

**HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE  
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"**

**Artículo de revisión. Rbdomiosarcoma y neurofibromatosis  
Review paper. Rhabdomyosarcoma and neurofibromatosis.**

Tomas Prado López (1), Liety García Beraciert (2), Guillermo Guerra Cruz (3).

**RESUMEN**

Se presenta un artículo de revisión sobre el Rbdomioarcoma y la Neurofibromatosis, enfermedades que se asocian con alguna frecuencia. La neurofibromatosis es una afección del sistema musculoesquelético que se observa con bastante frecuencia. En el presente trabajo se pone en evidencia las características más relevantes de esta entidad y del Rbdomiosarcoma es un tumor canceroso que se origina en los tejidos blandos del cuerpo, incluidos los músculos, los tendones y los tejidos conectivos.

Palabras claves: NEUROFIBROMATOSIS/terapia, RABDOMIOSARCOMA/diagnostico,  
RABDOMIOSARCOMA/patología.

1. Especialista en medicina interna. Profesor instructor. Verticalizado en cuidados intensivos.
2. Especialista en anestesiología y reanimación.
3. Especialista en medicina interna. Verticalizado en cuidados intensivos.

**INTRODUCCIÓN**

El rbdomiosarcoma es un tumor canceroso que se origina en los tejidos blandos del cuerpo, incluidos los músculos, los tendones y los tejidos conectivos. Las áreas del cuerpo más comunes donde puede alojarse este tumor son la cabeza, el cuello, la vejiga, la vagina, los brazos, las piernas y el tronco. El rbdomiosarcoma también puede encontrarse en zonas donde los músculos estriados son muy pequeños o no existen como por ejemplo, en la próstata, el oído medio y el sistema de conductos biliares. Las células cancerosas asociadas con este trastorno pueden diseminarse (por metástasis) a otras áreas del cuerpo.

El rbdomiosarcoma más frecuente es el embrionario y se presenta generalmente en niños menores de 6 seis años de edad. El rbdomiosarcoma alveolar se presenta en niños mayores de 6 años, y representa alrededor del 20 por ciento de la totalidad de los casos.

El rbdomiosarcoma es el sarcoma de tejido blando más común en la niñez. En los Estados Unidos, se diagnostican alrededor de 250 niños con rbdomiosarcoma anualmente. En general, este trastorno afecta a niños entre los 2 y los 20 años, pero puede manifestarse a cualquier edad. Por razones que aún se desconocen, la proporción de hombres afectados es ligeramente mayor que la de mujeres (1,2)

**DESARROLLO**

Se cree que algunos rbdomiosarcomas comienzan a desarrollarse en el feto. Los rbdomioblastos son las células de las etapas iniciales del desarrollo del feto. Estas células, tras el proceso de maduración y desarrollo, darán origen a los músculos. Se han llevado a cabo numerosas investigaciones de la estructura de estos rbdomioblastos para tratar de

identificar un posible error genético como el causante del trastorno en etapas posteriores del desarrollo.

Generalmente, los rabdomiosarcomas presentan en las células algún tipo de anomalía cromosómica que es la responsable de la formación del tumor. En los niños con rabdomiosarcoma embrionario, esta anomalía se encuentra en el cromosoma 11(2). En el caso del rabdomiosarcoma alveolar, generalmente se presenta un reordenamiento del material cromosómico entre los cromosomas 2 y 13. Este reordenamiento cambia las posiciones y las funciones de los genes y tiene como consecuencia una fusión de genes denominada "trascricpción de fusión". Los pacientes presentan una trascricpción de fusión anormal que afecta a los genes conocidos como PAX3 y FKHR. Gracias a este importante descubrimiento, se han logrado grandes avances en el diagnóstico del rabdomiosarcoma.

Los rabdomiosarcomas también son más frecuentes entre los que padecen neurofibromatosis o síndrome Li-Fraumeni (dos tipos de desorden genético). El síndrome Li-Fraumeni es una predisposición poco frecuente a varios tipos de cánceres del tejido blando dentro de una familia (3,4). La causa de este síndrome es una mutación en un gen supresor de tumores denominado p53 y su consecuencia es un crecimiento celular descontrolado.

