

# ANALISE CITOGENÉTICA DE TRÊS CASOS DE TUMOR DE WILMS DA INFÂNCIA

RICARDO DEFAVERY<sup>1</sup>, MARIA HERBENIA OLIVEIRA DUARTE<sup>2</sup>, EDSON GARCIA SOARES<sup>3</sup>, LUIZ GONZAGA TONE<sup>4</sup>

Apresentado no First South American Wilms Tumor Workshop - Agosto de 1993 - São Paulo - Brasil.

Auxílio CNPq - Processop nº 501681/91-4

## Resumo

*Relatamos os resultados da análise citogenética de três casos de tumor de Wilms em crianças. O estudo cromossômico foi realizado a partir do material obtido de cultura de curta duração de células tumorais.*

*Observamos alterações numéricas e estruturais, incluindo aberrações estruturais do cromossomo 1 e trissomias dos cromossomos 8 e 12.*

**Unitermos:** tumor de Wilms, citogenética

## INTRODUÇÃO

Tumor de Wilms é a neoplasia renal mais frequente em crianças e corresponde a 6% dos tumores pediátricos (1,2). A maioria tem ocorrência esporádica, mas formas herdadas tem sido também descritas em menor proporção (3). Associações de tumor de Wilms com aniridia e outras malformações congênitas e com síndromes, como a de Beckwith-Wiedmann são observadas em pacientes com deleção constitucional do braço curto do cromossomo 11 (11p) (1). Análises genéticas relacionam genes localizados em 11p com a predisposição tumoral (1,4). KNUDSON & STRONG (3) sugerem a ocorrência de dois eventos mutacionais para a iniciação tumoral. Em tumores herdados, a primeira mutação é observada em células germinativas e a segunda, nas somáticas. Em casos esporádicos, as duas mutações ocorrem em células somáticas.

As alterações estruturais e numéricas mais comuns deste tumor envolvem principalmente os

cromossomos 1 (p/q). 11p e 16q e trissomias do 12, 13, 17, 18 e 20 respectivamente (2, 4, 5, 6, 7, 8).

Neste trabalho são descritos os aspectos citogenéticos de três crianças com tumor de Wilms, comparando-os com a literatura.

## MATERIAL E MÉTODOS

### DADOS CLÍNICOS:

Os dados clínicos dos três pacientes estudados estão descritos na tabela 1. Os pacientes tinham em média, três anos de idade. Dois, eram do sexo masculino e um, do feminino. Todos os casos eram de tumor de Wilms localizados em rim esquerdo e apresentaram, ao exame histo-patológico, histologia favorável. Os pacientes tiveram boa evolução clínica com o tratamento quimio e radioterápico, com excessão do 2-MC, com estadiamento IV e metástases pulmonares, que apresentou recidiva três meses após o término do tratamento. Foi tratada para recidiva, apresentando resposta satisfatória ao tratamento.

(1) Mestre em Pediatria - Médico Assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (2) Professora Doutora - Pesquisadora do laboratório de Oncologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (3) Professor Doutor - Departamento de patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (4) Professor Doutor - Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. Endereço para correspondência: Luiz Gonzaga Tone - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900 - Cep.: 14029-900 Ribeirão Preto - SP.

Tabela 1 - Aspectos clínicos dos três casos de tumor de Wilms:

Caso	Idade	Sexo	Histologia	Localização	Estadiamento	Tratamento	Recaída
1-RS	5 a	M	Favorável	Rim E	III	ACT/VCR/ADB/Rad	Não
2-MC	5 a	F	Favorável	Rim E	IV	ACT/VCR/ADB/Rad/CIS/VP16	Sim
3-LS	2 a	M	Favorável	Rim E	I	ACT/VCR	Não

**ACT** - actinomicina                      **ADB** - adriblastina                      **VP16** - vepeside  
**VCR** - vincristina                          **RxT** - radioterapia                      **CIS** - CISPLATINA

### ESTUDO CROMOSSOMICO

Para o estudo citogenético, obteve-se amostra de massa tumoral renal (1 cm<sup>3</sup>) durante cirurgia, colocando-se em frasco estéril sem conservante. No laboratório de Citogenética, em condições assépticas, o fragmento foi colocado em soro bovino fetal (SBF) e fragmentado com uma tesoura fina. O material foi colocado em placas de Petri com meio de cultura RPMI 1640 e em uma estufa a 37°C por 24 e 48 horas (cultura de curta duração) e processado de acordo com a técnica de WILLIAMS modificada (9). O bandamento cromossômico G foi realizado de acordo com a técnica de SCHERES modificada (10) e a análise cariotípica realizada de acordo com o critério do ISCN (11).

