

Volume 1
Número 6
10 de abril de 2003

GBETH Newsletter



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Caso Clínico: Tumor Wilms e Síndrome de Denys-Drash

AS, admitida no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A.C. Camargo em 23 de março de 2001.

História atual

Ao nascimento apresentou genitália ambígua e tumor renal a esquerda. Foi submetida a nefrectomia em outro serviço.

Anátomo-Patológico

Tumor de Wilms estágio I

Hipótese Diagnóstica

Tumor de Wilms + Síndrome de Denys-Drash

Tratamento Proposto

Quimioterapia - Actinomicina e Vincristina

A paciente apresentava cariótipo XY, foi programada cirurgia da genitália.

Em 26 de agosto de 2002, retornou ao Departamento com uma massa renal à direita. Foi proposto tratamento quimioterápico com o objetivo de evitar a nefrectomia. Entretanto não houve resposta ao tratamento, ocorrendo um crescimento progressivo da massa. Foi realizado tratamento radioterápico, também sem resposta terapêutica.

Devido ao quadro de insuficiência respiratória causada pelo grande volume tumoral, foi submetida a ressecção do tumor com nefrectomia radical. Iniciou então tratamento dialítico.

*Caso Clínico:
Tumor de Wilms e
Síndrome de
Denys-Drash
pgs 1 a 3*

*Programação das
próximas reuniões
pg 3*

*Resumos de Artigos
"Avanços na Genética
do Tumor de Wilms."
"Tratamento
cirúrgico"
pg 4*

