PRESENTACIÓN DE CASO

Tumor de Wilms con componente hereditario, a propósito de un caso clínico

Wilms tumor with hereditary component, regarding a clinical case

Lismar Ledián Hernández Arias [1]

Isabella Barrios Lafuente [1]

Dr. Juan Carlos Arranz Pozo [1]

MSc. Dra. Yanetsa Quirós Rodríguez [1]

[1]Hospital Pediátrico de Camagüey "Eduardo Agramonte Piña"

Resumen:

Introducción: El Tumor de Wilms o nefroblastoma constituye el más frecuente de los cánceres renales pediátricos y la quinta neoplasia maligna en pediatría, en el cual se encuentran células malignas de estirpe mesodérmica. La media de edad del diagnóstico es de 3,5 años y se percibe como una masa abdominal palpable, asintomática, poco móvil, que no cruza la línea media y topográficamente puede ser unilateral o bilateral. Estos tumores se caracterizan por una gran heterogeneidad genética y clínica, dada por los síndromes genéticos a los que se asocia y los genes involucrados en su etiopatogenia.

Presentación del caso:Transicional de dos años y cuatro meses, blanco, masculino, con antecedentes familiares de madre con diagnóstico de tumor de Wilms al año de edad, operada, con evolución clínica favorable. Es traído a consulta al año y 11 meses, porque la madre detectó un aumento de volumen en la región izquierda del abdomen, asintomático. En la ultrasonografía abdominal y

tomografia computarizada (TC) se detecta una imagen tumoral en el polo inferior del riñón izquierdo. Se realiza tratamiento quirúrgico y biopsia del tumor que describe las características histológicas típicas de Tumor de Wilms.

Conclusiones:El conocimiento de las características clínicas y genéticas del Tumor de Wilms permitirá realizar acciones en la atención primaria de salud encaminadas al diagnóstico precoz y la prevención de las complicaciones

Palabras clave: tumor de Wilms; cáncer renal; reporte de caso

Abstract:

Introduction: Wilms Tumor or nephroblastoma is the most frequent pediatric renal cancer and the fifth malignant neoplasm in pediatrics, in which malignant cells of mesodermal lineage are found. The average age of diagnosis is 3.5 years old and is perceived as a palpable, asymptomatic, slightly mobile abdominal mass that does not cross the midline and topographically can be unilateral or bilateral. These tumors are characterized by great genetic and clinical heterogeneity, given by the genetic syndromes to which they are associated and the genes involved in their etiopathogenesis.

Presentation of the case:Transitional boy, two years and four months old, white, male, with a family history of a mother diagnosed with Wilms tumor at one year of age, operated on, with favorable clinical evolution. He is brought to the consultation at one year and 11 months, because the mother detected an increase in volume in the left region of the abdomen, asymptomatic. Abdominal ultrasonography and computed tomography detected a tumor image in the lower pole of the left kidney. Surgical treatment and biopsy of the tumor is performed, which describes the typical histological characteristics of Wilms tumor. Currently with favorable clinical evolution without signs of metastasis.

Conclusions:Knowledge of the clinical and genetic characteristics of Wilms Tumor will allow actions in primary health care aimed at early diagnosis and prevention of complications.

Keywords: Wilms tumor; Kidney cancer; case report

Introducción

El tumor de Wilms fue descrito en 1899 por Max Wilms, sobresaliente cirujano alemán.[1] A nivel mundial se reporta una incidencia de 8,3 a 15,1 casos por un millón de niños menores de 15 años.[1;3] En los Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 650 casos.[3] En Cuba, se reporta una incidencia anual de aproximadamente 16 a 20 casos menores de 15 años, para una tasa de 0,7 por 100 000 habitantes. [7]

La mayoría de los casos son esporádicos, mientras que un 10-15% se presentan en relación con síndromes malformativos genéticos que predisponen al desarrollo tumoral como Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash o WAGR.[1].