### RESULTADOS

Na tabela 11 estão relacionados os cariótipos compostos dos pacientes analisados na presente investigação. A alteração 1p+ foi observada em 40% das células no caso 1-RS (figura 1). A trissomia do 12 foi evidenciada no clone maligno dos casos 2-MC (figura 2) e 3-LS. No estudo citogenético do caso 3-LS, verificou-se hiperdiploidia e trissomias do 8, 12 e 13.

Tabela 11 - Cariótipos Compostos dos Pacientes 1-RS, 2-MC e 3-LS

Casos	Cariótipos	Compostos
1-RS	44-46,XY, add (1) (p21) [cp7]	
2-MC	45-46, XY, + 12 [cp8]	
3-LS	45-49, + 8 [4], + 13 [2] [cp5]	

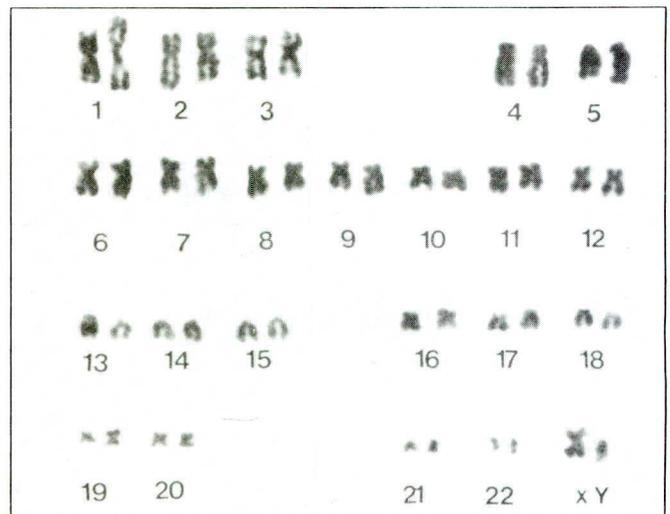


Figura 1: Fotomicrografia do cariótipo obtido de células tumorais do caso 1-RS, tumor de Wilms. Verifica-se alteração cromossômica caracterizada por 1p+. O cariótipo é 46.XY, add (1) (p21).



Figura 2: Fotomicrografia do cariótipo obtido de células tumorais do caso 2-RS, tumor de Wilms. Verifica-se alteração cromossômica caracterizada por trissomia do cromossomo 12 e monossomias do 16 e 22. O cariótipo é 45,XX, + 12, - 16, - 22.

## DISCUSSÃO

O estudo citogenético dos casos estudados mostrou 1p+ (1-RS), trissomias do 12 (2-MC e 3-LS), 8 e 13 (3-LS) e hiperdiploidia (3-LS).

No tumor de Wilms, a associação entre poliploidia e histologia desfavorável é relatada por vários autores (8, 12, 13). O caso 3-LS apresentou células hiperdiploides, porém com histologia favorável e boa evolução clínica.

No caso 1-RS, observou-se 1p+ em 40% das células. Alterações no cromossomo 1 (p/q) são comuns em tumor de Wilms e consideradas secundárias, uma vez que se acham presentes em inúmeros tumores sólidos pediátricos e leucemias (8). Estas alterações, embora não sejam específicas para o tumor de Wilms, relacionam-se possivelmente com a progressão tumoral (6, 8, 14).

A trissomia do 8, encontrada no caso 3-LS é frequente em tumores sólidos, relatada também com a progressão tumoral. WANG-WUU et al. (8) verificaram esta alteração em 16% dos casos.

A trissomia do 12 é a alteração numérica mais frequente em tumor de Wilms e verificada em dois casos (2-MC e 3-LS) (4). Mesmo sendo relacionada com a progressão tumoral, não é específica para tumor de Wilms, sendo observada em leucemia linfóide crônica, sarcoma de Ewing e carcinoma de cólon (15, 16).

