

Descripción clínico genética de pacientes con tumor de Wilms

¹Escuela Latinoamericana de Medicina, ²Centro Nacional de Genética Médica, ³Instituto de Neurologías y Neurocirugía, ⁴Facultad de Biología, ICBP "Victoria de Girón", ⁵Universidad de la Habana, ⁶Hospital Pediátrico de Centro Habana

¹MSc. Ariel Medina Concepción, ²DrC. Estela Morales Peralta, ³Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant, ⁴MSc. Dailys García Jordá, ⁵Dr. Rolando Hernández Fernández, ⁶Dr. Emilio Cordié Jackson

E-mail: ariel.medina@infomed.sld.cu

RESUMEN

El tumor de Wilms es el tumor sólido más frecuente en pediatría y constituye un ejemplo en la eficacia del tratamiento. Es una enfermedad esporádica con una vasta heterogeneidad genética y se destaca entre las neoplasias infantiles, por estar presente en un gran número de síndromes. Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal en el Hospital Pediátrico de Centro Habana, para ello se recogió información de las 16 historias clínicas disponibles con diagnóstico de nefroblastoma entre 1989 y 2008, además se entrevistaron los pacientes y las familias, todo con el propósito de lograr la caracterización clínico – genética de los mismos. Los niños/as fueron diagnosticados en etapas muy avanzadas de la enfermedad, el estadio IV fue el más frecuente y la supervivencia fue del 60%. No existen diferencias en cuanto al sexo dentro de los afectados/as y éstos no tienen otro pariente con la enfermedad. En la muestra estudiada se identificaron dos niñas (14.3%) con causas heredadas de tumor de Wilms. Entre los aspectos caracterizados varios no coinciden con lo publicado por otros autores, lo cual constituye un incentivo al estudio más profundo del nefroblastoma, que continúa teniendo un impacto muy negativo en varias familias cubanas.

Palabras clave: Nefroblastoma, tumor de Wilms, tumor.

INTRODUCCIÓN

Los tumores renales ocupan el quinto lugar en frecuencia dentro de los tumores infantiles y de estos el más frecuente es el tumor de Wilms (TW). Es conocido también como nefroblastoma y constituye el tumor maligno abdominal más frecuente de la infancia, además es el tumor sólido más común en pediatría (1). El TW fue descrito por primera vez por Thomas Rance en 1814 y su nombre se debe al cirujano Dr. Carl Max Wilhelm Wilms, quien identificó al nefroblastoma como una mezcla de tres tejidos: blastema renal, túbulos displásicos (células epiteliales) y soporte mesenquimal o estroma, y planteó que se originaba de remanentes renales inmaduros; aunque no todos los TW tienen los tres tejidos. El primer gen asociado al origen del nefroblastoma fue el WT1 (11p13), posteriormente el WT2 (11p15.5), así como otros locus que se han asociado a esta enfermedad (2). Se realizan continuas investigaciones para tratar de explicar la génesis de esta neoplasia, en primer lugar los resultados indican que la heterogeneidad genética es amplia y los loci identificados no participan en un único mecanismo. El tumor de Wilms es provocado por mutaciones monogénicas, aberraciones cromosómicas como por ejemplo las microdeleciones que conducen a los síndromes de genes contiguos, pérdida de heterocigidad, variaciones en más de un gen como la asociación entre las mutaciones de WT1 y el gen de la β -catenina y por último alteraciones epigenéticas. Todo esto complejiza el asesoramiento genético de este cáncer con base genética indiscutible y predominantemente esporádico. Algo muy peculiar de este tumor maligno es que forma parte de diversos fenotipos o síndromes, en correspondencia con su heterogeneidad genética. Los cuales han sido ubicados en grupos de riesgo para la aparición del TW. Es escasa la bibliografía que caracterice los pacientes que han presentado el TW en Cuba, lo cual siempre será el punto de partida para establecer estrategias de manejo efectivas.

Objetivos:

- Caracterizar clínicamente los pacientes diagnosticados con tumor de Wilms.
- Identificar la contribución de factores genéticos en el origen del tumor de Wilms.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal en el Hospital Pediátrico de Centro Habana (HPCH), donde se encuentra el servicio de Nefrología Pediátrica de referencia nacional. Con previa autorización de la dirección del HPCH y con el compromiso de total confidencialidad, se solicitaron al departamento de estadística de la buscar marcadores genéticos moleculares, que caractericen desde el punto de vista ancestral a los individuos.

El hecho que la mayoría de las personas afectada provengan de las provincias habaneras es lógico por la ubicación institución hospitalaria, el número de todas las historias clínicas (HC) correspondientes a los casos de TW registrados en su base de datos hasta el primer semestre de 2008. Se revisaron las HC encontradas y se tomaron todos los datos de interés sobre la enfermedad, los pacientes y su familia, así como las direcciones de residencia. La muestra de estudio quedó constituida por 16 individuos.