Neste Número



GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

Discussão: Tumor de Wilms

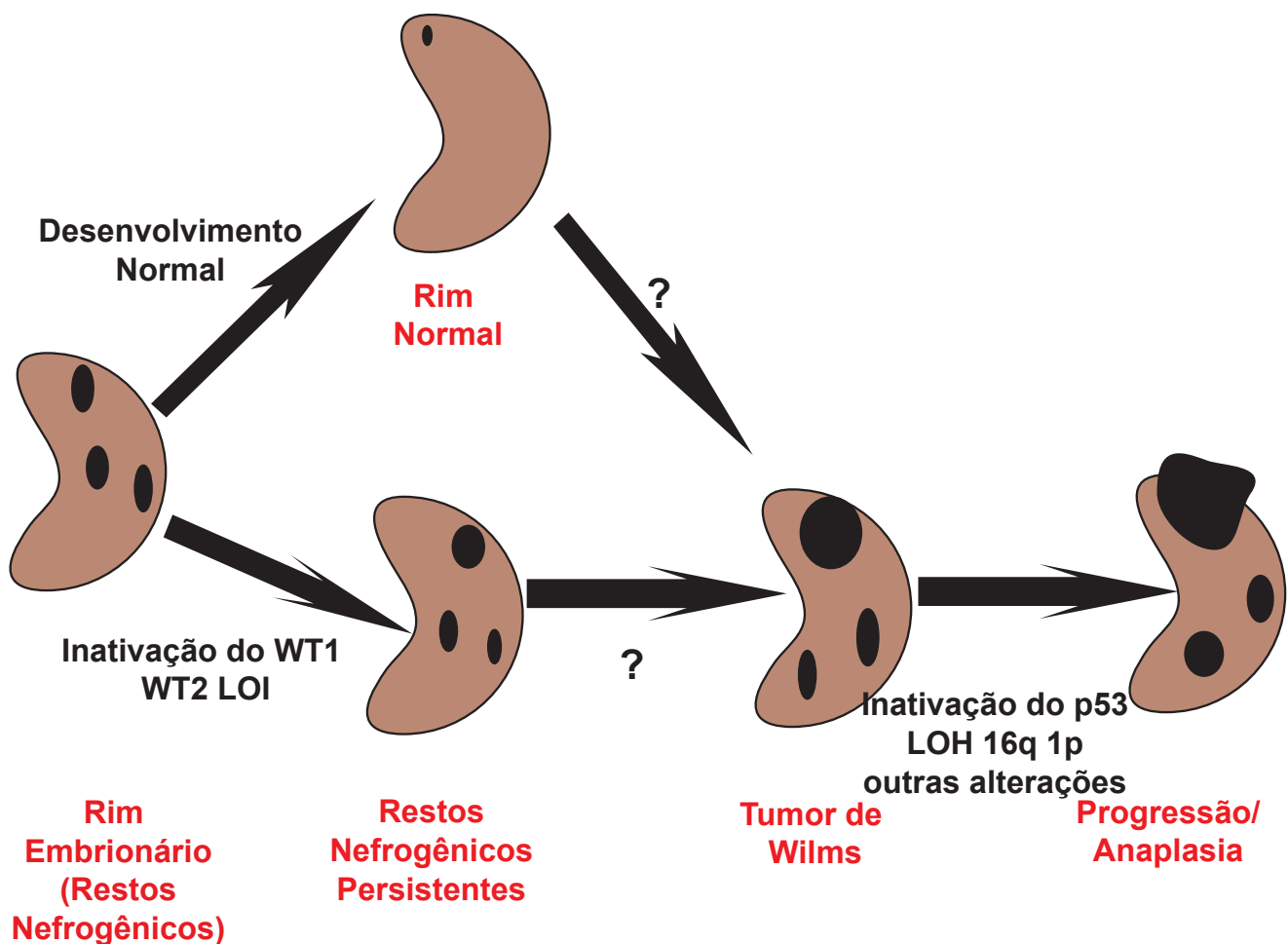
Beatriz de Camargo; Simone T Sredni

Os TW, também conhecido como nefroblastoma, são neoplasias embrionárias originárias das células do blastema metanéfrico primitivo formador do rim no embrião. São constituídos por três componentes: blastema, estroma e epitélio. Qualquer um dos 3 componentes pode predominar. É de grande importância a avaliação do parênquima renal adjacente no sentido de se pesquisar a ocorrência de restos embrionários pois a sua presença está relacionada à predisposição ao desenvolvimento de tumor bilateral. A maioria dos TW é esporádica, apenas 1% são familiares. Dez por cento apresentam doença bilateral. Síndromes de malformações congênitas podem estar associadas aos TW, sendo as mais comuns: a síndrome de Denys-Drash (SDD) caracterizada por TW, pseudo-hermafroditismo e falência renal por esclerose mesangial progressiva, a síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) caracterizada por hemihipertrofia e predisposição a múltiplos tipos de tumores incluindo TW e a síndrome WAGR caracterizada por TW, aniridia, malformações gêno-urinárias e retardo mental. Os eventos genéticos que levam à formação dos TW são complexos. Vários genes devem estar associados. O gene WT1 foi identificado em 1990 e a aplicação da hipótese de Knudson aos tumores de Wilms não é suficiente para explicarmos a origem de todos os TW como nos Retinoblastomas. Acredita-se que no mínimo 4 genes estão envolvidos na tumorigenese do TW. A maioria se originam de mutações somáticas restritas ao tecido tumoral. O gene supressor de tumores WT1 está localizado no cromossomo 11p13 e codifica a proteína WT1. A proteína WT1 exerce importante papel no desenvolvimento do trato gêno-urinário (TGU) por ser um fator transcricional regulador da expressão de genes necessários para o desenvolvimento do TGU. O gene WT1 está inativado em menos de 10% dos tumores esporádicos, mas apresenta mutações germinativas nas crianças com SDD. Nos casos de SDD, a alteração do gene WT1 não é uma deleção mas mutações pontuais que alteram a função da proteína. A síndrome de Denys-Drash (SDD) foi descrita por Denys et al. em 1967 e mais tarde em 1970 Drash acrescentou mais 2 exemplos e a partir daí ficou denominada de Denys-Drash. Classicamente consiste na tríade: nefropatia, TW e pseudohermafroditismo. Falência renal esta descrito em aproximadamente 60% dos casos em idade precoce. Devido a alta possibilidade de ocorrer TW alguns autores sugerem nefrectomia "profilática" em crianças portadoras de SDD. Correlações entre fenótipo e genótipo auxiliam uma melhor compreensão do papel do WT1 e pode orientar a conduta cirúrgica nesses casos.

Modelo da Tumorigênese do Tumor de Wilms

(Curr Opinion Pediatr 2002:14:5-11.)