No se ha establecido ningún tipo de relación entre el rabdomiosarcoma y las exposiciones al medio ambiente.

### **¿Cuáles son los síntomas del rabdomiosarcoma?**

A continuación se enumeran los síntomas más comunes del rabdomiosarcoma. Sin embargo, puede experimentarlos de una forma diferente. Muchos de los síntomas varían dependiendo del tamaño y la ubicación del tumor. Los síntomas pueden no manifestarse hasta que el tumor está muy desarrollado, especialmente si éste se aloja en la profundidad de un músculo o en el estómago. Los síntomas pueden incluir:

Un tumor o masa visible o palpable (que puede ser doloroso o no).

Sangrado de la nariz, la vagina, el recto o la garganta (que puede ocurrir si el tumor se encuentra en una de estas áreas).

Hormigueo, adormecimiento, dolor y movimiento (pueden verse afectados si el tumor comprime los nervios del área donde se sitúa).

Una protuberancia en el ojo o párpados caídos (que puede indicar la presencia de un tumor en el globo ocular).

Los síntomas del rabdomiosarcoma pueden parecerse a los de otras condiciones o problemas médicos (4).

### **¿Cómo se diagnostica el rabdomiosarcoma?**

Además del examen físico y la historia médica completa, los procedimientos para diagnosticar el rabdomiosarcoma pueden incluir los siguientes:

Biopsia del tumor.

Análisis de sangre y de orina.

Varios estudios por imágenes:

Tomografía computarizada (también llamada escáner CT o CAT.)

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Radiografía.

Ecografía (también llamada sonografía.).

Centellograma óseo.

Aspiración o biopsia de la médula ósea.

Punción lumbar (punción raquídea).

## **Diagnóstico:**

Incluye la clasificación y la determinación de la etapa del tumor, que son fundamentales para definir el tratamiento a seguir (5).

La determinación de la etapa es el proceso que confirma si el cáncer se ha diseminado y, de ser así, hasta dónde. Existen varios sistemas para determinar la etapa del rhabdomiosarcoma. Consulte siempre con el médico para obtener más información acerca de las distintas etapas. Uno de los métodos para determinar la etapa es el sistema TNM. Este sistema utiliza el tamaño y ubicación del tumor (T), el estado de los nódulos (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M) para diferenciar las distintas etapas del trastorno. A través de este sistema se realiza una evaluación previa a la cirugía de la enfermedad y se la clasifica en una de las cuatro etapas siguientes:

**Etapa I** - El tumor se encuentra en el globo ocular, la cabeza, el cuello o el tracto genitourinario (excepto la próstata y la vejiga). El tumor está localizado, lo que significa que no se ha diseminado a otras áreas del cuerpo.

**Etapa II** - El tumor está localizado en un área solamente (ninguna de las áreas de la etapa 1), es pequeño y mide menos de 5 cm. (aprox. 2 pulg.). Las células del tumor no se han diseminado a los ganglios linfáticos circundantes.

**Etapa III** - El tumor está localizado en cualquier área no incluida en la etapa 1, mide más de 5 cm. (aprox. 2 pulg.) y puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos circundantes.

**Etapa IV** - El tumor ya se ha diseminado a otras áreas del cuerpo en el momento del diagnóstico.

## **Perspectivas a largo plazo para un paciente con rhabdomiosarcoma:**

El pronóstico depende en gran medida de lo siguiente:

Qué tan avanzada está la enfermedad.

El tamaño y la ubicación del tumor.

La presencia o ausencia de metástasis.

La respuesta del tumor a la terapia.

La edad y el estado general de salud.

La tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias.

Los nuevos acontecimientos en el tratamiento.

Como sucede con cualquier tipo de cáncer, el pronóstico y la supervivencia a largo plazo pueden variar considerablemente. La atención médica inmediata y una terapia intensa contribuyen a un mejor pronóstico. Un paciente que sobrevivió a un rhabdomiosarcoma puede presentar evidencias de los efectos secundarios de la radioterapia y la quimioterapia. También es posible que la enfermedad vuelva a aparecer.