Pode-se observar nos três casos analisados neste estudo, alterações cromossômicas numéricas e estruturais previamente relatadas na literatura e associadas com a progressão tumoral. O caso 2-MC, estadiamente IV com recaída ao tratamento quimioterápico e radioterápico, apresentou, ao exame citogenético, a trissomia do 12. Já, o paciente 3-LS, mesmo apresentando células hiperdiploides, o tipo histológico era favorável e a evolução clínica foi boa.

Baseados em nossos estudos e nos da literatura, concluímos como importante um estudo citogenético mais abrangente, com um maior número de casos, a fim de verificarmos a existência de outras alterações cromossômicas em tumor de Wilms e relacioná-las com prognóstico e evolução clínica do paciente.

## SUMMARY

*We reported the results of cytogenetic analysis in three children with wilms tumor. The chromosome study was performed on material obtained from a tumor short-term culture.*

*It was noticed structural and numerical changes, including structural aberrations of chromosome 1 and trisomies of chromosomes 8 and 12.*

**Key words:** Wilms tumor, cytogenetics

## AGRADECIMENTOS

*Agradecemos à Aide Barbosa dos Santos e Márcia Martinez Zoratti Brando pelo auxílio técnico laboratorial.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - RICCARDI.V.M.; SUJANSKY. E.; SMITH, A.C., FRANCKE, U. Chromosoma imbalance in the aniridia-wilms tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978; 61:604-10.
- 2 - SOLIS, V.; PRITCHARD.J; COWELL, J.K. Cytogenetic changes in Wilms tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 34:223-34.
- 3 - KNUDSON, A.G.; STRONG, L.C. Mutation and cancer: a model for Wilms tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1972; 8: 313-24.
- 4 - SLATER, R.M.; MANNENS, M.M. Cytogenetics and molecular genetics of Wilms tumor of childhood. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 61:111-21.
- 5 - KONDO, K.; CHILCOTE, R.R.; MAURER, H.S.; ROWLEY, J.D. Chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic Wilms tumor. *Cancer Res* 1984; 44:5376-81.
- 6 - DOUGLASS, E.C.; WILIMAS, J.A.; GREEN, A.A.; LOOK, T. Abnormalities of chromosomes 1 and 11 in Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 14:331-8.
- 7 - SLATER.R.M; de KRAKER, J.; VOUTE, P.A.; DELEMARRA, J.F. A cytogenetic study of Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenetic* 1985; 14:95 - 109.
- 8 - WANG-WUU.S.: SOUKUP, S.; BOVE,K.; GOTWALS.B; LAMPKIN.B. Chromosome analysis of 31 Wilms tumors. *Cancer Res* 1990 : 50:2786-91.
- 9 - WILLIAMS.D.L.; HARRIS.A.; WILLIAMS.K.J.; BROSIUS.M.J.; LEMONDS.W. A direct bone marrow chromosome technique for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984 ; 13:239-57.
- 10 - SCHERES.S.C. Human chromosome banding. *Lancet* 1972 ; 1 : 172-4.
- 11 - ISCN (1991) : Guidelines for Cancer Cytogenetics. Supplement to an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. MITELMAN . F. (ed); S. Karger, Basel, 1991.
- 12 - DOUGLASS.E.C. ; LOOK, A.T.; WEBBER,B. et al. Hyperploidy and chromosomal rearrangements define the anaplastic variant of Wilms tumor. *J Clin Oncol* 1986; 4:975-81.
- 13 - TORRES,F.M.; DUARTE.M.H.; SANTOS.A.B. TUCCI.S.; SOARES.E.G.; TONE, L.G. Poliploidia em tumor de Wilms. *J Pediatría* 1991;7/8:267-9.
- 14 - Mc DOWELL,H.; HOWARD.P.; MARTIN.J.; HART.C.; CRAMPTON.J. Chromosome 1 studies in Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 43:203-9.
- 15 - JULIUSSON.G.; GAHRTON.G. Poor age-corrected survival of cronic lymphocytic leukemia patients with trisomy 12. *Eur J Haematol* 1987;38:315-7.
- 16 - MUGNARET.F. LIZARD.S.; AURIAS.A.; TURC-CAREL.C. Chromosomes in Ewing's sarcoma. 11. Nonrandom additional changes, trisomy 8 and der (16) t (1;16). *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 32:239-45.