

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS E PERIOSTITE

Chromosomal alterations and periostitis

Marcelo Razera Baruffi¹
Ester Silveira Ramos²
Edgard Eduard Engel³

¹ Doutor em Genética –
FMRP-USP. Docente do
Departamento de Genética,
Instituto de Biociências de
Botucatu, Universidade
Estadual de São Paulo, Botu-
catu, São Paulo, Brasil.

² Doutora em Genética –
FMRP – USP. Docente do
Departamento de Genética,
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Universi-
dade de São Paulo, Ribeirão
Preto, São Paulo, Brasil.

³ Doutor em Medicina –
FMRP-USP. Docente do
Departamento de Ortopedia
e Anestesiologia, Faculdade
de Medicina de Ribeirão
Preto, Universidade de São
Paulo, Ribeirão Preto, São
Paulo, Brasil.

Autor correspondente:
Marcelo Razera Baruffi
mbaruffi@ibb.unesp.br

Recebido em: 10/12/2019

Aceito em: 08/07/2020

BARUFFI, Marcelo Razera, RAMOS, Ester Silveira e ENGEL, Edgard Eduard. Alterações cromossômicas e periostite. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 419-426, 2020.

RESUMO

Introdução: A periostite é uma inflamação do periósteo que pode se estender para os tecidos moles adjacentes. Há pouca informação na literatura sobre alterações genéticas nessas lesões, as quais são reparadas por intensas reações de proliferação osteoblástica e possuem curso clínico semelhante ao das osteomielites crônicas inespecíficas, que podem evoluir para neoplasias. **Objetivo:** análise citogenética de amostra de periostite para detecção e descrição de alterações cromossômicas, principalmente as associadas com desenvolvimento de neoplasias. **Métodos:** material obtido de lesão em palato de paciente, um homem de 74 anos de idade, submetido anteriormente a cirurgias de remoção de carcinoma basocelular em nariz e cavidade oral. Após a coleta, com estudo histopatológico confirmando apenas material de periostite, a amostra foi submetida à análise citogenética a

partir de cultura de células e bandamento GTG. **Resultados:** o cariótipo composto evidenciou, como alterações clonais, monossomia dos cromossomos 10, 15, 20 e 22; trissomia do cromossomo 22; inversão do cromossomo 12 e deleção de 15q. O grande número de alterações cromossômicas estaria relacionado com a alta taxa de proliferação celular, a qual poderia induzir replicação celular desbalanceada e instabilidade genética. Há genes, envolvidos com desenvolvimento de neoplasias, localizados nos pontos de quebra das alterações estruturais encontradas nos cromossomos 12 e 15. **Conclusão:** foram evidenciadas várias alterações cromossômicas que refletiriam a proliferação celular local. A análise citogenética em casos de periostite poderá auxiliar na descoberta de biomarcadores de prognóstico e ser utilizada, futuramente, na rotina médica para um melhor manejo dos pacientes.

Palavras-chave: Periostite. Citogenética. Processo reparativo. Medicina Translacional.

ABSTRACT

Introduction: *Periostitis is an inflammation of the soft tissues adjacent to the bone that affects the periosteum. There is little information in the literature about genetic alterations in these lesions, which are repaired by intense osteoblast proliferation reactions and present a clinical course that resembles that of nonspecific chronic osteomyelitis that may progress to neoplasms.* **Objective:** *Cytogenetic analysis of periostitis sample for detection and description of chromosomal alterations, especially those associated with cancer development.* **Methods:** *Material obtained from a palate lesion of a 74-year-old man who had previously undergone surgery to remove basal cell carcinoma in the nose and oral cavity. After collection, with a histopathological study confirming only periostitis material, the sample was submitted to a cytogenetic analysis from cell culture and GTG banding.* **Results:** *The composite karyotype showed, as clonal alterations, monosomy of chromosomes 10, 15, 20, and 22; trisomy of chromosome 22; inversion of chromosome 12, and deletion of 15q. The large number of chromosomal alterations would be related to the high rate of cell proliferation, which could induce unbalanced cell replication and genetic instability. There are genes, which are involved in the development of neoplasms, mapped at the breakpoints of structural changes found on chromosomes 12*

BARUFFI, Marcelo
Razera, RAMOS, Ester
Silveira e ENGEL, Edgard
Eduard. Alterações
cromossômicas e
periostite. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 39, n. 2,
p. 419-426, 2020.

