



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**INCIDENCIA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN PACIENTES CON
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

REGISTRO: 586.2018

CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”

I. S. S. S. T. E.

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JORGE ARTURO MICETE LEÓN

ASESOR DE TESIS:

DRA. ALMA EDITH BENITO RESÉNDIZ

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



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.

**INCIDENCIA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN PACIENTES CON TUMORES DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

REGISTRO: 586.2018

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería
Profesor titular de Posgrado de Pediatría
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Alma Edith Benito Reséndiz
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Jorge Arturo Micete León
Médico Residente de Pediatría
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	7
4. Planteamiento del Problema.....	8
5. Justificación.....	8
6. Hipótesis.....	8
7. Objetivos.....	9
8. Metodología de la investigación.....	10
9. Resultados.....	12
10. Discusión.....	17
11. Conclusiones.....	18
12. Referencias Bibliográficas.....	19

Resumen

Introducción: Los Tumores del Sistema Nervioso Central ocupan el segundo lugar por frecuencia dentro de todas las neoplasias infantiles. Hasta el 10% de los tumores de SNC se asocian a alguna alteración genética, lo que incrementa el riesgo de desarrollar dicha neoplasia. Tales susceptibilidades genéticas deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar la presencia de un síndrome de predisposición tumoral. Razón por la cual el tema se abordó y estructuró para examinar y sentar un precedente en la aparición de los tumores cerebrales infantiles más comunes, específicamente los síndromes genéticos de los cuales existen ciertos factores y características clínicas las cuales son de mayor relevancia para realizar un diagnóstico temprano o conocer si hay alguna causa de base u origen, por lo cual se realiza esta investigación tomando como referencia la población en oncología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivo: Conocer la Incidencia de Síndromes Genéticos en pacientes con Tumores del Sistema Nervioso Central en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Asociar hallazgos de síndromes genéticos con el tipo de tumor de sistema nervioso central que se presentó. Asociar síndromes genéticos con la evolución de la enfermedad.

Metodología: Se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central (TSNC) de cualquier histología y se buscó intencionadamente el diagnóstico clínico de algún síndrome genético corroborado por la valoración del servicio de genética médica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE durante los años 2000-2017. Se buscó la asociación del síndrome genético con el tipo de tumor del sistema nervioso central, el comportamiento de la enfermedad y su desenlace.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 191 pacientes, de los cuales 70 pacientes se encontraron en el grupo de edad de 6 a 10 años, mientras que 57 pacientes fueron menores de 5 años de edad y 56 pacientes tuvieron entre 11 y 15 años de edad. El tipo de tumor más frecuente fue astrocitoma (de alto y bajo grado) con 89 pacientes de la muestra estudiada; 39 pacientes correspondieron a meduloblastoma, 19 pacientes fueron diagnosticados con tumor Neuroectodérmico Primitivo y 18 pacientes con Ependimoma, entre otros diagnósticos.

Conclusión: Se encontró que un 4.2% de los pacientes con tumores cerebrales pediátricos tratados en un periodo de 17 años, cursaron con algún síndrome genético. Esta incidencia de síndromes genéticos es similar a lo reportado en la literatura internacional, en donde se reporta que menos de 10% de los pacientes con tumores cerebrales se encuentran asociados a algún síndrome genético. Los dos síndromes genéticos más frecuentemente encontrados en este estudio fueron complejo de esclerosis tuberosa y neurofibromatosis tipo I.

Introducción

Menos del 10% de los niños con tumores cerebrales tiene un síndrome genético que incremente el riesgo de desarrollar un tumor cerebral. Aunque son raros, estos síndromes le confieren un mayor riesgo de desarrollar otros tumores fuera del sistema nervioso central. Por ejemplo, el síndrome de Turcot es un trastorno autosómico dominante en el que el paciente desarrolla Poliposis adenomatosa múltiple y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores de SNC y cáncer colorrectal. Tales susceptibilidades genéticas deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar la presencia de un síndrome de predisposición tumoral.

Hay aumento en las estrategias de manejo de síndromes en general y es probable que conduzca en los enfoques futuros para los síndromes de predisposición tumoral. Los cambios genéticos y epigenéticos juegan un papel muy importante en la etiología del cáncer. El cáncer generalmente es un trastorno poco común en niños, si se produce cáncer en más niños, esto sugiere que hay una susceptibilidad de desarrollarse. En consecuencia, el cáncer en los niños será con frecuencia un cambio genético (mutación) y, por tanto, heredado.

