudio:

8.5 DESCRIPCION DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo de vida de la persona al momento de aparición del TCG	Cuantitativa discreta	Edad de los sujetos de estudios en años
Localización anatómica	Lugar del cuerpo humano en que se encuentra algo	Lugar del cuerpo humano en donde se encuentra el TCG	Cualitativa nominal	a) Huesos Largos: Fémur, tibia, radio, húmero b) Huesos Cortos: Huesos de la mano, huesos del pie c) Huesos Planos: Escápula d) Otros: Vértebras, costillas, pelvis
Características radiográficas	Cualidades radiográficas, que sirve para distinguir a algo de sus semejantes.	Cualidades radiográficas, que sirve para distinguir al TCG de otros tumores.	Cualitativa Nominal	Características radiográficas presentes: - Patrón osteolítico geográfico - Lesión radiolúcida expansiva - Localización excéntrica - Bordes bien definidos no esclerosos - Trabeculación interna
Topografía	Conjunto de particularidades que presenta un terreno en su configuración superficial.	Conjunto de particularidades en el sitio de localización del TCG	Cualitativa nominal	Características locales presentes: - Masa palpable - Inflamación local - Limitación articular adyacente - Déficit neurológico
Grado histológico	Sistema de graduación de la morfología histológica de los	Sistema de graduación histológica en función del	Cualitativa ordinal	Grado I: se caracteriza por presentar una densa capa de enormes células gigantes con 100 o más núcleos cubriendo gran parte de

	tumores y su correlación con el grado de malignidad.	número, tamaño de las células gigantes, grado de pleomorfismo de las células mononucleares y su correlación con el grado de malignidad		tejido tumoral. Grado II: presenta una disminución considerable en el número y tamaño de células gigantes y las células mononucleares presentan cierto grado de pleomorfismo. Grado III: se caracteriza por reducción del número de células gigantes y hay un aumento de las células mononucleares pleomórficas, mitosis, invasión vascular, infiltración de partes blandas, presencia de zona peritumoral con tejido reactivo.
Recurrencia	Proceso que vuelve a ocurrir o aparecer después de un intervalo	Reaparición del TCG de hueso posterior al tratamiento médico	Cualitativa dicotómica	Recurrencia o no del TCG, número de recurrencias, intervalos entre cada una, tiempo de presentación a partir del diagnóstico primario
Metástasis	Reproducción de un padecimiento en órganos distintos de aquel en que se presentó en principio	Diseminación a distancia del TCG a partir del sitio primario	Cualitativa ordinal	Estadio I: Benigno, TCG latente Estadio II: Benigno, TCG activo Estadio III: TCG agresivo
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde el inicio del embarazo	Tiempo transcurrido desde el inicio del embarazo al momento del diagnóstico de TCG	Cuantitativa Continua	Según fecha de última menstruación, tiempo transcurrido de embarazo en semanas.
Tipo de tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad	Medios quirúrgicos y terapia adyuvante empleada para el alivio del TCG	Cualitativa nominal	a) Tratamiento quirúrgico: Legrado óseo con o sin aporte de injerto, resección marginal, resección amplia, amputación, desarticulación. a) Tratamiento adyuvante: Quimioterapia, radioterapia, otras alternativas
Tamaño del tumor	Magnitud física que expresa la extensión de un tumor en tres dimensiones: largo, ancho y profundidad.	Extensión del TCG en el hueso afectado y tejidos blandos adyacentes	Cuantitativa continua	Se utilizará el sistema métrico decimal para valorar la extensión tumoral

Estadificación (Enneking)	Clasificar la extensión y gravedad de una enfermedad tumoral maligna	Clasificación de la extensión y gravedad del TCG	Cualitativa ordinal	Estadificación de Tumores Benignos Etapa 1 Inactivo: G0 - T0 - M0 Etapa 2 Activo: G0 - T0 - M0 Etapa 3 Agresivo: G0 - T1/T2 - M0/M1
Presencia de fractura patológica	Solución de continuidad en el tejido óseo previamente dañado	Solución de continuidad ósea en tejido afectado por el TCG	Cualitativa dicotómica	Asociación o no de fractura en el huso afectado por TCG
Concentración de DHL y fosfatasa alcalina sérica	Magnitud que expresa la cantidad de DHL y fosfatasa alcalina por unidad de volumen del suero	Cantidad en unidades de DHL y fosfatasa alcalina por litro de suero	Cuantitativa discreta	Laboratorial (según técnicas estandarizadas) Valor normal: DHL: 210 a 420U/L Fosfatasa alcalina: 98 a 279 U/L

La información clínica y radiográfica de cada uno de los casos fue obtenida de las bases de datos, expedientes clínicos y radiográficos correspondientes con los que se cuenta en el Archivo Clínico y el Servicio de Cirugía de Tumores Óseos de la Unidad.