Los síndromes neurocutáneos se caracterizan por la asociación de trastornos neurológicos y manifestaciones dermatológicas, que a menudo son lo suficientemente específicas para permitir un diagnóstico precoz con implicaciones pronósticas, genéticas y de seguimiento que redundan en una mejor atención al paciente, aún en ausencia de un tratamiento etiológico. En este protocolo revisaremos fundamentalmente la neurofibromatosis. Se distinguen dos tipos de neurofibromatosis (NF) con una base genética diferente. La NF tipo I (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es la forma clásica de la enfermedad, que posee como rasgos clínicos más distintivos las máculas café con leche en la piel y los neurofibromas. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable; afecta 1 de cada 3000 recién nacidos, y más del 50% de los casos corresponden a mutaciones de novo. Se han descrito formas segmentarias correspondientes a mosaicismos del defecto genético, que si afectan a las gónadas pueden determinar la transmisión de la enfermedad. El gen responsable (NF1, localizado en 17q11.2) codifica una proteína llamada neurofibromina, que tiene un papel modulador del crecimiento celular y la diferenciación de la cresta neural y actúa como supresor

tumoral. La NF tipo II o central es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, mucho más infrecuente, que asocia schwannomas bilaterales del nervio acústico con alteraciones cutáneas; el gen correspondiente (NF2, localizado en 22q12) codifica una proteína denominada merlina o schwannomina. Neurofibromatosis tipo I El diagnóstico se basa en el cumplimiento de dos o más de los criterios de consenso de National Institutes of Health (NIH), (1987), sometidos a revisión periódica. Puede efectuarse un diagnóstico con Máculas café con leche y efélides axilares en un caso de NF1 con manifestaciones pigmentarias floridas (5-7). Diagnóstico de certeza basado en estos criterios en la mayoría de los niños a los 8 años de edad, pero en los niños pequeños estos criterios son a menudo insuficientes para confirmar una sospecha diagnóstica, especialmente en los casos esporádicos (sin familiares afectados). Es necesario un seguimiento prolongado de los pacientes que cumplan el primer criterio, puesto que la mayoría acabarán desarrollando otras manifestaciones de NF1. En los niños pequeños se está considerando la utilidad diagnóstica de otros hallazgos tales como macrocefalia, talla baja o presencia de objetos brillantes no identificados en la RM cerebral. Se dispone de métodos de diagnóstico genético que permiten identificar la mayoría de mutaciones de NF1, y que pueden ser útiles con fines de diagnóstico ante natal. Manifestaciones cutáneas las manchas café con leche son indiscutiblemente el marcador de la NF, ya que la práctica totalidad de los pacientes las presentan al nacer o en los primeros cuatro años de vida, aunque abundan también en la población general y pueden ser una manifestación de otros síndromes y enfermedades. Es poco probable que se manifiesten después de los 4 años. Son máculas de color marrón claro, con un borde bien definido, de forma redondeada, oval o fusiforme y tamaño variable. Su distribución es habitualmente generalizada, pero puede ser zosteriforme o siguiendo las líneas de Blaschko y otros patrones cutáneos sugestivos de mosaicismo somático. Aumentan de tamaño y en número con el desarrollo, generalmente en la primera década de la vida, pero el color no suele variar. En algunos pacientes no se distinguen con claridad de la piel circundante, y es importante examinar bien al niño con luz natural, ya que el número o tamaño de las máculas café con leche es el criterio diagnóstico más importante de la neurofibromatosis. Efélides axilares. Un signo clásico de la enfermedad son máculas de 2-3 Mm. de diámetro, similares a las efélides o pecas normales, que se agrupan en las axilas (y más raramente en otras zonas intertriginosas, como las ingles). Este signo prácticamente patognomónico se conoce como moteado axilar o signo de Crowe. Aparece en la infancia, pero un poco más tarde que las máculas café con leche, y a los 7 años se encuentra en el 90% de los pacientes.. Criterios de neurofibromatosis 1 de los NIH1.- Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pacientes postpuberales.