Según los requisitos éticos recomendados, se elaboraron dos modelos de consentimiento informado, uno de ellos para los padres del paciente en el caso de los menores de 18 años, teniendo en cuenta además, que si éste es mayor de 12 debía firmar para demostrar su conformidad de que se le realizara examen físico y brindara información; y otro consentimiento para aquellos con 18 años y más. Se elaboró una planilla de recolección de información donde se recogieron todos los datos necesarios para la investigación a partir de entrevista a los pacientes, familiares o tutores, también se realizó un instructivo para el uso de dicha planilla en el caso de que el autor no realizara la entrevista, como fue el caso de los pacientes provenientes de todas las provincias excepto la capital. Con la información recogida de las HC se completaron las planillas de recolección de datos, y a partir de éstas se realizó el análisis de los mismos. Se revisó el documento emitido por la oficina del CENSO de población y viviendas para obtener la clasificación en cuanto al color de piel de la población cubana. Los datos fueron analizados en Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Descripción demográfica de la muestra estudiada: El 50% de los 16 pacientes son femeninos, el otro 50% son masculinos, no se encontraron ambigüedades genitales, como puede ser característico de algunos síndromes donde se presenta el TW, por lo que la razón masculino/femenino arrojó un valor de 1. De los 16 casos estudiados una niña es mestiza y otra de color de piel negra, cada una representa el 6,25 %, mientras que el 87,5 % es de piel blanca. El promedio de edad de diagnóstico en los 16 pacientes fue de 36,6 meses, es decir aproximadamente 3 años. El 68,75% (11) de los pacientes se diagnosticaron con una edad superior a los 2 años, pero el 50% (8) antes de los 3 años. Con la información sobre el origen de 11 pacientes, y a partir de la investigación del lugar de nacimiento de sus abuelos/as, las provincias que mayor número de casos aportan son Ciudad de La Habana y La Habana, con el mismo número (9), le siguen en frecuencia Holguín y Las Tunas con el mismo valor (7), luego la provincia de Villa Clara (5).

Descripción clínica de los pacientes estudiados: De los 15 casos con información sobre la presencia de uno o dos tumores en sus riñones, se obtuvo que el 86,7% (13) presentó una enfermedad unilateral, de éstos el 53,8% (7) en el riñón derecho y el 46,2% (6) en el riñón izquierdo. Dos pacientes presentan TW bilateral (13,3%), uno sincrónico y otro metacrónico, en el primero el tratamiento condujo a la nefrectomía derecha, mientras que en el segundo el primer riñón afectado fue el derecho, por lo que también se le extrajo el órgano. Afortunadamente uno y otro están vivos. De los 15 pacientes de los cuales se cuenta con los datos del síntoma que condujo a la exploración y diagnóstico del TW, se encontró que el 46,7% (7) presentó como único síntoma una masa abdominal que detectó la madre mientras bañaba y vestía al niño/a, el 53,3% (8) sí presentó otros síntomas como hematuria macroscópica e hipertensión arterial, fiebre e inflamación testicular. De los dos pacientes con hematuria, uno falleció a los 4 meses y la otra paciente padece de una insuficiencia renal crónica que no le permite una supervivencia con calidad de vida. El estadio en el que se encuentra el mayor número de pacientes es el IV (37,5%), dentro de este la supervivencia fue de un 16,7%. De los 16 pacientes estudiados el 37,5 % (6) presentó metástasis, de estos fallecieron el 83,3% (5) y en el 50% (3) abarcó más de un órgano. El órgano predilecto en las propagaciones tumorales fue el pulmón y en segundo lugar el hígado. De los 15 pacientes que se tiene información sobre la supervivencia, el 40% (6) falleció, es decir, la supervivencia global fue de un 60 %. La causa de muerte fue la metástasis en el 60% (3) de los fallecidos y en el 40% restante (2) fue el paro cardiorespiratorio. La presencia o no de defectos congénitos es descrita en 15 pacientes, el 33,3% (5) de ellos los presentaron: riñón poliquistico, ectasia renal bilateral, comunicación interventricular (CIV), hemihipertrofia, agenesia renal. En relación con los antecedentes prenatales e historia obstétrica, se cuenta con la información al respecto de 14 pacientes, no existen historias de abortos espontáneos frecuentes, ausencia de exposición a teratógenos y fuerzas externas inusuales y se encontró que una niña es portadora de una translocación 13;14

de origen paterno. Dentro de las enfermedades que acompañaban al TW la más relevante fue una insuficiencia renal crónica (IRC) III en el riñón contralateral. En cuanto a los antecedentes familiares de otras enfermedades oncológicas en las 14 familias entrevistadas, se refiere en primer lugar que en ninguna existía otro pariente con TW. En la totalidad de los familiares con enfermedad oncológica, ésta se diagnosticó en una edad superior a los 45 años.