El nefroblastoma se considera un paradigma de la heterogeneidad genética, pues mutaciones en diferentes genes pueden dar lugar a una misma enfermedad. La mutación ocurre principalmente en los genes supresores de tumores WT1 y WT2, ambos localizados en el locus 11p-13 y 11p-15, respectivamente. Con menos frecuencia se pueden encontrar alteraciones en los cromosomas 1, 7, 16, 19 y el X. La frecuencia de las anomalías relacionadas con tumor de Wilms enfatiza la necesidad del asesoramiento, seguimiento periódico y pruebas genéticas en estos pacientes. (3)

El diagnóstico de esta enfermedad está basado en los hallazgos clínicos, el estudio radiológico y anatomopatológico.[1] El estudio del ADN permite la identificación de la mutación. [3]

El propósito de esta investigación es la presentación de un caso clínico de Tumor de Wilms hereditario, con la finalidad de promover el conocimiento de los fundamentos moleculares y las características genéticas y clínicas, así como la importancia de un tratamiento oncológico y quirúrgico temprano del tumor de Wilms en pacientes con antecedentes familiares de esta enfermedad.

Presentación del caso:

Transicional de 2 años de edad, de piel blanca y sexo masculino, producto de un parto eutócico a las 38.6 semanas con peso al nacer de 2494 gramos, con antecedentes personales pre-, peri- y posnatales negativos. Antecedente patológico familiar de madre diagnosticada y operada de un tumor de Wilms al año de edad. Es traído al cuerpo de guardia del Hospital Pediátrico de Camagüey "Eduardo Agramonte Piña" por su madre, quien refiere haberle detectado un aumento de volumen en la región izquierda del abdomen a su hijo. Fue evaluado por los servicios de pediatría y cirugía y se confirma al examen físico la presencia de una tumoración localizada en flanco izquierdo de aproximadamente 6 cm de diámetro, poco móvil, no dolorosa y que no cruzaba la línea media. Se auscultan ruidos hidroaéreos normales. Por todo lo anterior se decidió su ingreso en la sala de oncopediatria para posterior estudio y tratamiento.

En sala se le realizan exámenes complementarios:

- Ultrasonografía abdominal: se informa la presencia de una imagen ecogénica de contornos regulares, bien definida, que mide aproximadamente 70 mm de largo, 52 mm de ancho y 73 mm de grosor en el tercio inferior del riñón izquierdo que no provoca dilatación del sistema colector, ni compromete la arteria aorta abdominal, ni la vena cava inferior. (Ver figura 1).