Las mutaciones en el mismo gen pueden ocurrir tanto en tumores heredados (mutaciones de la línea germinal) como en tumores esporádicos (mutaciones somáticas). Ejemplos bien conocidos de esto son el Síndrome de Gorlin (GS), o el desarrollo de meningiomas esporádicos. Los genes y sus proteínas correspondientes tienen un control prenatal y posnatal en su regulación del nacimiento. Algunos otros factores que podemos encontrar para el desarrollo de tumores de SNC son: defectos del cierre del tubo neural, incluye el disrafismo espinal oculto; se sabe que se tiene una mayor aparición de lipoma y teratoma intracraneal e intraespinal. También alteraciones en algunas vías de señalización tales como la vía SHH-PTCH-GLI que está involucrada en la holoprosencefalia, en el síndrome de Smith-Lemli-Optiz, desarrollo de meduloblastoma y Glioblastoma multiforme.

Neurofibromatosis Tipo 1

La primera sospecha clínica de NF1 o Enfermedad de Von-Recklinghausen, se debe realizar cuando un bebé o niño se notan múltiples manchas de café con leche. Las efélides axilares o inguinales aparecen durante los primeros 5 años de edad. El hamartoma del iris (nódulos de Lisch) generalmente aparece inmediatamente después del nacimiento y se encuentran solo si se buscan específicamente en el examen oftalmológico. Los neurofibromas cutáneos se observan en la mayoría de los pacientes que comienzan en la pubertad. Las mutaciones de NF1 son altamente penetrantes, pero la expresión es extremadamente variable.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con NF1 desarrollan un tumor en el SNC. Particularmente, el astrocitoma del nervio óptico es común, que solo requiere tratamiento si se desarrollan síntomas o se

produce una progresión. Otros gliomas que se observan en NF1 son astrocitomas pilocíticos (localización preferencial del puente y el cerebelo) y raramente glioblastoma. Aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan tumores malignos en la vaina del nervio periférico, además otros tumores asociados al sistema nervioso y anomalías óseas y vasculares se producen con mayor frecuencia en pacientes con NF1.

Presentan una variabilidad clínica extrema incluso dentro de las familias, la correlación genotipo-fenotipo es compleja en NF1. Un genotipo más severo ocurre en pacientes con NF1 que tienen una delección completa (5-10% de los pacientes). Se han descrito otras correlaciones genotipo-fenotipo para la Neurofibromatosis espinal, los gliomas de la vía óptica y el Síndrome de Watson. La esperanza de vida de las personas con un NF1 es aproximadamente 8 años menor en comparación con la población en general. Un fenotipo del síndrome de NF1-Noonan ocurre aproximadamente 12% de las personas con NF1. Las personas afectadas tienen un genotipo que combina el NF1 y el síndrome de Noonan, incluido el hipertelorismo ocular, las lesiones palmerales inclinadas hacia abajo, las orejas hundidas, el cuello palmeado y la estenosis pulmonar.

Neurofibromatosis Tipo 2

El sello distintivo de NF2 es el schwannoma vestibular bilateral, que generalmente se presenta con discapacidades auditivas, tinnitus y disfunción del equilibrio en los pacientes dentro de las primeras tres décadas de la vida. La NF2 generalmente se considera una enfermedad de inicio en adultos, sin embargo en las características de la piel infantil (schwannomas y manchas de color café con leche) y los hallazgos oculares (cataratas, estrabismo y ambliopía) pueden ser evidentes, pero a menudo no se reconocen.

La mayoría de los pacientes (50-75%) desarrollan meningioma, a menudo múltiples. Cualquier meningioma infantil debe considerarse como un posible signo temprano de NF2 además de que pueden desarrollar tumores extramedulares (schwannoma y meningioma menos frecuente) e intramedulares (ependimoma, astrocitoma difuso). Además, cuando la NF2 se presenta en niños, el fenotipo suele ser más grave debido a los síntomas del propio Meningioma. (6)

Complejo de Esclerosis Tuberosa

Los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa desarrollan Hamartomas Múltiples, principalmente en el cerebro con un 70%, corazón en un 30% y ojos con un 50%, además de Hamartomas renales en un 60%. Al nacer, las máculas hipomelanóticas, a veces solo visibles con una lámpara de Wood, pueden estar presentes antes de los 15 años, la mayoría de los niños con CET tienen manifestaciones. Con frecuencia se observa epilepsia en un 80%, discapacidad intelectual 40% y problemas de conducta debidos a los tubérculos corticales, nódulos hamartomatosos subependimarios y calcificaciones intracraneales. (6)

En un 10% a 15% de las personas con CET, generalmente en las primeras dos décadas de vida, se puede detectar Astrocitoma Subependimarios de células gigantes (SEGA). SEGA es un tumor de crecimiento lento,

que típicamente aparece unilateral o bilateral en la pared de los ventrículos laterales, y prácticamente patognomónico de CET. (6)

Síndrome de predisposición a tumores rabdoideos

Se caracteriza por un mayor riesgo a desarrollar tumores rabdoideos malignos (MRT). Los MRT pueden estar localizados en el riñón, intraabdominales o en el SNC. Los MRT localizados en el SNC se denominan Tumores Rabdoideos/Teratoides Atípicos (AT/RT), que son altamente malignos y tienen una supervivencia limitada, a pesar del tratamiento multimodal agresivo: cirugía, radiación y quimioterapia.