Las características histopatológicas de cada uno, se revisaron en el material archivado en el Departamento de Anatomía Patológica, de acuerdo a la clasificación de Jaffe y cols. (anexo 1).

Las características de las metástasis, en los pacientes que se presentaron, se revisaron de acuerdo a la clasificación clínico-radiológica de Bertoni y cols. (anexo 3).

8.6 CRITERIOS DE SELECCION

Casos clínico-patológicos con diagnóstico de tumor de células gigantes de hueso asociados a embarazo.

9. MÉTODOS

9.1 Técnica de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

9.2 Tamaño de la muestra: Total de casos de TCGs en asociación con embarazo.

10. ASPECTOS ETICOS

Al no ser un estudio de intervención no requiere consentimiento informado ni incurre en cuestionamientos de tipo ético.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO

11.1 Recursos Humanos

Investigador Responsable: Dra. Elizabeth Pérez Hernández

Investigadores Asociados:

UMAE DVFN-DF Dr. Alfonso Martín Méndez Criales

UMAE DVFN-DF Dr. Romeo Tecualt Gómez

12. FACTIBILIDAD

Para la realización del presente estudio, se requirió del equipo y material humano que a continuación se menciona:

1) Base de datos y archivo de imágenes del servicio de Tumores Óseos, archivo de laminillas histológicas del servicio de Anatomía Patológica.

2) Médicos adscritos al servicio de tumores óseos de la unidad para revisar los archivos imagenológicos.

3) Médicos adscritos al servicio de anatomía patológica de la unidad para revisar las laminillas histológicas de los pacientes.

4) Papelería para los formatos de los pacientes que fueron sometidos al estudio así como de los formatos que se utilizaron para el vaciado de los mismos.

5) Lápices y plumas para el registro de datos

6) Un equipo de cómputo para la recolección de los datos.

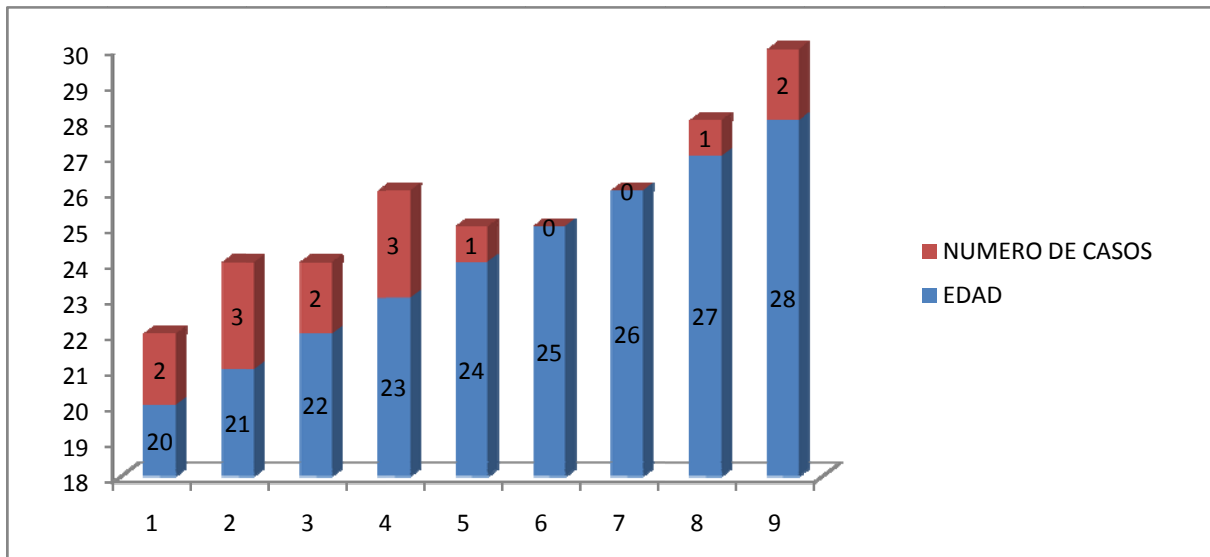
7) Microscopios ópticos para el análisis de las laminillas histológicas.

El presente estudio fue factible contando con la disponibilidad del recurso humano especializado de la unidad, así como de la base de datos, archivo imagenológico, archivo de laminillas histológicas y expedientes clínicos de las pacientes embarazadas diagnosticadas de TCG.