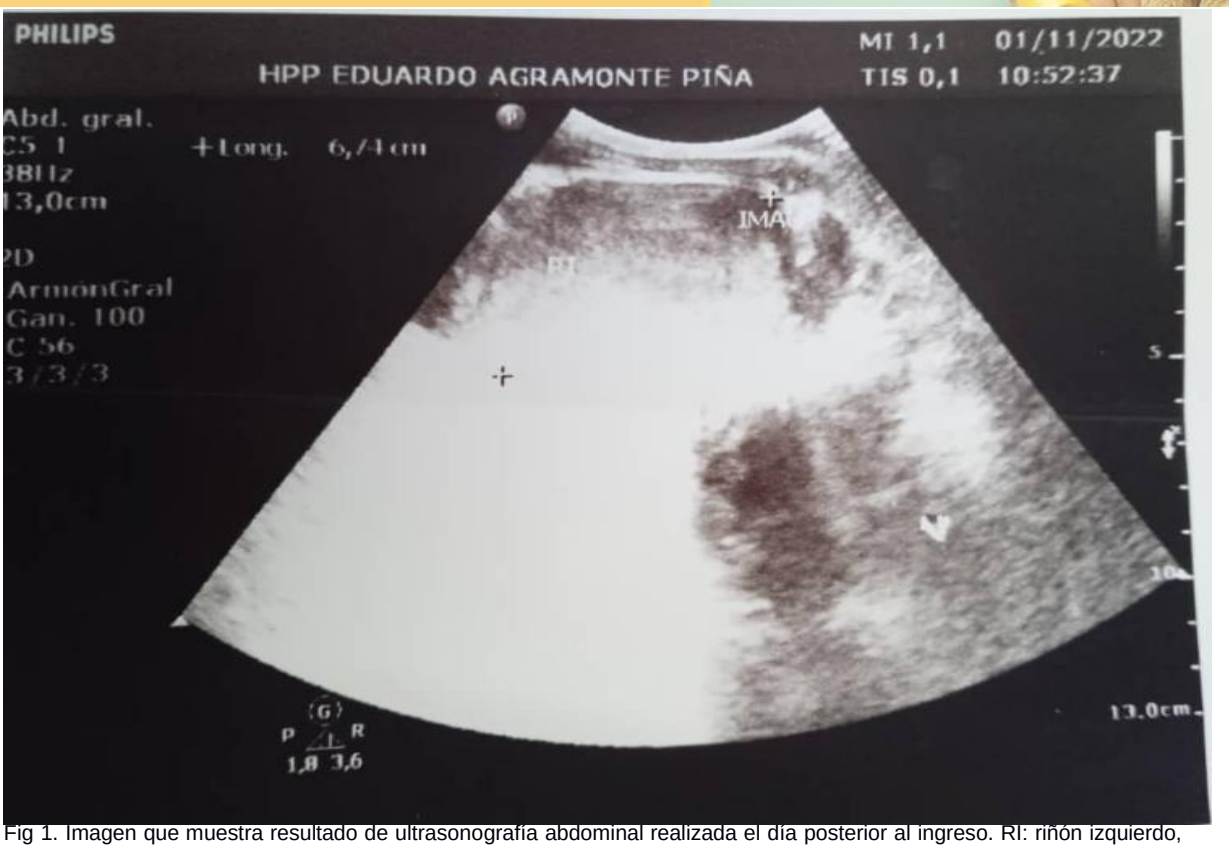

Fig 1. Imagen que muestra resultado de ultrasonografía abdominal realizada el día posterior al ingreso. RI: riñón izquierdo, IMAG: imagen tumoral.

Fuente: Historia Clínica

- Estudios de sangre: hematocrito de 0,34; cifras normales de plaquetas y leucocitos. Hemoquímica dentro de parámetros normales.

- Tomografía computarizada (TC) de abdomen, pelvis y tórax: se encuentra imagen "T" que surge en el polo inferior del riñón izquierdo, que ocupa el hemiabdomen inferior sin cruzar la línea media y desplazando ligeramente asas intestinales sin contactar o desplazar estructuras vasculares. Mide aproximadamente 74 mm de largo, 54 mm de ancho y 74 mm de grosor (diámetro AP). No presenta calcificaciones. Hígado, vesícula biliar, páncreas, bazo, ambas glándulas suprarrenales y riñón derecho sin alteraciones. No alteraciones pleuropulmonares ni mediastínicas. (Ver figura Figura 2).