Inativação de mutações do gene WT1 ou perda da impressão epigenética(imprinting) de genes no locus WT2 predispõe a persistência de restos nefrogênicos.(RN) Eventos genéticos adicionais ainda não esclarecidos levam a formação do TW. Outros eventos genéticos tais como mutação do p53, perda da heterozigose do 16q e 1p podem ocorrer e determinam o comportamento biológico do tumor.



Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Hospital do Câncer

Data	Tema	Coordenador
15/04/2003	Teste genético populacional Registro de Câncer Colorretal Hereditário	Dr Samuel Aguiar Jr Erika M M Santos
22/04/2003	Carcinoma medular de tireóide	Dr André L Carvalho
29/04/2003	Neoplasia Endócrina Múltipla 1	Dr Gustavo C Guimarães

Resumo de Artigo: Avanços na Genética do Tumor de Wilms

Recent advances in Wilms tumor genetics.

Dome JS, Coppes MJ.

Curr Opin Pediatr 2002 Feb;14(1):5-11

Department of Hematology and Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee

The past decade has witnessed substantial growth in our knowledge of the genes and loci that are altered in Wilms tumor. Although Wilms tumor was one of the original paradigms of Knudson's two-hit model of cancer formation, it has become apparent that several genetic events contribute to Wilms tumorigenesis. Recent research has identified targets and regulators of the first Wilms tumor gene, WT1, has uncovered several candidate genes at the second Wilms tumor locus, WT2, and has identified two familial Wilms tumor loci, FWT1 and FWT2. The recent discovery of activating beta-catenin mutations in some Wilms tumors has also implicated the Wnt signaling pathway in this neoplasm. Recurrent abnormalities of other loci, including 16q, 1p, and 7p, have indicated that these sites may harbor Wilms tumor genes. An enhanced understanding of these and other genetic lesions will provide the foundation for novel targeted Wilms tumor therapies

Resumo de Artigo: Manejo Cirúrgico de acordo com o genótipo/fenótipo das doenças relacionadas ao WT1

Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (drash, frasier syndromes).

Auber F, Lortat-Jacob S, Sarnacki S, Jaubert F, Salomon R, Thibaud E, Jeanpierre C, Nihoul-Fekete C.

J Pediatr Surg 2003 Jan;38(1):124-9

Hospitale des Malades, Paris, France.

Background/Purpose: The WT1 gene plays a role in urogenital and gonadal development. Germline mutations of this gene have been observed in patients with Drash or Frasier syndrome (Sd). The purpose of this report is to compare phenotype and genotype of these patients. METHODS: Retrospective study of 12 patients treated since 1980 for WT1 gene-related disorders was conducted. RESULTS: End-stage renal disease (ESRD) occurred in 9 patients, mostly because of diffuse mesangial sclerosis (DMS) or focal and segmental glomerular sclerosis (FSGS). Seven patients underwent kidney transplantation, and 2 died. Eleven tumors occurred: 8 Wilms' tumors, one soft tissue tumor, one bladder papilloma, and one gonadoblastoma. Wilms' tumors occurred at a younger age than expected. Eight patients had a 46,XY karyotype. One of these XY patients had female phenotype (Frasier syndrome); she was raised as a girl with bilateral gonadectomy. Seven XY patients had ambiguous phenotype; 4 have been raised as boys and 3 as girls. Four patients had a 46,XX karyotype; they had female genitalia and were raised as girls. WT1 gene analysis was performed in 10 patients and showed heterozygous germline mutations in exon 9 (n = 6), intron 9 (n = 1), exon 3 (n = 1), exon 4 (n = 1), or exon 7 (n = 1). CONCLUSIONS: ESRD was secondary to DMS when exon 9 was mutated, and secondary to FSGS when intron 9 was mutated. When exon 3, 4, and 7 were mutated, no nephropathy has been observed. Wilms' tumors occurred with any kind of WT1 mutation except intron 9. Abnormal sexual differentiation has been observed in all XY patients with WT1 mutation, and the most profound inversion of phenotype was observed with mutation in intron 9. Correlation between phenotype and genotype provides better understanding of the role of WT1, and can help the surgeon in the management of these patients