14. RESULTADOS

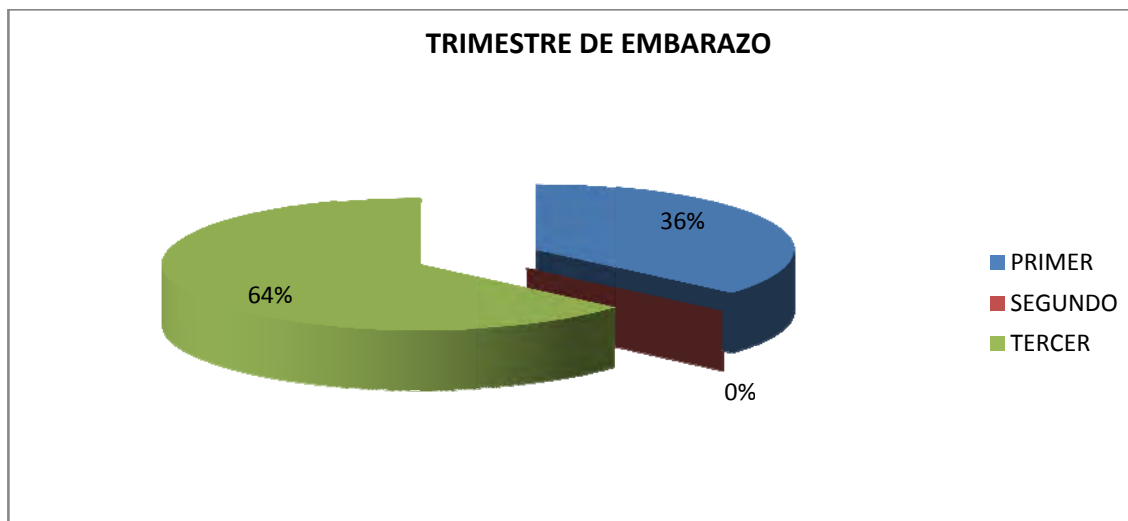
Se recolectaron un total de 14 casos de mujeres con diagnóstico clínico-radiográfico e histopatológico de TCG asociado a embarazo, durante el periodo comprendido de 1981 a 2010, tratados en el Hospital de Ortopedia Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Distrito Federal. El promedio de edad fue de 23 años (rango de 20 a 28) [gráfico 1], de las cuales 7 cursaban con su tercer trimestre de embarazo (50%), 4 en el primer trimestre (28.5%) y en 3 no se encontraba referido en las bases de datos (21%) [gráfico 2]. Los detalles clínico-patológicos de los casos se resumen en la tabla 1.

Gráfico 1. Edad de las pacientes embarazadas con TCG



Fuente propia

Gráfico 2. Edad gestacional de las pacientes embarazadas al momento de la presentación del TCG



Fuente Propia

Los datos relacionados con el tumor incluyeron manifestaciones locales, localización anatómica, patrón radiográfico, estadio, grado histológico, asociación con fractura patológica, presencia o ausencia, número y lapso de aparición de recurrencias, presencia o ausencia de metástasis y tratamiento.

El dato relacionado con el embarazo incluyó el trimestre de la gestación o bien la edad gestacional en semanas.

Se incluyeron además parámetros de laboratorio como DHL y fosfatasa alcalina.

Los tumores se localizaron en huesos largos con un predominio del 51% en fémur (gráfico 3). Los datos clínicos de presentación más comunes incluyeron masa palpable, inflamación local y limitación articular en el 64.2% de los casos (figuras 1 y 2). Ninguna paciente cursó con fractura patológica.

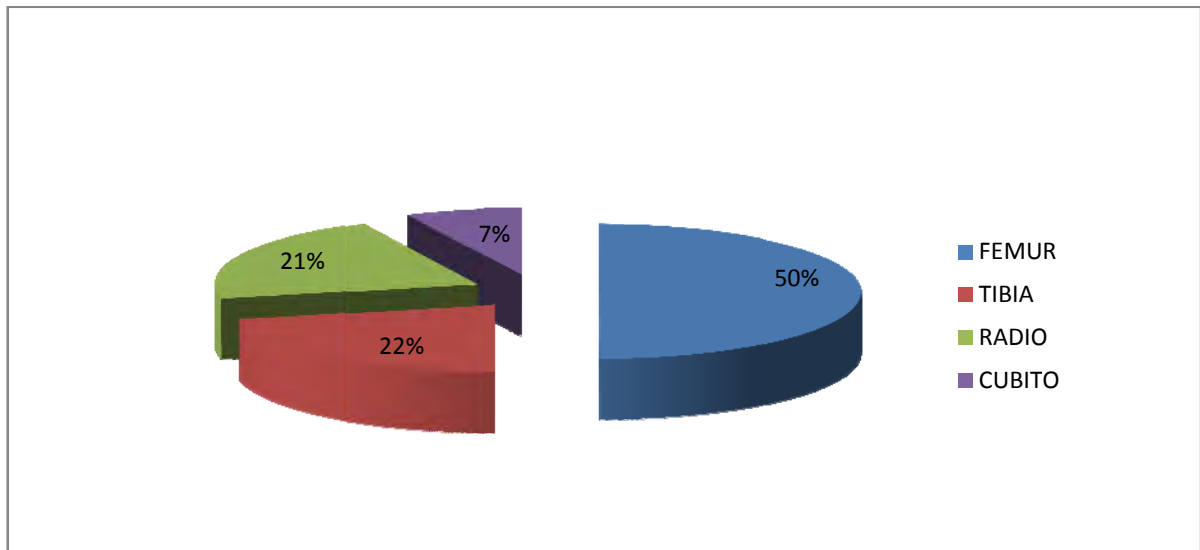


Figura 1. Paciente de 22 años de edad con TCG de radio distal izquierdo (caso 5).