2.- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.

3.- Signo de Crowe (efélides axilares o inguinales).

4.- Glioma de nervio óptico.

5.- Dos o más nódulos de Lisch

6.- Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos).

7.- Antecedentes de neurofibromatosis tipo I en padres o hermanos (5-7).

Neurofibromas, tumores benignos derivados del nervio periférico y sus envolturas, son los tumores cutáneos característicos de la enfermedad, aunque también pueden presentarse de manera aislada. Se encuentran en el 50% de los pacientes a los 10 años, y en el 85% a los 20. Se distinguen básicamente tres tipos de neurofibromas: cutáneos, plexiformes, y difusos. Los neurofibromas cutáneos son pápulas sesiles, cupuliformes, que se hacen pediculadas cuando crecen. Tienen una consistencia blanda, y en casi todos los casos se pueden introducir hacia el interior de la piel mediante una ligera presión con el dedo (signo del ojal). Su coloración

es la de la piel normal, o de un tono rosado o violáceo. A lo largo de años aumentan en número y algunos pueden alcanzar un gran tamaño, convirtiéndose en masas pedunculadas colgantes. En ocasiones muestran una morfología nodular, o se disponen a lo largo de los troncos nerviosos periféricos. Los neurofibromas plexiformes son masas que se disponen en la vecindad de los nervios periféricos, generalmente el trigémino o los primeros nervios cervicales, y presentan una consistencia característica en «saco de gusanos». Pueden desarrollarse neurofibromas en la vecindad de troncos nerviosos viscerales, donde pueden provocar problemas de obstrucción del tracto intestinal o los vasos arteriales y venosos. La transformación maligna de un neurofibroma es rara, pero puede ocurrir en hasta un 1,5 y 15% de los casos, especialmente en las mujeres, y es más frecuente en las lesiones viscerales que en las cutáneas. La degeneración sarcomatosa da lugar a tumores con cierta agresividad local, pero escaso potencial metastatizante. Se deben sospechar ante un aumento de tamaño de una lesión previa, o ante la aparición de dolor abdominal o hemorragia de causas no explicables en un paciente con NF. También se han descrito en pacientes con NF1 máculas azuladas o eritematosas, pigmentación difusa, placas o máculas de aspecto atrófico, angiomas indistinguibles de los angiomas seniles y xantogranulomas juveniles. Un número variable de pacientes manifiestan un prurito generalizado que se ha atribuido a la presencia de numerosos mastocitos en la piel. Manifestaciones oculares Los nódulos de Lisch, el signo oftalmológico clásico de la NF, son lesiones pigmentarias del iris y representan hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las máculas café con leche. Aparecen después de los 6 años, y van aumentando en número con la edad (están presentes en más del 70% de los pacientes a los 10 años). Son visibles con la lámpara de hendidura como nodulillos de color marrón en el iris. En la edad adulta se pueden reconocer a simple vista. No provocan trastornos visuales. En cambio, un neurofibroma que comprometa estructuras oculares sí puede ser responsable de alteraciones de la visión. El glioma óptico que puede desarrollarse en algunos pacientes es esencialmente un neurofibroma desarrollado en la vecindad del nervio óptico, y produce la clínica de proptosis o alteraciones del campo visual característica de estos tumores. Existen formas asintomáticas que se diagnostican mediante TC o RM. Otras posibles alteraciones son glaucoma congénito, a menudo asociados a displasia del esfenoides (síndrome de François). Manifestaciones neurológicas Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un retraso mental variable, que generalmente es leve. Son frecuentes las cefaleas, los trastornos del habla, y trastornos adaptativos que parecen derivar de la naturaleza incurable y deformante de la enfermedad. El glioma óptico