La penetrancia es muy variable, en niños con un AT/RT en el que no se encuentra la mutación SMARCB1, se pueden considerar las mutaciones de la línea germinal en SMARCA 4. Las Mutaciones en la línea germinal SMARCB1 también se encuentran en 40 a 50% de las familias con Schwannomatosis (anteriormente conocida como NF2). La distinción principal con NF2 es que Schwannoma en AT/RT generalmente no están localizados en el nervio vestibular.

Síndrome de Li-Fraumeni

Se caracteriza por tumores primarios múltiples en niños y jóvenes adultos. Los tumores predominantes son los tumores cerebrales, osteosarcoma, tumor de mama y tumores adrenocorticales. (6) Los tumores malignos se desarrollan en edades menores de 30 años. Las personas con LFS tienen un mayor riesgo de desarrollar, varios tipos de tumores cerebrales (astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas). La media de edad de inicio de los tumores cerebrales es de 16 años, lo que sugiere que más de la mitad de los tumores cerebrales asociados con LFS ocurren en niños menores de 18 años. Se ha informado que el riesgo de tumores cerebrales aumenta si la mutación TP53 se encuentra en el bucle de unión al ADN que entra en contacto con el surco menor del ADN. (6) Esta condición genética infrecuente se hereda con un patrón autosómico dominante y presenta una 'penetrancia' de 70 % en los hombres y de casi 100 % en las mujeres. El 70 % de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Li-Fraumeni tiene una mutación germinal en el gen TP53 y quienes cumplen con los criterios de Chompret tienen 20 % de probabilidades de presentar una mutación identificable en dicho gen. En los familiares afectados de LFS, el riesgo de desarrollar una segunda o tercera neoplasia maligna se estimó en 15%-4% respectivamente, para 30 sobrevivientes de cáncer infantil, estos riesgos fueron considerablemente más altos (57-38%) varias correlaciones genotipo-fenotipo han sido reportadas. Debido al alto grado de desarrollar múltiples tumores malignos, la supervivencia global es limitada. Los estudios preliminares han mostrado aspectos positivos del diagnóstico temprano y la vigilancia en pacientes con LFS para la supervivencia general, la exposición a la radiación diagnóstica y terapéutica debe reducirse al mínimo para evitar riesgo de neoplasias malignas inducidas por la radiación.

Síndrome de Gorlin

Las personas con GS (Síndrome de carcinoma basocelular nevoide) tienen anomalías congénitas como costillas fusionadas o vértebra en forma de cuña (>50%), a menudo presentan microcefalia (>50%), a veces labio y/o paladar hendido en un (5%) y la polidactilia (5%). Los queratoquistes de mandíbula se desarrollan alrededor de la adolescencia; también se ha detectado el desarrollo de ameloblastoma en casos esporádicos. En general, el carcinoma de células basales de la piel se observa a partir de la adolescencia o de la adultez temprana, a menos que exista una exposición previa a la radioterapia. En los pacientes se observan hoyuelos palmares y plantares. Aproximadamente el 5% de los pacientes con GS presentan durante sus primeros años de vida un meduloblastoma. Estos meduloblastomas tienen una histología desmoplásica con un patrón de expresión que indica la activación de la vía de señalización y tienen un pronóstico más favorable en comparación con sus contrapartes esporádicas. También se informa que los Meningiomas, ocurren con mayor frecuencia en pacientes con GS, además, se han reportado casos incidentales de Astrocitomas, Oligodendroglioma y Craneofaringioma. La penetración es probablemente del 100% y la expresión también es muy variable dentro de una misma familia.

Enfermedad de Von Hippel Lindau

Es caracterizada por hemangioblastomas del SNC y en la retina, feocromocitomas, quistes renales y carcinoma de células claras y otros quistes viscerales. Aunque los hemangioblastomas generalmente ocurren en los adultos jóvenes, la aparición de un hemangioblastoma en un niño o adolescente debe apuntar a VHL ya que es probable que se desarrollen hemangioblastomas múltiples, que se localizan en el tronco encefálico, la médula espinal y las raíces nerviosas, en comparación con los hemangioblastomas esporádicos que generalmente se localizan en el cerebelo. Los hemangioblastomas se acompañan con frecuencia de quistes que pueden causar síntomas debido a su rápido crecimiento. La esperanza de vida media es significativamente inferior en pacientes con VHL, aproximadamente el 70% de las personas con VHL desarrollan Carcinoma de células renales, que es la principal causa de muerte.