Figura 2. Paciente de 21 años de edad con TCG de radio izquierdo (caso 3).

Gráfico 3. Localización anatómica de los TCGs asociados a embarazo



Fuente propia

Respecto a las cifras de DHL y fosfatasa alcalina, en 2 casos (14.2%) se presentó elevación de DHL con 535 y 870 U/l respectivamente; 7 casos mostraron cifras normales de DHL (50%) y en 5 casos (35.7%) no se encontró referido el valor. La fosfatasa alcalina se presentó elevada en 2 casos (14.2%) con cifras de 297 y 428 U/l, 7 casos dentro de límites normales (50%) y en 5 pacientes (35.7%) no se realizó la determinación. Interesantemente, uno de los casos que presentó recurrencia local y metástasis, se asoció a elevación de DHL y fosfatasa alcalina.

Radiográficamente se presentaron como lesiones excéntricas, expansivas, de bordes no esclerosos, con patrón osteolítico geográfico, con trabeculaciones internas ocasionales. El 100% de los TCGs se clasificaron como estadio III de Enneking (figuras 3 y 4).



Figura 3. TCG de radio (caso 4).



Figura 4. TCG de radio (caso 5)

Tres casos recurrieron (21.4%), 2 de ellos con una recurrencia a los 8 y 36 meses del diagnóstico del tumor primario y un caso con 2 recurrencias que se presentaron a los 18 y 36 meses respectivamente. Tres pacientes presentaron metástasis pulmonares (21.4%), uno de estos casos correspondió a uno de los tumores con antecedente de una recurrencia; los 2 casos restantes no presentaron antecedentes de recidiva local (figura 5).

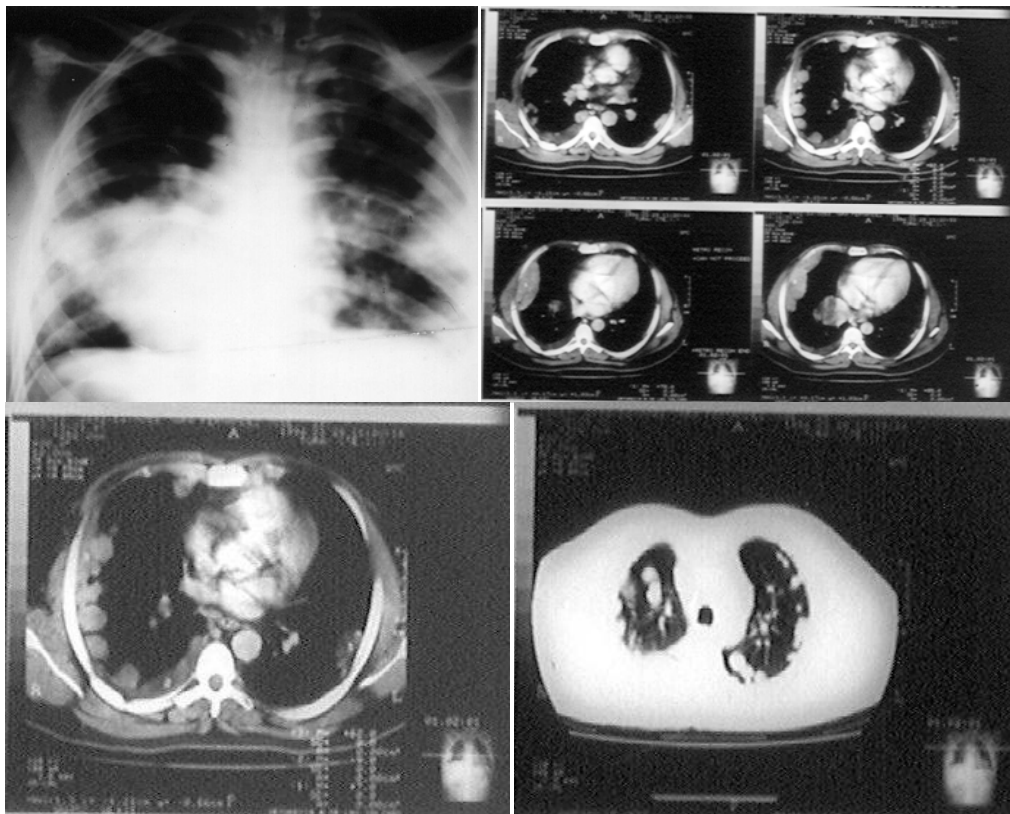


Figura 5 Metástasis pulmonar de TCG (caso 4)

Histológicamente el 50% de los casos correspondieron a un grado I de Jaffe, 6 casos a un grado II (42.8%) y solo un caso correspondió a un grado III (figura 6).