BARUFFI, Marcelo
Razera, RAMOS, Ester
Silveira e ENGEL, Edgard
Eduard. Alterações
cromossômicas e
periostite. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 39, n. 2,
p. 419-426, 2020.

and 15. **Conclusion:** *Several chromosomal alterations that were observed would reflect local cell proliferation. Cytogenetic analysis of periostitis may help in the discovery of prognostic biomarkers and may be used in the medical routine for better patient management in the future.*

Keywords: *Periostitis. Cytogenetics. Reparative Process. Translational Medicine.*

INTRODUÇÃO

A periostite é uma inflamação do perióstio e pode ter múltiplas causas (ROBBINS e COTRAN, 1983). A lesão provocada pela periostite é reparada por intensas reações de proliferação osteoblástica a partir, principalmente, do perióstio. O curso clínico desta lesão assemelha-se ao de outras inflamações crônicas, em que ocorre a produção de espécies reativas de radicais livres de oxigênio e nitrogênio (WEISEMAN e HALLIWEL, 1996).

Lesões reativas e reparativas do osso e perióstio podem, muitas vezes, serem confundidas com neoplasias. Por esse motivo, a avaliação clínica, radiológica e das características histológicas desses casos precisa ser muito criteriosa (HOCH e MONTAG, 2011). Adicionalmente, novas ferramentas, citogenéticas e moleculares, têm sido desenvolvidas, e biomarcadores são intensamente procurados para a identificação da etiologia, diagnóstico e/ou verificação do prognóstico de lesões ósseas (MOBASHERI *et al.*, 2017).

A análise citogenética e a detecção de alterações cromossômicas auxiliam na identificação de genes candidatos, que são posteriormente estudados por meio de técnicas de Biologia Molecular na procura desses biomarcadores (YUCESYOY *et al.*, 2015). Com exceção da descrição da associação de uma alteração cromossômica, a translocação envolvendo os cromossomos 1 e 17 [t(1;17)(q32;q21)], em casos de lesão de Nora ou osteocondroma parosteal bizarro, a qual apresenta achados histológicos semelhantes à periostite reativa florida (HOCH e MONTAG, 2011), não há informações na literatura sobre alterações cromossômicas ou gênicas no caso específico das periostites.

O objetivo do presente trabalho foi realizar a análise citogenética de uma lesão óssea, cujo exame histopatológico evidenciou uma periostite crônica inespecífica, visando a detecção de alterações cromossômicas características para utilização em estudos de biomarcadores e melhor entendimento da etiologia dessa lesão.

PACIENTE, MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP – Botucatu (Of. 144/08 – CEP).

O paciente, um homem de 74 anos, foi encaminhado com histórico de 21 cirurgias da face, que se iniciaram 13 anos antes da cirurgia em que foi coletado o material para o presente estudo. Na primeira intervenção, foi constatado um carcinoma basocelular de pele do nariz, o qual apresentou, posteriormente, várias recidivas e acometimento da mucosa nasal. Sete anos depois da primeira cirurgia, foi observado carcinoma epidermóide pouco diferenciado em palato e, dois meses depois, processo inflamatório crônico inespecífico ativo e hiperplasia pseudocarcinomatosa do epitélio do palato duro.

Após três anos, foi encontrado processo inflamatório crônico com área focal de displasia moderada em epitélio de revestimento de palato duro, que evoluiu para um carcinoma epidermóide pouco diferenciado e ulcerado em palato duro. A neoplasia de palato atingia as margens de ressecção cirúrgica e o plano ósseo sem ultrapassá-lo. Nessa última cirurgia, foi coletado o material para o estudo.

Um mês após, foi realizada nova cirurgia, na qual foi identificado fragmento de epitélio pavimentoso pluriestratificado com áreas de hiperplasias sem sinais de malignidade. Dez meses depois, após nova cirurgia, foi evidenciada mielodisplasia secundária na região das primeiras lesões (não no local em que foi coletado material para o estudo genético) e, logo após, óbito do paciente.

No resultado do exame anatomopatológico dos fragmentos enviados para a análise genética, foi evidenciada periostite crônica inespecífica que infiltrava as partes moles circunjacentes do tecido ósseo, sem afetá-lo diretamente. O laudo final foi de uma periostite crônica inespecífica.

ANÁLISE CITOGENÉTICA

A amostra da lesão foi coletada durante a intervenção cirúrgica e os fragmentos (apenas material da periostite, confirmada pelo estudo histopatológico) lançados em cultura. Posteriormente, foram realizados procedimentos metodológicos de bandeamento GTG, segundo descrito anteriormente (BARUFFI *et al.*, 2001). A análise citogenética foi realizada conforme recomendações do *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN) 2016 (SHAFFER e TOMMERUP, 2016).