tumor intracraneal más frecuente en la NF, pero existe una predisposición a desarrollar otros tumores gliales: astrocitomas y schwannomas, principalmente. Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central o periférico, pero son especialmente preocupantes si aparecen en la médula espinal. La clínica comicial es con frecuencia ocasionada por un tumor intracraneal, pero en ocasiones los enfermos manifiestan convulsiones sin que se pueda detectar ninguna neoformación. Un 30% a 60% de los pacientes presentan lesiones con elevada intensidad de señal en T2 en la RM cerebral, bien circunscritas, sin efecto masa y localizadas principalmente en los hemisferios, el tronco cerebral y el cerebelo (objetos brillantes no identificados). Son lesiones no hamartomatosas, que tienden a variar con el tiempo y parecen asociarse a retraso cerebral, pero no representan un criterio diagnóstico de NF1. Otras manifestaciones clínicas Destacan las alteraciones endocrinológicas: pubertad precoz, acromegalia, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo, ginecomastia y desarrollo de feocromocitoma suprarrenal. Puede desarrollarse hipertensión, secundaria por lo general a estenosis de la arteria renal.

La alteración esquelética más frecuente es la cifoescoliosis (por displasia vertebral), que puede ser progresiva y acompañarse de problemas respiratorios de tipo restrictivo o

alteraciones cardíacas. La pseudo artrosis congénita de tibia o radio también es frecuente, pero suele ser asintomática. Una alteración ósea característica es la displasia de las alas esfenoidales. Existe una predisposición al desarrollo de otros tumores: tumor de Wilms, leucemia mieloide Philadelphia (asociada a xantogranulomas múltiples), retinoblastoma, o rhabdomyosarcoma, entre otros. Dado el carácter hereditario de la NF el único tratamiento posible es paliativo. No existe por el momento ninguna medida terapéutica que frene el desarrollo de los tumores característicos de la enfermedad. Tampoco hay posibilidad de conocer la expresividad que va a tener la enfermedad en un determinado sujeto, por lo que el seguimiento debe ser estricto en todos ellos.

La Academia Americana de Pediatría recomienda el examen físico y mediante lámpara de hendidura del paciente y todos los familiares de primer grado, un examen audiológico al entrar en la escuela, efectuar revisiones generales (con determinación de tensión arterial) y oftalmológicas anuales y controlar el posible desarrollo de cifoescoliosis o neurofibromas dolorosos o de crecimiento rápido. Las convulsiones y trastornos del aprendizaje requieren un tratamiento específico. El tratamiento del glioma óptico tiende a no ser agresivo: es preferible realizar un control periódico anual con RM, ya que muchos no progresan, si bien en caso de progresión o sintomatología importante, el tratamiento es quirúrgico. La cifoescoliosis u otras alteraciones óseas se tratan con medidas ortopédicas. Los neurofibromas cutáneos pueden extirparse sin problemas, y aquellos que comprometan la función de algún órgano deben tratarse quirúrgicamente. Los pacientes que hayan presentado algún tumor maligno son tributarios de un estrecho control, pues tienen más posibilidades de presentar un segundo tumor. Múltiples (20%), más frecuentes que los angiomiolipomas en la infancia, y que pueden causar hipertensión o

Insuficiencia renal; representan la 2ª causa de muerte (27,5%) en estos pacientes. Entre las posibles manifestaciones cardíacas se incluyen los rhabdomiomas (58% de los recién nacidos, 18% de los adultos) que pueden causar insuficiencia cardíaca en la infancia y tienden a involucionar espontáneamente durante la infancia y la adolescencia(5-8).

## **ABSTRACT**

A review paper about rhabdomyosarcoma and neurofibromatosis illnesses that are associated with some frequency was presented. Neurofibromatosis is a musculoskeletal system disorder that is observed with some frequency. In the present paper the more relevant characteristics of this entity are presented and of that of rhabdomyosarcoma that is a cancerogenic tumor that is originated in the body tissues included the muscles, tendons and connective tissues.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics 1995;96:368-372.
2. DeBella K, Szudek J, Marshall J. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105:608-614.
3. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278:51-57.
4. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: complex. Arch Neurol 2000;57:662-665.
5. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988;45:575-8.
6. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurology 1998;13:624-8.

7. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6. 7.
8. Karnes P. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1071-1076.6.