Respecto al tratamiento, en 5 pacientes se realizó legrado óseo con aporte de cemento ó injerto (35.7%), en 3 casos se practicó resección amplia (21.4%), en 4 casos se efectuó resección marginal (28.5%), en uno se requirió amputación (7.1%) y en otro más no se especificó tratamiento en la base de datos (gráfico 4).

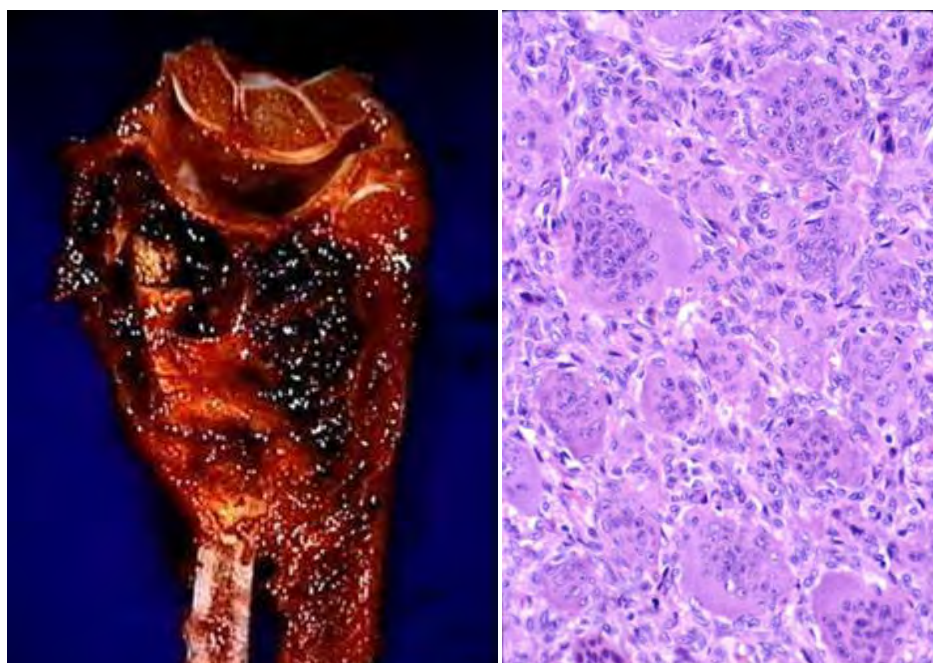
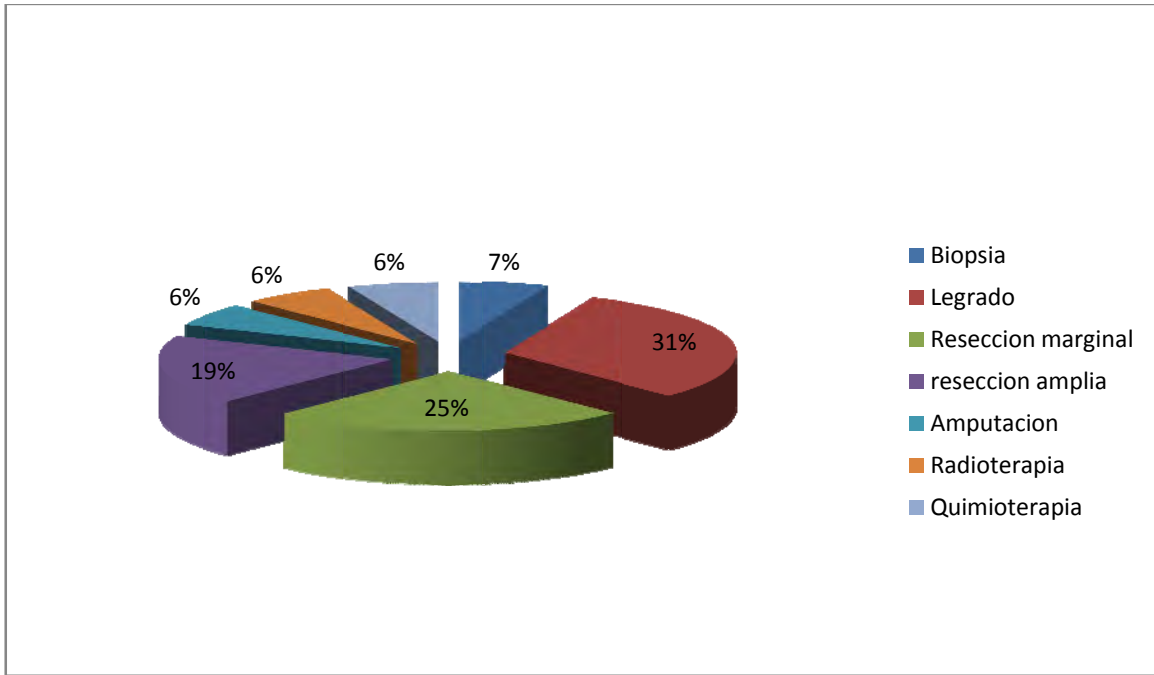


Figura 6. Imagen macroscópica y microfotografía del TCG convencional.