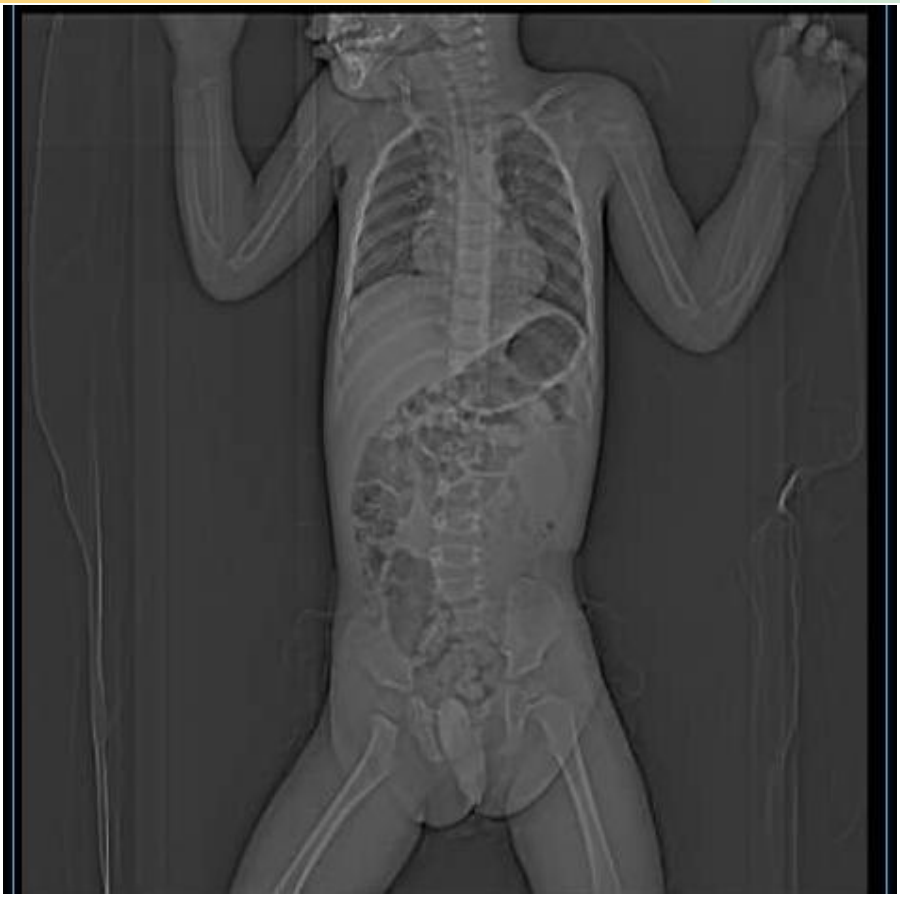

Fig 2. Tomografia computarizada de tórax, abdomen y pelvis.

Fuente: Historia Clínica

A la semana de ingreso hospitalario con previa valoración multidisciplinaria se comienza con tratamiento oncológico citorreductor preoperatorio neoadyuvante, el cual se mantuvo durante las siguientes 5 semanas, obteniendo resultados favorables y logrando reducir el tamaño de la tumoración a 34,4 mm de largo, 30,2 mm de ancho y 32.1 mm de grosor.

Es intervenido quirúrgicamente el día 8 de diciembre de 2022 vía laparotomía realizándole nefrectomía izquierda, y se logra resecar la tumoración sin dificultad ni complicaciones, la que se envía a Anatomía Patológica para estudio. Luego de su recuperación postquirúrgica se traslada nuevamente al servicio de Oncopediatría; a los 5 días de la cirugía se continúa con tratamiento adyuvante.

El informe anatomopatológico muestró un tumor de Wilms de 4 cm de diámetro mayor donde se observa la histología trifásica típica, con predominio del componente estromal y en menor por ciento el epitelial y las células del blastema metanéfrico. No se observa anaplasia ni infiltración de la cápsula.

Transcurridos más de cuatro meses de evolución, luego de todo el tratamiento oncológico y quirúrgico, el paciente se mantiene con seguimiento periódico y evolución clínica favorable, sin signos ni síntomas de metástasis.

Discusión del caso clínico:

El tumor de Wilms raramente se presenta como casos familiares, pero pueden estar relacionados con otros síndromes genéticos, como: [1;3]

- Síndrome WAGR: que se caracteriza por presentar tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retardo en el aprendizaje, y se encuentra relacionado con una deleción intersticial en el cromosoma 11 (del (11p-13)).[3]

-Sindrome de Denys-Drash y Síndrome de Frasier: caracterizado por anomalías genitourinarias como hipospadia, criptorquidia, trastorno de la diferenciación sexual, insuficiencia renal crónica; relacionados con mutaciones en el gen WT1.[3].

-Sindrome de Beckwith-Wiedemann: es un síndrome de sobrecrecimiento que se caracteriza por una hemihipertrofia, macroglosia, onfalocele, pliegues y hoyos en la piel cerca de las orejas y anomalías renales e hipoglucemias. [4].

-Sindrome de Perlman: es un síndrome de sobrecrecimiento raro que se caracteriza por gigantismo fetal, displasia renal, nefroblastomatosis y retardo en el aprendizaje. Se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo a partir de alteraciones en el cromosoma 2.[3]

El caso que se describe se presentó como un tumor no asociado a otras anomalías, por lo que se descarta que sea sindrómico, además se corrobora la presencia de un familiar afectado lo que muestra que es un caso familiar.

El riesgo de padecer Tumor de Wilms familiar es menor del 2%, y en estás familas ocurren mutaciones de la linea germinal WT1, aunque también se han identificado

otros locus en los cromosomas 17 y 19 para los genes FWT1 y FWT2 respectivamente.[3]

El gen WT1 es un factor de transcripción necesario para el desarrollo genitourinario normal, y fundamental para la diferenciación del blastema renal. [3]

Con frecuencia se observa la pérdida de la heterocigocidad, descrita por Alfred Knudson, en 1971, como la teoria del "*Two Hit*" o doble golpe, que se refiere a que existe una primera mutación en la línea germinal, si aparece un factor ambiental que produzca una segunda mutación somática en el alelo denominado salvaje, con perdida del alelo normal, entonces aparece la enfermedad. Se presenta entonces una paradoja, a pesar de que la mutación se hereda con patrón de herencia autosómico dominante, solo se expresa en homocigosis. [6]

A partir de las características histopatológicas tumorales y renales se divide en dos grupos según pronóstico: [3]

-Tipo histológico favorable: imita el desarrollo trifásico del riñón normal que comprende tipos celulares blastémicas, epiteliales y estromales. No todos los tumores son trifásicos, los tumores monofásicos acarrean dificultades para su diagnóstico. [3] Son los más comunes y tienen un mejor pronóstico.