Síndrome de Turcot

Se caracteriza por la concurrencia de un tumor cerebral primario y múltiples adenomas colorrectales o carcinoma, esta asociación fue descrita como posible resultado de dos defectos de la línea germinal: mutaciones del gen de reparación de la discordancia o mutaciones de APC, la patología del tumor del SNC puede ayudar a distinguir entre la causa genética subyacente. El meduloblastoma generalmente se asocia con mutaciones de APC, mientras que el glioblastoma generalmente se asocia con mutaciones del gen encargado de reparación de desapareamientos. Es importante señalar que en la enfermedad consanguínea original descrita por Turcot, un niño desarrolló a los 15 años pólipos múltiples con dos adenocarcinomas y

un meduloblastoma espinal y su hermana tuvo múltiples Pólipos a los 13 años y desarrolló un glioblastoma a los 21 años de edad.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch anteriormente conocido como cáncer colorrectal no polipósico hereditario predispone al cáncer colorrectal y otros tipos de tumores (como neoplasias endometriales, gástricas, ováricas, del tracto urinario, del intestino delgado, del páncreas, del seno y de la piel sebácea) También los tumores cerebrales están asociados con LS como gliomas, predominantemente el glioblastoma multiforme; también ependimomas, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma y casos incidentales de meningiomas y hemangioblastomas. Es bastante común (3-5% de los casos) el desarrollo de cáncer colorrectal, pero un tumor del SNC puede expresarse como manifestación primaria, especialmente en niños menores de 12 años. Los adolescentes con glioblastoma multiforme y LS se describen esporádicamente, esto puede deberse a un síndrome de deficiencia de reparación constitucional no coincidente.

Síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (o bialélico)

El síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo está relacionado con los cambios en los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 y rara vez con un gen llamado EPCAM. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. Estos genes ayudan a reparar un tipo específico de daño en el ADN a través de un proceso llamado "reparación de desajuste" o MMR, por sus siglas en inglés. Los padres de un niño con síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo tienen un 25% de posibilidades, o una en cuatro, en cada embarazo, de tener un hijo con el mismo síndrome. Esto puede llevar al crecimiento de pólipos y tumores a una edad temprana.

Poliposis adenomatosa familiar

Los pacientes generalmente tienen un colon y recto alfombrado por cientos a miles de pólipos, que sin tratamiento dará lugar a los carcinomas colorrectales. Los pólipos generalmente se detectan por primera vez en la adolescencia. Sin embargo, en casos raros, la primera manifestación de PAF es un meduloblastoma en la infancia. Los niños que presentan meduloblastoma y que no tienen evidencia de pólipos tienen un mal pronóstico. Algunas manifestaciones extracolónicas que pueden presentarse son: osteomas, hepatoblastomas, Carcinomas del ampulla de Váter, tumores de sigmoides, quistes epidermoides, también se asocian con mutaciones en la línea germinal de APC y se conocen como Síndrome de Gardner. Varios casos de craneofaringiomas en el ángulo pontocerebeloso y también meningiomas se informaron en el síndrome de Gardner. Los gliomas también se informaron incidentalmente, sin embargo esto puede ser erróneo debido a la confusión en el síndrome de Turcot. La esperanza de vida en pacientes con FAP ha aumentado significativamente en el pasado decenio a las opciones quirúrgicas preventivas y el cribado mejorado.

Antecedentes

Los Tumores del Sistema Nervioso Central ocupan el segundo lugar por su frecuencia dentro de todas las neoplasias infantiles. Son los tumores sólidos más frecuentes en menores de 15 años. Dentro de su localización existe un predominio de los tumores infratentoriales, seguido de los tumores supratentoriales y los de médula espinal.

Se ha determinado la existencia en factores genéticos de riesgo para el desarrollo de tumores del Sistema Nervioso Central como la Neurofibromatosis, Esclerosis Tuberosa, Enfermedad de Von Hippel-Lindau, Síndrome de Li-Fraumeni y Síndrome de Turcot.

Cada uno de estos síndromes genéticos es más propenso a desarrollar un tipo específico de tumor; tener uno o más de los factores de riesgo conocidos no garantiza que alguien desarrolle un tumor. En un pequeño número de individuos, los tumores del SNC pueden ser el resultado de enfermedades genéticas específicas. Los tumores de SNC tienden a producirse más a menudo en niños menores de 9 años. Entre los distintos tumores del SNC y las enfermedades relacionadas con el tumor se encuentra la Neurofibromatosis la cual hace referencia a trastornos genéticos que hacen que los tumores crezcan alrededor de los nervios, con afección de la piel y los huesos. La característica de la NF1 es el desarrollo de tumores benignos, que incluye neurofibromas periféricos, neurofibromas plexiformes, gliomas de la vía óptica, otros gliomas de bajo grado y feocromocitomas. Los neurofibromas periféricos no comienzan a desarrollarse hasta la adolescencia y rara vez provocan problemas estéticos en la edad adulta. Aproximadamente del 15 al 20% de los niños con NF1 desarrollan gliomas de la vía óptica, demostrados por resonancia magnética o tomografía. La Neurofibromatosis tipo 2 se caracteriza por desarrollo de schwannomas vestibulares, neurofibromas centrales y meningiomas. La Enfermedad de Von Hippel-Lindau se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores benignos como malignos en ausencia de anomalías dermatológicas específicas. Se presentan 4 tipos de tumores principales: hemangioblastomas cerebelares, angiomas retinianos, carcinoma de células renales y feocromocitomas. El complejo de esclerosis tuberosa se diagnostica en base al desarrollo de convulsiones, crecimientos neoplásicos, retraso intelectual y hallazgos dermatológicos tales como angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas y manchas de Shagreen. El tema se abordó y estructuró para examinar y conocer un precedente en la aparición de los tumores cerebrales infantiles más comunes, específicamente los síndromes genéticos de los cuales existen ciertos factores y características clínicas las cuales son de mayor relevancia para realizar un diagnóstico temprano o conocer si hay alguna causa de base u origen, por lo cual se realiza esta investigación tomando como referencia la población en oncología pediátrica del Hospital Centro Médico 20 de Noviembre.