Gráfico 4. Tratamiento de pacientes embarazadas con TCG



Fuente propia

Tabla 1. Detalles clínico-patológicos de los casos de TCG asociados a embarazo.

Caso	Edad	Localización	Patron Radiografico	Topografía	Grado Histológico	Trimestre de Embarazo	Recurrencia	Numero de Recurrencias	Tiempo de recurrencia	Metástasis	Estadio Metástasis	Tratamiento	Estadio Enking	Fractura patológica	DHL	FAL
1	23 años	Femur		masa palpable	I	Terce	No			No		Legrado e injerto	Eta pa 3	No	42 0 UI/L	29 7 UI/L
				inflamación local												
				limitación articular												
2	28 años	Tibia	Radiolucido expansivo	masa palpable	I	Terce	No			Si	Estadio II	Legrado y cemento	Eta pa 3	No	53 5 UI/L	14 7 UI/L
			Excentrico	inflamación local												
			Bordes no esclerosos	limitación articular												
			Trabeculación interna													
3	20 años	Radio	Radiolucido expansivo	masa palpable	II	Terce	No			No		Legrado y cemento	Eta pa 3	No	27 5 UI/L	14 7 UI/L
			Bordes no esclerosos	inflamación local												
			Osteolítico geografico	limitación articular												
4	21 años	Radio	Radiolucido expansivo	masa palpable	II	Prim	Si	1	8 meses	Si	Estadio II	Amputación	Eta pa 3	No	87 0 UI/L	42 8 UI/L
			Osteolítico geografico	inflamación local												
				limitación articular												
5	22 años	Radio	Radiolucido expansivo	masa palpable	I	Prim	Si	2	18 meses	No		Reseccion amplia	Eta pa 3	No	38 1 UI/L	18 5 UI/L
			Osteolítico geografico	inflamación local					3 años			Radioterapia				
			Trabeculación interna	limitación articular												
6	21 años	Femur	Radiolucido expansivo	masa palpable	I	Terce	No			Si	Estadio I	Reseccion amplia	Eta pa 3	No	42 1 UI/L	21 5 UI/L
			Osteolítico geografico	inflamación local								Quimioterapia				
				limitación articular												
7	21 años	Femur	Radiolucido expansivo	masa palpable	II	Terce	No			No		Legrado y cemento	Eta pa 3	No		
			Osteolítico geografico	inflamación local												
				limitación articular												
8	24 años	Femur	Radiolucido expansivo	masa palpable	II	Terce	No			No		Reseccion amplia	Eta pa 3	No	35 3 UI/L	19 7 UI/L
			Osteolítico geografico	inflamación local												
			Trabeculación interna	limitación articular												
9	28 años	Femur	Radiolucido expansivo	masa palpable	Grado III	Prim	Si	1	3 años	No		Legrado	Eta pa 3	No	25 0 UI/L	14 0 UI/L
			Osteolítico geografico	inflamación local												
				limitación articular												
10	27 años	Femur	Radiolucido expansivo	inflamación local	I	Prim	No			No		Reseccion marginal	Eta pa 3	No	27 3 UI/L	12 0 UI/L
			Osteolítico geografico													
			Excentrico													
11	20 años	Tibia			II	Terce	No			No		Biopsia	Eta pa 3	No		
12	23 años	Tibia			II		No			No		Reseccion marginal	Eta pa 3	No		

13	22 años	Femur			I		No			No		Reseccion marginal	Eta pa 3	No		
14	23 años	Cubito			I		No			No		Reseccion marginal	Eta pa 3	No		

15. DISCUSION

Desde el año 1845 que se describió por primera vez el tumor de células gigantes a la fecha, se ha encontrado una asociación muy rara y poco frecuente de esta patología con el embarazo. En nuestros 28 años de experiencia se ha logrado recopilar una casuística de catorce pacientes con TCG las cuales cursaban con embarazo. Sharma J. y col, reportaron un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, nuestra mayor incidencia se presentó en la tercera década de vida.

Los huesos largos son los mayormente afectados (Ross A.y col.), coincidiendo estos resultados con los obtenidos en el presente estudio, con un predominio en fémur en un 51% de los casos.

Cabe destacar que en cuanto a la presentación clínica de la mayoría de los casos presentados en esta serie, coincide con lo descrito en la literatura (Komiya S. y col.), siendo referentes el dolor creciente, la aparición de una masa palpable, inflamación local, y en ocasiones la limitación articular adyacente, sin evidencia de fracturas patológicas en nuestras pacientes.