BARUFFI, Marcelo Razer, RAMOS, Ester Silveira e ENGEL, Edgard Eduard. Alterações cromossômicas e periostite. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 419-426, 2020.

RESULTADO

A análise citogenética (FIGURA 1) revelou o cariótipo 44-47,XY,-10[3],inv(12)(q21;q24.3)[12],-15[3],del(15)(q23)[10],-20[3],-22[3],+22[2][cp 16].

Resumidamente, o resultado da análise revelou monossomia dos cromossomos 10 (encontrada em três células), 15 (três células), 20 (três células) e 22 (três células), além de trissomia do cromossomo 22 (duas células). Como alterações estruturais, foram encontradas inversão do cromossomo 12 (12 células) e deleção do braço longo do cromossomo 15 (10 células).

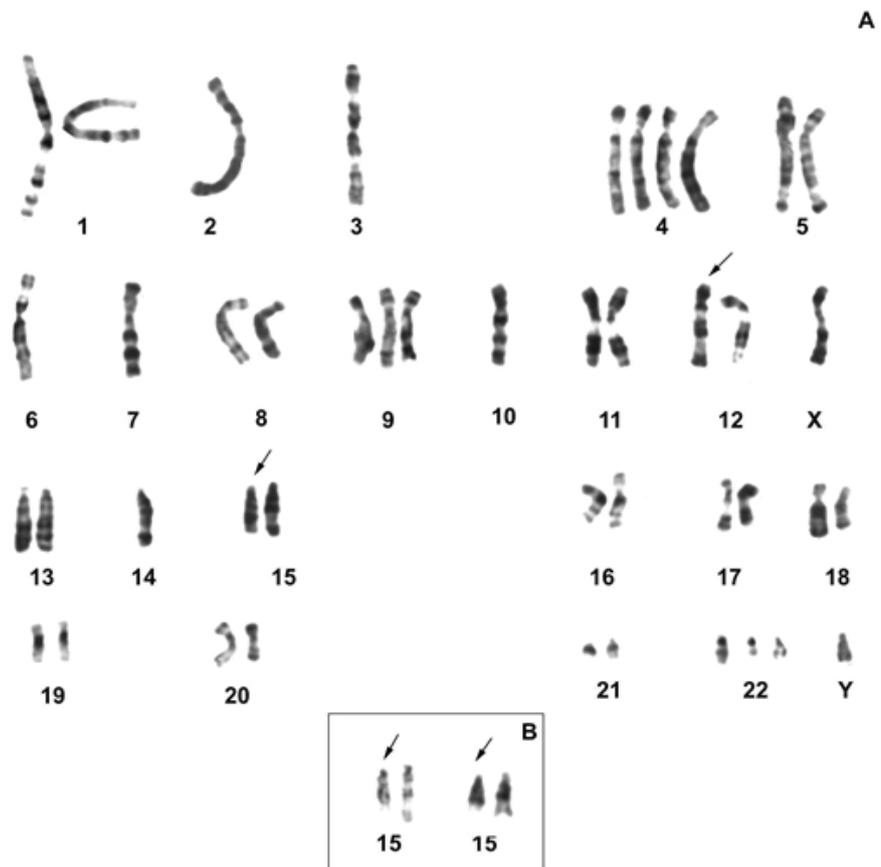


Figura 1 - Análise citogenética. (A) Célula em metáfase em bandamento GTG, com cariótipo 44,XY,-2,-3,+4,+4,-6,-7,+9,-10, inv(12)(q21q24.3),-14,del(15)(q23),+22. As setas indicam o cromossomo 12 e 15 com alterações estruturais. (B) Cariótipo parcial evidenciando pela seta a del(15)(q23).

DISCUSSÃO

Há pouca informação na literatura sobre alterações cromossômicas ou gênicas envolvendo a periostite. No entanto, o interesse no desenvolvimento do perióstio e seus processos reparativos vêm crescendo, mostrando, inclusive, o envolvimento de mecanismos epigenéticos, como a metilação de histonas (YON *et al.*, 2017).

No presente trabalho, não foram encontradas as alterações citogenéticas descritas anteriormente em casos das lesões de Nora (HOCH e MONTAG, 2011), nem outras alterações envolvendo os cromossomos 1 e/ou 17, o que demonstra que são realmente quadros distintos, mesmo em termos citogenéticos.

Os pontos de quebra, envolvidos nas alterações cromossômicas encontradas, podem auxiliar em investigações posteriores de biomarcadores e estão descritos tanto em tumores benignos quanto malignos (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2019).