Planteamiento del Problema

Existen síndromes hereditarios que se asocian a la aparición de tumores del sistema nervioso central. En este CMN no se conoce cuál es la incidencia de dichos síndromes. Se realiza este estudio retrospectivo y observacional para determinar si existen antecedentes de síndromes genéticos en pacientes con tumores de sistema nervioso central y correlacionarlo con la evolución de la enfermedad.

Justificación

Actualmente a nivel internacional se realizan estudios genéticos de biológica molecular que se asocian al pronóstico y la evolución de los pacientes con tumores del sistema nervioso central, sin embargo, históricamente no se conoce la incidencia de síndromes genéticos en los pacientes diagnosticados con dicha enfermedad. Si bien actualmente en este CMN no se realiza de manera rutinaria el estudio molecular, es necesario conocer cuántos de los pacientes con tumores del sistema nervioso central diagnosticados del 2000 a 2017 presentaron algún síndrome genético con la finalidad de valorar la realización de estudio molecular dirigido en este grupo de pacientes.

Hipótesis

Una proporción de los pacientes con tumores del sistema nervioso central tratados en el CMN 20 de Noviembre, tiene asociación con síndromes genéticos

Objetivos

Objetivo General:

1.- Conocer y la Incidencia de Síndromes Genéticos en pacientes con Tumores del Sistema Nervioso Central en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivos Específicos:

1.- Conocer la incidencia de síndromes genéticos asociados a tumores de sistema nervioso central.

2.- Asociar hallazgos de síndromes genéticos con el tipo de tumor de sistema nervioso central que se presentó.

3.- Asociar síndromes genéticos con la evolución de la enfermedad

4.- Proponer la realización de estudio molecular dirigido en los pacientes que se encuentren con síndromes genéticos y tumores del sistema nervioso central que actualmente sobrevivan a la enfermedad.

Metodología de la investigación

a) Diseño y tipo de estudio: Observacional analítico, retrospectivo.

b) Población de Estudio Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central. Que hayan sido tratados en el CMN 20 de Noviembre del año 2000 a 2017.

c) Universo de trabajo: Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de tumores del sistema nervioso central. Que hayan sido tratados en el CMN 20 de Noviembre del año 2000 a 2017.

d) Definición de variables

Variable	Unidad de medición	Tipo de variable	Orden de la variable
Neurofibromatosis Tipo 1	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Neurofibromatosis Tipo 2	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Complejo de Esclerosis Tuberosa	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Síndrome de Predisposición a Tumores Rabdoides y Schwannomatosis	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Síndrome de Li-Fraumeni	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Síndrome de Gorlín	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Enfermedad de Von Hippel Lindau	Presente/Ausente		
Síndrome de Turcott	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Síndrome de Lynch	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Síndrome de deficiencia-reparación de desajuste constitucional	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal
Polipomastosis Adenomatosa Familiar	Presente/Ausente	Cualitativa	Nominal

e) Criterios de inclusión

- Pacientes que cuenten con reporte histopatológico de tumor cerebral
- Pacientes que hayan recibido tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN 20 de Noviembre del año 2000 al 2017
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

f) Criterios de eliminación

- Expedientes con información incompleta requerida para el estudio.

g) Análisis Estadístico

Se utilizarán prueba de Chi cuadrada para variables de distribución normal y prueba exacta de Fisher para variables con distribución anormal, se realizarán pruebas de regresión logística para realizar asociaciones entre las variables de estudio.

i) Consideraciones éticas

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki. En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ªdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Resultados

En este estudio, que constó de una revisión de expedientes clínicos de pacientes tratados por tumor de sistema nervioso central durante 17 años en el CMN 20 de Noviembre, se obtuvo una muestra de 191 pacientes, de los cuales 70 pacientes se encontraron en el grupo de edad de 6 a 10 años, mientras que 57 pacientes fueron menores de 5 años de edad y 56 pacientes tuvieron entre 11 y 15 años de edad (Gráfica 1).