-Tipo histológico anaplásico: presenta dos criterios histológicos para confirmar el diagnóstico: primero, la presencia de figuras mitóticas poliploides multipolares con agrandamiento nuclear marcado y, segundo, la presencia de hipercromasia. [3]

Además se han descrito otras variantes como el tumor de Wilms teratomatoso, el cual puede presentar contenido que proviene de las tres hojas embrionarias como son tejido encefálico (elementos gliales), elementos de tejido digestivo, piel, cartílago, uñas, fragmentos de huesos.[7]

Apoyándose en estudios radiológicos y de hallazgos quirúrgicos y patológicos de la nefrectomía se han estadificado según su gravedad, en América del Norte el sistema de estadificación que se utiliza es: [3]

-Estadio I: el tumor se limita al riñón y se resecó por completo, la cápsula renal está intacta, el tumor no se rompió ni se obtuvo una biopsia antes de la estirpación, no hay compromiso de vasos del seno renal, no hay indicios de tumor en los márgenes de la resección ni fuera de ellos, todas las muestras de ganglios linfáticos son negativas.(3)

-Estadio II: el tumor se resecó por completo y no hay indicios de él en los márgenes de la resección ni fuera de ellos, el tumor se extiende fuera del riñón penetrando la cápsula, invadiendo tejidos blandos del seno renal, incluso los vasos del seno renal presentan células tumorales. Todas las muestras de ganglios dan negativas. (3)

-Estadio III: tumor residual no hematógeno limitado al abdomen después de la cirugía, que es posible que se encuentre en cualquiera de las siguientes situaciones:

* El tumor penetró la superficie peritoneal.

* Se encuentran implantes tumorales en la superficie peritoneal.

* Compromiso tumoral de ganglios linfáticos del abdomen o pelvis.

* Queda tumor macroscópico y microscópico después de la cirugía.

* No es posible la extirpación completa del tumor. (3)

- Estadio IV: en este estadio el tumor de Wilms debe satisfacer uno de los siguientes criterios:

* Metástasis hematógena (pulmonares, hepáticas, óseas y encefálicas).

* Metástasis ganglionares fuera de la región abdomino-pélvica.(3)

- Estadio V: en este el tumor se encuentra con compromiso tumoral bilateral en el momento del diagnóstico.(3)

Por todo lo anteriormente expuesto se planteó para este caso clínico un diagnóstico de tumor de Wilms familiar unilateral estadío I tipo histológico favorable.

Entre los diagnósticos diferenciales fundamentales del tumor de Wilms se incluyen:

- Neuroblastoma: Se descarta está patología debido que se palpa una masa que por lo general sobrepasa la línea media que se acompaña de síntomas paraneoplásicos como la fiebre y su principal diferencia son los estudios radiográficos que evidencian el origen del tejido tumoral fundamentalmente en las glándulas suprarrenales, así como la realización de la biopsia. [8].

- Sarcoma de Células claras del riñón: Se excluye este diagnóstico debido a que en estudios anatomopatológicos las células tienen un aspecto claro o transparente cuando se observa al microscopio lo que constituye la principal diferencia para establecer el diagnóstico con el Tumor de Wilms. [9]

-Tumor rabdoide maligno del riñón: es un tumor maligno renal pediátrico que se presenta en niños menores de dos años. En la mayoría de los casos , los primeros síntomas están ligados a los efectos de la compresión de un tumor voluminoso, con dificultad respiratoria, masa abdominal o parálisis de los nervios periféricos. Este tumor es el de peor pronóstico, debido a que en el momento de su diagnóstico generalmente se evidencia metástasis en diferentes órganos. [10]

Tratamiento:

Su tratamiento depende de su clasificación histopatológica y del estadio en que se encuentre la enfermedad. En los pacientes con tumor de tipo histológico favorable, estadio I y II es suficiente el tratamiento durante 18 semanas. En pacientes en estadio III y IV es posible administrar tratamiento durante seis meses en lugar de 15 meses. Se comienza con tratamiento oncoespecífico citorreductor para luego intervenir quirúrgicamente. La función más importante del cirujano es asegurar la extirpación completa del tumor sin ruptura y evaluar la extensión de la enfermedad. El procedimiento de elección es la nefrectomía radical y el muestreo de ganglios linfáticos, vía laparotomía. En pacientes con tumores resecables no se obtienen biopsia preoperatoria ni durante la cirugía, porque ambas suben la estadificación tumoral. [3]

Es de vital importancia un diagnóstico temprano para obtener una evolución clínica favorable, ya que mientras menor sea el estadio del tumor, mejores resultados se obtendrán en el tratamiento tanto oncológico como quirúrgico.

Conclusiones

Las enfermedades genéticas plantean, por su propia naturaleza, una serie de retos particulares para la ciencia y sobre todo para las personas que la padecen. El tumor de Wilms es una de ellas, pues se evidencia a muy temprana edad y puede comprometer la vida del paciente. Los conocimientos acerca de los mecanismos moleculares implicados en la génesis del tumor de Wilms, así como las características genéticas y clínicas y la importancia de un tratamiento oncológico y quirúrgico temprano, deben conducir en los próximos años al diseño de protocolos terapéuticos más eficaces y más útiles en las numerosas formas de presentación de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Theilen TM, Braun Y, Bochennek K, Rolle U, Fiegel HC, Friedmacher F. Multidisciplinary Treatment Strategies for Wilms Tumor: Recent Advances, Technical Innovations and Future Directions. Front Pediatr [Internet]. 2022 PMC9333359]; 10:[852185 p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9333359/pdf/fped-10-852185.pdf.

2. Høgsholt S, Asdahl PH, Rechnitzer C, Winther JF, Birn H, Hasle H. Kidney disease in very long-term survivors of Wilms tumor: A nationwide cohort study with

sibling controls. Cancer medicine [Internet]. 2023 Jan PMC9883410]; 12(2):[1330-8 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9883410/pdf/CAM4-12-1330.pdf.

3. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment National Cancer Institute2023 [Available from: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq#_723_toc.

4. Quarello P, Carli D, Biasoni D, Gerocarni Nappo S, Morosi C, Cotti R, et al. Implications of an Underlying Beckwith-Wiedemann Syndrome for Wilms Tumor Treatment Strategies. Cancers [Internet]. 2023 Feb 17 PMC9954715]; 15(4). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9954715/pdf/cancers-15-01292.pdf.

5. Hernández Fernández RA. El tumor de Wilms. Un paradigma de heterogeneidad genética: a paradigm of genetic heterogeneity. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2011; 10:[0- pp.]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000200008&nrm=iso.

6. Stafford N. Alfred G Knudson. BMJ [Internet]. 2016; 354:[i4862 p.]. Available from: https://www.bmj.com/content/bmj/354/bmj.i4862.full.pdf.

7. Graverán Sánchez LA, Verdecia Cañizares C, Alonso Pírez M, Pineda Fernández D. Nefroblastoma o tumor de Wilms teratomatoso. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2017; 89:[1-9 pp.]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000400011&nrm=iso.

8. Alborzinia H, Flórez AF, Kreth S, Brückner LM, Yildiz U, Gartlgruber M, et al. MYCN mediates cysteine addiction and sensitizes neuroblastoma to ferroptosis. Nature cancer [Internet]. 2022 Apr PMC9050595]; 3(4):[471-85 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9050595/.

9. Morales López MJ, Vargas Hernández MP, Miranda Solis L. Sarcomadecélulasclarasrenalesenlaedadpediátrica: diagnóstico diferencial y manejo. Revista Medica Sinergia [Internet]. 2020 12/01; 5(12):[e412 p.]. Available from: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/412.

10. Romera Barba E, Sánchez Pérez A, Duque Pérez C, García Marcilla JA, Vázquez Rojas JL. Tumor rabdoide maligno de colon: a propósito de un caso☆. Cirugía Española [Internet]. 2014; 92(9):[638-40 pp.]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-tumor-rabdoide-maligno-colon-proposito-S0009739X14001055.