Nas regiões cromossômicas envolvidas na *inv(12)(q21q24)*, chamam a atenção os genes *PAWR* (localizado em 12q21, um importante supressor tumoral envolvido em tumores de tecidos moles), o *CSRP2* (localizado em 12q21, com alterações descritas em tumores mesenquimais), o *BCL7A* (supressor tumoral localizado em 12q24) e o *PTPN11* (envolvido com o desenvolvimento de tumores sólidos, localizado em 12q24) (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2019).

Alterações de 15q23 estão descritas em casos de sarcoma de Ewing e osteossarcomas. Alguns genes nessa região também estão envolvidos com o desenvolvimento de tumores, como os genes *PHAPI*, *AAGAB*, *SMAD3*, especialmente em tumores mesenquimais (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2019).

O grande número de alterações cromossômicas encontradas pode refletir a instabilidade genética das áreas com inflamação crônica. Nesses casos, ocorre uma alta taxa de proliferação celular que, juntamente com a ação dos agentes químicos presentes nesses processos lesionais, poderia induzir uma replicação celular desbalanceada, levando a perdas e ganhos de cromossomos. As alterações descritas neste caso estão relacionadas, em sua maioria, à proliferação celular, mas não seria surpreendente se algumas delas provocassem um estado pré-neoplásico ou mesmo neoplásico.

BARUFFI, Marcelo Razera, RAMOS, Ester Silveira e ENGEL, Edgard Eduard. Alterações cromossômicas e periostite. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 419-426, 2020.

BARUFFI, Marcelo
Razera, RAMOS, Ester
Silveira e ENGEL, Edgard
Eduard. Alterações
cromossômicas e
periostite. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 39, n. 2,
p. 419-426, 2020.

CONCLUSÃO

No presente estudo, embora tenha sido avaliado apenas um caso, foram encontradas alterações cromossômicas ainda não descritas na literatura para periostite, mas já descritas para neoplasias. A análise citogenética de um maior número de casos de periostite pode auxiliar na descoberta de biomarcadores de prognóstico e ser utilizada, futuramente, na rotina médica para um melhor manejo de pacientes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Jose Barbieri Neto pela revisão das análises histopatológicas. Este trabalho teve o apoio financeiro da FAPESP (processo 08/51903-2), CAPES, CNPq e FAEPA-HCFMRP-USP.

REFERÊNCIAS

- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. URL <http://AtlasGeneticsOncology.org>, EUA, 2019.
- BARUFFI, M.R.; VOLPON, J.B.; BARBIERI NETO, J.; CASARTELLI, C. Osteoid osteomas with chromosome alterations involving 22q. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, Holanda, vol. 124, p. 127-131, 2001.
- HOCH B, MONTAG A. Reactive bone lesions mimicking neoplasms. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Holanda, vol. 28, p. 102-112, 2011.
- MOBASHERI, A.; BAY-JENSEN, A.C.; GUALILLO, O.; LARKIN, J.; LEVESQUE, M.C.; HENROTIN, Y. Soluble biochemical markers of osteoarthritis: Are we close to using them in clinical practice? **Best Practice & Research: Clinical Rheumatology**, Holanda, vol. 31, p. 705-720, 2017.
- ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S. **Patologia estrutural e funcional**. 2. ed. Rio de Janeiro: Interamericana Ltda, 1983.
- SHAFFER, L.G.; TOMMERUP, N. **ISCN (2016): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature**. Basileia: S. Karger, 2016.
- WISEMAN, H.; HALLIWELL, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. **Biochemical Journal**, Reino Unido, vol. 313, p. 17-29, 1996.
- YOON, D.K.; PARK, J.S.; RHO, G.J.; LEE H.J.; SUNG, I.Y.; SON, J.H.; PARK, B.W.; KANG, Y.H.; BYUN, S.H.; HWANG, S.C.; WOO, D.K.; CHO, Y.C.; BYUN, J.H. The involvement of histone methylation in osteoblastic differentiation of human periosteum-derived cells cultured in vitro under hypoxic conditions. The involvement of histone methylation in osteoblastic differentiation of human periosteum-derived cells cultured in vitro under hypoxic conditions. **Cell Biochemistry and Function**, Reino Unido, vol. 35, p. 441-452, 2017.
- YUCESOY, B.; CHARLES, L.E.; BAKER, B.; BURCHFIEL, C.M. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: A review. **Work**, Estados Unidos da América, vol.50: 261–273, 2015.
- BARUFFI, Marcelo
Razera, RAMOS, Ester
Silveira e ENGEL, Edgard
Eduard. Alterações
cromossômicas e
periostite. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 39, n. 2,
p. 419-426, 2020.