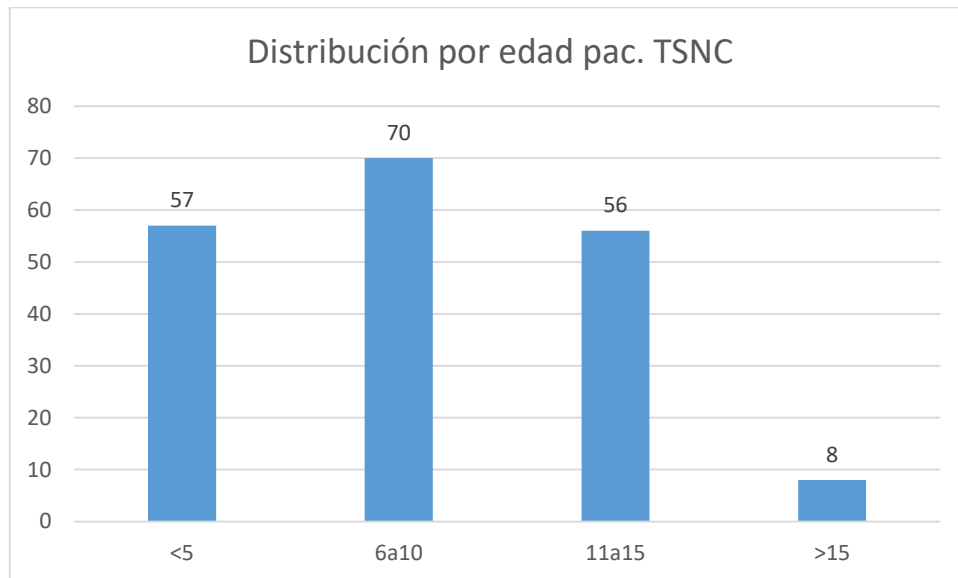


Gráfico 1. Distribución por grupos de edad de los pacientes con TSNC

El tipo de tumor más frecuente fue astrocitoma (de alto y bajo grado) con 89 pacientes de la muestra estudiada; 39 pacientes correspondieron a meduloblastoma, 19 pacientes fueron diagnosticados con tumor Neuroectodérmico Primitivo y 18 pacientes con Ependimoma, entre otros diagnósticos. La frecuencia de diagnósticos histológicos fue similar a lo reportado en la literatura internacional en donde los tumores más frecuentes son astrocitomas, meduloblastomas y ependimoma respectivamente. (Gráfica 2).

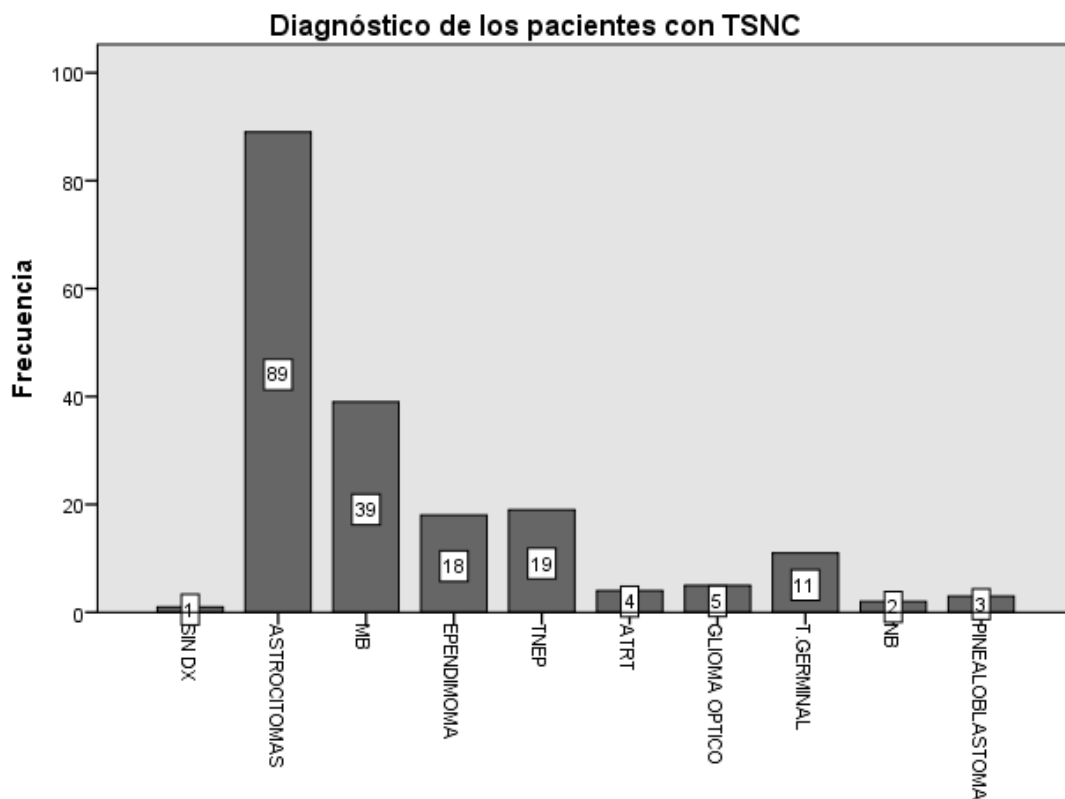


Gráfico 2. Diagnóstico Histopatológico de los Tumores de Sistema Nervioso Central