Las características radiográficas que frecuentemente se presentaron fueron el patrón osteolítico geográfico, la lesión radiolúcida expansiva y la localización excéntrica acorde a lo referido en la literatura mundial.

Las metástasis pulmonares de TCG de hueso son raras, la literatura reporta una frecuencia de alrededor del 3.3% y se refiere una correlación entre los casos que presentan recurrencia y metástasis pulmonar (Cheng 2007). Las recurrencias se describen en un 47.1 a 52% (Masui 1998) en aquellas lesiones con resección

intracompartamental, y de 0 a 7% en resecciones amplias (Ng ES 2002). En nuestro estudio se presentó recurrencia en un 21.4% de los casos, y una de estas pacientes desarrollo además metástasis pulmonares. Interesantemente referimos que uno de estos casos con recurrencia y metástasis mostró también cifras elevadas de DHL y fosfatasa alcalina. De acuerdo a nuestros resultados se presentaron metástasis pulmonares en el 21.4% de las pacientes, sin embargo cabe referir que este valor lo estamos presentando en una población específica y en casuística pequeña.

Bertoni y col., refieren la asociación de TCG en estadio II con la presencia de recurrencias, sin embargo hay que recordar que el grado histológico no correlaciona con el pronóstico.

El tratamiento realizado fue muy variado, donde con mas frecuencia se realizo el legrado en un 32% de los casos, llegando a realizarse tratamientos radicales en formas agresivas de TCG asociados a metastasis y recurrencias, siendo necesario el uso de adyuvantes como son la quimioterapia y radioterapia en dos de los casos.

No se ha demostrado que el embarazo se relacione con la progresión o un mal pronóstico del TCG, sin embargo, cabe mencionar los reportes previos de receptores estrogénicos y progesteronales en este tipo de tumor. Las implicaciones clínicas de esta expresión aun son desconocidas. Al parecer la presentación clínica del TCG en el embarazo podría compararse con la contraparte de estatus no gestacional si reciben un tratamiento local y sistémico apropiado.

Este trabajo ofrece una casuística de 14 casos de pacientes con TCG y embarazo en 28 años de experiencia del Hospital de Ortopedia, que bien pueden ser sumados a la literatura reportada, y sienta las bases para realizar estudios clínicos y moleculares, que puedan esclarecer si la población de pacientes con TCG en embarazo expresa biomarcadores diferenciales con TCGs de presentación convencional no relacionados con embarazo y que podrían participar como factores pronóstico.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Enneking WF; A system of staging musculoskeletal neoplasms; Clin Orthop Relat Res. Mar 1986;(204):9-24
- Campanacci M.; Baldini N.; Boriani S.; Giant – cell tumor of bone; JBJS. 1987;(69):106 – 114
- Oursler M.; Pederson L.; Fitzpatrick L.; Lawrence B.; Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells; Proc. Natl. Acad. Sci. USA; june 1994;(91): 5227-5231
- Komiya S.; Zenmyo M.; Inoue A.; Bone tumors in the pelvis presenting growth during pregnancy; Arch Orthop Trauma Surg;1999;(119):22–29
- Olivera P.; Perez H.; Ortega O.; Tecualt R.;Gomes C.;Moreno L.; y col; Estrogen Receptor Expression in Giant Cell Tumors of the Bone; Human Patology; february 2002;(33):165–169
- Steven R.; Goldring M.; Schiller M.; y col.; Characterization of cells from human Giant cell tumors of bone; Clinical Orthopaedics and Related Research; march 1986;(204):69-75
- Malawer M.; Bray M.; Kass M.; Fluorescent Histochemical Demonstration of Estrogen and Progesterone Binding in Giant Cell Tumors of Bone: Preliminary Observations; Journal of Surgical Oncology; 1984;(25):148-152
- Sharma J.; Charu Chanana E. Rastogi E.; y col.; Successful pregnancy outcome with elective caesarean section following two attempts of surgical excision of large giant cell tumor of the lower limb during pregnancy; Arch. Gynecol Obstet; june 2006;(274):313-315