DISCUSIÓN

Descripción demográfica de la muestra estudiada: En este acápite el único resultado que no coincide con lo planteado por la literatura es el relacionado con el color de la piel, con un predominio del color de la piel blanca (87,5%). En la literatura se plantea que la incidencia es el doble en los países occidentales con respecto a los orientales, y en los primeros donde existen poblaciones de origen africano, dentro de estas es 2,5 veces mayor (4). En Cuba donde existió una gran mezcla de grupos ancestrales para la conformación de la población actual, y no existen delimitaciones claras desde el punto de vista étnico; para establecer diferencias de este tipo con el rigor científico necesario, es indispensable el HPCH, pero es interesante que continúen en frecuencia las provincias de Holguín y Las Tunas, las cuales se encuentran alejadas del centro hospitalario. Esta información brinda elementos preliminares para indagar sobre las regiones con mayor prevalencia de TW, e inclusive la posibilidad de segregación de algunas alteraciones genéticas que predispongan al TW.

Descripción clínica de los pacientes estudiados: Abordaremos aquellos resultados que no coinciden con lo descrito en la bibliografía, o son de interés según los objetivos propuestos. La masa abdominal sin otro síntoma se plantea que ocurre en el 75 y el 80% de los pacientes (1), en este estudio se presenta en alrededor del 46,7 % de los casos, esta diferencia puede deberse al tamaño de la muestra, o ser una evidencia de diagnóstico muy avanzado de la enfermedad, pues de hecho la masa tumoral palpable ya es una etapa tardía de la misma. Se confirmó la hematuria como síntoma de mal pronóstico. El estadio en el que se encuentra el mayor número de pacientes es el IV y no el I como se encuentra descrito (5). En el estadio IV se ubican las persona con metástasis fuera de la región abdomino – pelviana, esto constituye otra evidencia más de diagnóstico tardío en los niños/as estudiados/as, a lo cual también contribuye el hecho de que la supervivencia dentro de este grupo se comporta más baja que lo descrito (65 – 75%) (6), lo que puede ser motivado por una metástasis muy propagada que abarca más de un órgano, como ocurre en el 50 %, aunque ello depende además de la eficacia y respuesta al tratamiento. La supervivencia global descrita en la literatura es entre 80 – 90% (1), y se observó un 60%, este nivel de supervivencia está relacionado con la detección de la enfermedad en períodos muy avanzados, lo cual es corroborado también por el hecho de que en el 60 % la causa de muerte fue la metástasis. Los caso de los niños/as con riñón poliquistico, ectasia renal bilateral que después se relacionó con el TW bilateral sincrónico, la CIV y la agenesia renal, IRC III conducen a la reflexión sobre posibles causas genéticas; el primero producto de la expresividad variable de síndromes como el de hiperparatiroidismo hereditario y tumor mandibular y el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). Los tres últimos con alteraciones en la expresión del WT 1 pues su producto génico además de participar en el desarrollo del sistema genitourinario, específicamente en la transición mesénquima-epitelial (MET), lo hace también en el corazón pero en la transición de epitelio a célula mesenquimal (EMT), además de garantizar el normal funcionamiento del riñón. De las 14 familias entrevistadas sólo se han identificado con seguridad las causas hereditarias del TW en dos pacientes, la niña con hemihipertrofia, que el padre también la presenta, y la paciente portadora de una translocación entre los cromosomas 13 y 14 paternos, lo que representa el 14,3%. En la bibliografía se refleja que entre el 10 y el 15% de los TW son de causa hereditaria (2), por lo que coinciden los resultados obtenidos. El primer caso sería una causa sindrómica, dentro de los síndromes con sobrecrecimiento pediátrico (BWS) y la siguiente por una aberración cromosómica constitucional. La ausencia de otros parientes con TW corresponde con lo descrito: el TW es una enfermedad esporádica, es decir, producto de nuevas mutaciones en el 98% de los casos, y sólo el 2% tiene familiares afectados (2). La edad de aparición del cáncer en los familiares de los afectados con TW no permite especular sobre una posible segregación de genes para la susceptibilidad a tumores, sino a un comportamiento similar al observado en la población en general.

CONCLUSIONES

A través de la entrevista y el examen físico se determinaron factores genéticos, asociados a la aparición del tumor de Wilms; la presencia de defectos congénitos, los resultados en estudios prenatales, la historia obstétrica de la madre y las otras enfermedades que acompañaron al nefroblastoma resultaron relevantes en este sentido. Además la caracterización clínica brindó elementos importantes en el establecimiento de estrategias para el manejo adecuado del TW en Cuba; ejemplos de dichos aspectos son predominio de estadio avanzado en el momento del diagnóstico y supervivencia general más baja de lo descrito en la literatura. Se hace necesario un estudio similar con una muestra más representativa de la situación nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. eMedicine [página web en la Internet]. WebMD; © 1996-2006 [Actualizado 2006 Dic 19; citado 2008 Oct 21]. Wilms Tumor. [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2440.htm>.
2. Scott RH, Stiller CA, Walker L and Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43:705–715.
3. Rojas I. Bioética y genética. *Rev Cubana Genet Comunit* 2007;1(1):9-14.
4. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P. Racial variation in incidence of Wilms' tumor: relationship to congenital anomalies. *Med Pediatr Oncol* 1984;12:401–5.
5. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, CoppesMJ. Management of Wilms' tumor: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004;5:37–46.
6. Varan A. Wilms' Tumor in Children: An Overview. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c83–c90.