Los sitios de donde provenían los pacientes son un 46.6% pacientes originarios de la CDMX seguido por Guerrero 7.3%, Estado de México con un 5.8%, Veracruz con un 5.2% entre otros. Sin embargo debido a que el CMN 20 de Noviembre es un hospital de concentración se encontraron pacientes de todos los estados la República Mexicana. (Tabla 1)

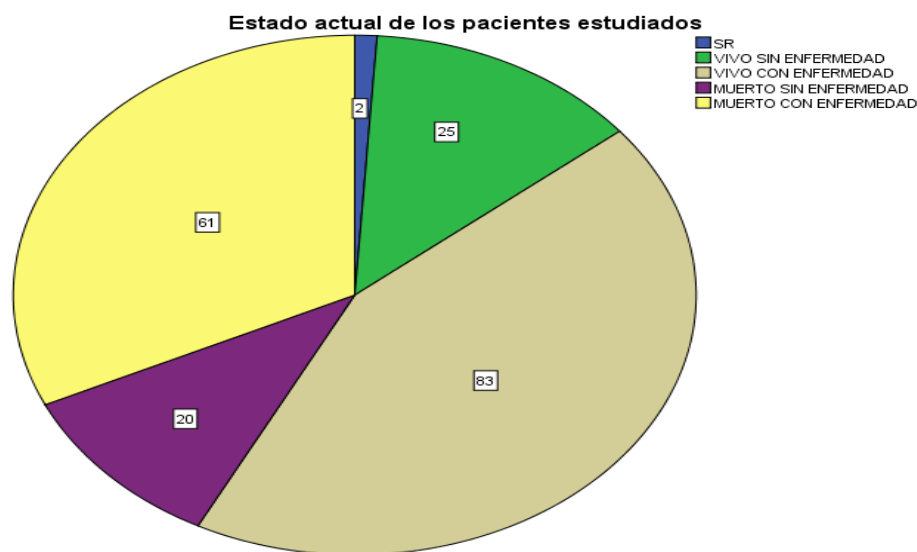
Lugar de origen de los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
CDMX	91	47.6
MERIDA	1	.5
MICHOACAN	5	2.6
CHIAPAS	7	3.7
SLP	2	1.0
OAXACA	4	2.1
JALISCO	1	.5
TAMAULIPAS	1	.5
AGS.CALIENTES	1	.5
QRO.	3	1.6
TLAX	2	1.0
EDO.MEX.	11	5.8
Q.ROO	2	1.0
CAMPECHE	1	.5
VERACRUZ	10	5.2
CHIHUAHUA	2	1.0
TABASCO	2	1.0
DGO.	6	3.1

NVO.LEON	1	.5
HIDALGO	4	2.1
COLIMA	1	.5
SINALOA	6	3.1
NAYARIT	2	1.0
GUERRERO	14	7.3
BAJA CALIFORNIA	6	3.1
MORELOS	1	.5
GTO.	4	2.1
Total	191	100.0

Tabla 1. Estado de procedencia de los pacientes con TSNC.

55.7% de la muestra corresponde al género Masculino, 44.5% corresponde al género femenino. Esta distribución es similar a la reportada en la literatura, en donde la relación hombre: mujer para tumores cerebrales pediátricos se ha reportado en 1.2:1. El estado actual de los pacientes estudiados se encontró que 83% de los pacientes están vivos con enfermedad, 61% Muerto con enfermedad, 25% Vivo sin enfermedad, 20% Muerto sin enfermedad (Gráfico 6).



Gráfica 6. Estado actual de los pacientes con TSNC

Solamente un 5.2 % de la muestra estudiada presentó un síndrome documentado en el expediente: 4 pacientes presentaron Complejo de Esclerosis Tuberosa, 4 pacientes Neurofibromatosis, 1 Síndrome de Ehrles Danlos, 1 síndrome de Asperger. El 4.2% de la población se encontró con algún síndrome genético con predisposición para el desarrollo de un tumor de SNC (Esclerosis Tuberosa y Neurofibromatosis).