- Bertoni F., Present D.; Enneking F.; Giant-Cell Tumor of Bone with Pulmonary Metastases; JBJS; 1985;(67):890-900
- Ross A.; Bojescul J.; Kuklo T.; Giant Cell Tumor, a Case Report of Recurrence During Pregnancy; Spine; 2005;(30):332-335
- Eckardt J.; Grogan T.; Giant Cell Tumor of Bone; Clinical Orthopaedics and Related Research; march 1986;(204):45-58
- Goldring S.; Schiler A.; Mankin H.; Dayer M.; Krane S.; Characterization of Cells from Human Giant Cell Tumors of Bone; Clinical Orthopaedics and Related Research; march 1986;(204):59-75.
- Boutou-Bredaki S, Agapios P, Papachristou G (2001). Prognosis of giant cell tumor of bone. Histopathological analysis of 15 cases and review of the literature. Adv Clin Path 5:71-8.
- Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, et al (2002). Giant cell tumor of long bone: A Canadian Sarcoma Group study. Clin Orthop Relat Res 397:248-58.
- Bertoni F, Present D, Sudanese A, et al (1988). Giant cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six case reports and review of the literature. Clin Orthop 237:275-85.
- Kay RM, Eckardt JJ, Seeger LL, et al (1994). Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histological confirmed cases, including one of spontaneous regression. Clin Orthop 302:219-30.
- Cheng JC, Johnston JO (1997), Giant cell tumor of bone. Prognosis and treatment of pulmonary metastases. Clin Orthop Relat Res 338:205-14.

- Masui F, Ushigome S, Fujii K (1998), Giant cell tumor of bone: a clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int* 48: 723-9.
- Ng ES, Saw A, Sengupta S et al (2002). Giant cell tumor of bone with late presentation: review of treatment and outcome. *J. Orthop Surg* 10: 120-8.

15. ANEXOS

15.1 Gradación del TCG (Jaffe y cols.)

15.2 Sistema de clasificación de Enneking

15.3 Estadificación clínico radiológica de metástasis en TCG (Bertoni y cols.)

ANEXO 1

Gradación del TCG (Jaffe y cols.)

Grado I: se caracteriza por presentar una densa capa de enormes células gigantes con 100 o más núcleos cubriendo gran parte de tejido tumoral.

Grado II: presenta una disminución considerable en el número y tamaño de células gigantes y las células mononucleares presentan cierto grado de pleomorfismo.

Grado III: se caracteriza por reducción del número de células gigantes y hay un aumento de las células mononucleares pleomórficas, mitosis, invasión vascular, infiltración de partes blandas, presencia de zona peritumoral con tejido reactivo.

ANEXO 2

Clasificación de Enneking para los tumores músculo-esqueléticos. El sistema de estadificación de Enneking se basa en el grado (G), sitio (T) y Metástasis (M) y utiliza criterios histológicos, radiológicos y clínicos.

Grado

G0 – Lesión benigna

G1 – Lesión maligna de bajo grado

G2 – Lesión maligna de alto grado

Generalmente el grado histológico precede al grado quirúrgico, sin embargo, un grado quirúrgico alto puede ser aplicado si las características radiográficas y el comportamiento clínico de una lesión indican una agresividad incompatible con características histológicas benignas.

Sitio

T0 – Tumor benigno que está confinado dentro de una cápsula verdadera y en el compartimiento anatómico de origen (por ejemplo una lesión intracapsular benigna, intracompartamental)

T1- Tumor benigno agresivo o maligno que aun está confinado a su compartimiento anatómico de origen. (lesión Intracompartamental)

T2 – Lesión que se ha diseminado más allá de su compartimento anatómico de origen (lesión extracompartamental).

Metástasis

M0 – Sin metástasis regionales o a distancia

M1 – Con metástasis regionales o a distancia

Estadificación de los tumores benignos

El sistema divide a los tumores en inactivos, activos y agresivos. Los tumores latentes o inactivos son asintomáticos y usualmente se descubren como hallazgo radiológico. Estos últimos alcanzan un periodo de no crecimiento luego de un crecimiento usualmente lento.

Los tumores activos son moderadamente sintomáticos y pueden descubrirse ante fracturas patológicas por disfunción mecánica ósea secundaria a la tumoración.

Los tumores activos usualmente crecen a un ritmo constante. Las lesiones benignas agresivas crecen rápidamente y usualmente son sintomáticas y se provoca dolor a la palpación. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Sistema de Enneking para la estadificación de los tumores músculo-esqueléticos

Benignos.

Etapa	Descripción	Grado	Sitio	Metástasis
1	Inactivo	G0	T0	M0
2	Activo	G0	T0	M0
3	Agresivo	G0	T1 o T2	M0 o M1

ANEXO 3

Estadificación clínico radiológica de metástasis en TCG (Bertoni y cols.)

Estadio 1: TCG benigno latente. Estas lesiones se caracterizan por patrón de crecimiento estático, sin características locales de agresividad.

Estadio 2: TCG benigno activo. Estas lesiones con frecuencia son sintomáticas, radiografías simples, escaneo óseo, angiografías, y TAC, demuestran lesiones radiolúcidas, expansibles, que con frecuencia alteran el contorno del hueso.

Estadio 3: TCG agresivo. Sintomáticos, lesiones de crecimiento rápido que se asocian frecuentemente con fracturas patológicas. La angiografía muestra hipervascularidad, TAC muestra lesiones líticas que destruyen el hueso cortical. En histología demuestra un tumor infiltrante a la capsula peritumoral, y la extensión a tejido blando.