Discusión

En este estudio se revisaron la presencia de síndromes genéticos en los pacientes que ingresaron con diagnóstico de tumor cerebral del sistema nervioso central atendidos del 2000 al 2017. Se encontró que un 4.2% de los pacientes con tumores cerebrales pediátricos tratados en un periodo de 17 años, cursaron con algún síndrome genético con predisposición para tumores de SNC, estos síndromes fueron diagnosticados en el servicio de genética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. La incidencia de síndromes genéticos documentada en este hospital es similar a lo reportado en la literatura internacional, en donde se reporta que menos de 10% de los pacientes con tumores cerebrales se encuentran asociados a algún síndrome genético. (16)

Los dos síndromes genéticos más frecuentemente encontrados en este estudio fueron complejo de esclerosis tuberosa (el cual se asoció a astrocitomas de bajo grado de malignidad) y neurofibromatosis tipo I (asociado a gliomas de la vía óptica y astrocitomas de bajo grado de malignidad). (17)

Esclerosis Tuberosa: Se diagnosticó en 4 pacientes, se caracteriza por ser una enfermedad de herencia autosómica dominante y pueden presentar manifestaciones neurológicas así como incremento en riesgo de astrocitomas subependimarios de células gigantes. (17)

Neurofibromatosis: 4 pacientes diagnosticados con este síndrome, en donde la enfermedad tienen una base genética con una expresividad variable, debida a la mutación del gen NF-1, existe un riesgo de desarrollar neurofibromas y astrocitomas que se localizan frecuentemente en las vías ópticas y quiasma. También pueden relacionarse con gliomas de bajo grado de los hemisferios cerebrales, tronco y cerebelo. Tanto los neurofibromas como los gliomas de bajo grado pueden sufrir una transformación maligna. (17)

Conclusiones

Los tumores de sistema nervioso central en niños pueden estar asociados a síndromes genéticos que pueden ser detectables al nacimiento. Aunque, en este caso, los síndromes fueron diagnosticados de manera clínica y de acuerdo a los criterios internacionales, por el servicio de genética, sería una gran área de oportunidad el poder realizar el estudio pertinente para corroborar la alteración genética mediante metodologías accesibles, además de la integración clínica de los síndromes.

Los síndromes genéticos ameritan un seguimiento estrecho por los médicos de primero y segundo nivel de atención, especialmente por los médicos pediatras, con exploración neurológica minuciosa y estudios de imagen en caso de presentar cualquier manifestación clínica para favorecer una detección oportuna de tumores de sistema nervioso central y por lo tanto una derivación temprana al servicio de oncología pediátrica con el fin de proporcionar tratamientos tempranos, enfocados a una identificación temprana lo cual incrementa la posibilidad de supervivencia y la calidad de vida.

Referencias bibliográficas

- 1.- Arreguin F, Benito A, García A, Valdéz R, Jiménez R, et al, Diagnóstico y tratamiento inicial de tumores de sistema nervioso central en pacientes pediátricos en primer y segundo nivel de atención, México DF, 2018.
- 2.- Pérez P, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Tumores Cerebrales y de la Médula Espinal; Maryland Estados Unidos, 2017.
- 3.- Sinning M, Revista Médica Clínica las Condes, Clasificación de los tumores cerebrales, España, 2017.
- 4.- Vijapura C, Radiographics, Genetic Syndromes Associated with Central Nervous System Tumors, Iowa City, 2017.
- 5.- Broniscer A, The St.Jude Children's Research Hospital American Cancer Society, Second Neoplasms in Pediatric Patients with Primary Central Nervous System Tumors, Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos, 2004.
- 6.- Johnson K, Childhood Brain Tumours Epidemiology a Brain Tumor Epidemiology Consortium Review, Houston Texas, 2014.
- 7.- Ching Lau, MD, PhD, Up To Date, Epidemiology of the central nervous system tumors in children; Yorkshire United Kingdom, 2017.
- 8.- Fonnert E., Children Neuropediatrics, Brain Tumors and Syndromes; Amsterdam, 2014.
- 9.- Dubuc A, Springer Science, The Genetics of Pediatric Brain Tumors; Toronto, Canada; 2010.
- 10.- Vaganovs. P, Clinic of Urology, Von Hippel-Lindau Syndrome: Diagnosis and Management of Hemangioblastoma and Pheochromocytoma, Europa, 2013.
- 11.- Frühwald M, Deutsches Arzteblatt International, Tumors of the central nervous system in children and adolescents; Germany, 2011
- 12.- Pares D, Gastroenterología y Hepatopatía, Polipomatosis Adenomatosa familiar; Barcelona España, 2006.
- 13.- Alegría-Loyola MA, Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Tumors of central nervous system; México DF, 2017.
- 14.- Feltbowe R, Biomed Central, UK case control study of brain tumours in children, teenagers and young adults: a pilot study; United Kingdom, 2014.
- 15.- Rami R., Plos One, Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study; Madrid Spain, 2017.
- 16.- Bleeker F, Hopman S, Merks J, Aalfs C. Brain Tumors and Syndromes in Children. Neuropediatrics 2014; 45:137–161
- 17.- Genetic Causes of Brain Tumors: Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis, von Hippel-Lindau, and Other Syndromes. Farrell C, Plotkin S. Neurol Clin 25 (2007) 925–946