

ANIRIDIA, TUMOR DE WILMS Y SÍNDROME WAGR

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)





- **Guía Clínica**
- **Protocolo Diagnóstico**
- **Protocolo de Seguimiento**
- **Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con Síndrome de WAGR**
- **Hoja Informativa a Pacientes**

ANIRIDIA, TUMOR DE WILMS Y SÍNDROME WAGR

Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP)

Isabel Lorda-Sanchez, MD, PhD.

Eddy Rene González Flores, MD.

Carmen Ayuso, MD, PhD.

Servicio de Genética,

Capio, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

CIBERER- Ciber de Enfermedades Raras



Capio Fundación Jiménez Díaz

Revisores Externos:

Dra. Itziar Astigarraga Aguirre

Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces

Profesora de Pediatría de la UPV/EHU.

Prof. Manuel Díaz Llopis

Jefe del Servicio de Oftalmología del H.U.P. La Fe de Valencia

Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina,

Universidad de Valencia

Dr. Roberto Gallego Pinazo

Servicio de Oftalmología del H.U.P. La Fe de Valencia

Dr. Tomas Acha García.

Unidad de Oncología Pediátrica,

Hospital General Carlos Haya, Málaga.

Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos
GT-CSGP

Los síndromes de predisposición a cáncer son poco frecuentes y las neoplasias que surgen en este contexto representan sólo el 1-10% de los tumores infantiles. A pesar de ello, la lista es cada vez mayor y los estudios realizados en pacientes afectados y sus familias han sido de singular valor para la comprensión del desarrollo del cáncer en general, por lo que en los últimos años están empezando a recibir una mayor atención tanto a nivel sanitario como de investigación. Sin embargo, existe aún un gran vacío de interés en el subgrupo de síndromes genéticos polimalformativos que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer.

Por ello, es necesario ofrecer a los profesionales biosanitarios una información actualizada sobre los aspectos clínicos y moleculares de este tipo de síndromes y de sus neoplasias asociadas, de forma que sirva como referente en diagnóstico, prevención y seguimiento de pacientes y familiares, así como en términos de docencia e investigación. Para ello, el Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos se conforma para intentar satisfacer esta carencia, estableciendo diversas estrategias de abordaje desde una perspectiva amplia y multidisciplinar.

Victor Martínez-Glez
Coordinador GT-CSGP

Tabla de Contenidos

	Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos	IV
	Tabla de ContenidosV
	RESUMEN	VI
1.	INTRODUCCIÓN1
2.	DESCRIPCIÓN1
2.1.	Clínica y epidemiología1
2.2.	Criterios diagnósticos.	2
2.3.	Diagnóstico diferencial2
2.4.	Etiología: Genética y patogenia2
2.5.	Correlación genotipo-fenotipo.3
2.6.	Métodos diagnósticos3
2.7.	Evolución y Evaluación4
3.	NEOPLASIAS ASOCIADAS4
3.1.	Patogenia y oncogenética.4
3.2.	Diagnóstico, vigilancia y tratamiento.5
4.	ASESORAMIENTO GENÉTICO6
5.	PROTOCOLOS.6
5.1.	Protocolo Diagnóstico6
5.2.	Protocolo de Seguimiento.7
6.	ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS8
7.	DEFINICIONES8
8.	REFERENCIAS9
9.	ANEXOS.	10
9.1.	Información Mínima Necesaria sobre un Paciente con	11
9.2.1	Hojas informativas a pacientes: Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome WAGR	12
9.2.2.	Hojas informativas a pacientes: Herencia Dominante	14

RESUMEN

DEFINICIÓN: El síndrome de WAGR se caracteriza por la presencia de Aniridia, acompañada de Tumor de Wilms, Anomalías genitourinarias, y retraso mental (WAGR del inglés: *Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities and Retardation*).

CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA: Este síndrome ha de sospecharse siempre al detectarse una aniridia en periodo neonatal, aunque no se acompañe de alteraciones genitourinarias y va a requerir un seguimiento periódico para la detección precoz del posible Tumor de Wilms. La edad media de aparición del Tumor de Wilms es de 22 meses. El pronóstico del síndrome va a depender fundamentalmente del grado de retraso mental, de la afectación renal derivada del tumor y de las malformaciones genitourinarias.

ETIOLOGÍA: Se trata de un síndrome de genes contiguos, causado por una deleción en el brazo corto del cromosoma 11. Esta deleción incluye a los genes *PAX6* (responsable de la aniridia), *WT1* (responsable tanto del incremento del riesgo de desarrollar el Tumor de Wilms como de las anomalías genitourinarias) y otros genes que podrían influir en el retraso mental (*BDNF* y *SLC1A2*).

DIAGNÓSTICO: El diagnóstico genético del síndrome implica la detección de la deleción en el cromosoma 11p, mediante técnicas de citogenética molecular (FISH) o MLPA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Si bien la aniridia asociada al tumor de Wilms es diagnóstica de síndrome de WAGR, el tumor de Wilms forma parte de otros síndromes, entre los que destaca el síndrome de Denys-Drash, el síndrome de Frasier o el síndrome de Wiedemann-Beckwith.

ASESORAMIENTO GENÉTICO: Se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, siendo prácticamente siempre la deleción de aparición “de novo”.

1 INTRODUCCIÓN

La Aniridia [MIM #106210] es una patología pan-ocular que afecta principalmente al iris, con una incidencia aproximada de entre 1:50,000 a 1:100,000 nacidos vivos. La afectación del iris puede variar desde la hipoplasia, el alargamiento e irregularidad que mimetiza al coloboma, hasta la ausencia completa de la estructura. Además, es común la afectación de la cámara anterior del ojo, la retina, la mácula y el nervio óptico ^{1,2}.

Las alteraciones en el segmento anterior incluyen: queratopatía por disfunción limbar, ojo seco, glaucoma, cataratas, subluxación del cristalino y diversas anomalías en el ángulo camerular. En el segmento posterior destacan hallazgos como la hipoplasia de la mácula y del nervio óptico, además de una asociación frecuente de estrabismo y nistagmo que empobrecen el pronóstico visual ³⁻⁵.

La aniridia se presenta de manera uni- o bilateral, de manera aislada o puede asociarse a otras anomalías como la ataxia y el retraso mental en un cuadro sindrómico denominado Síndrome de Gillespie ^{6, 7}. También puede asociarse a malformaciones en la cámara anterior de ojo, como la opacidad corneal en el síndrome de Peters ⁸.

En aproximadamente un tercio de los casos se desarrolla un complejo sindrómico que comprende anomalías genitourinarias, tumor de Wilms y retraso mental que se conoce como el Síndrome WAGR (del inglés: *Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities and Retardation*) [MIM#194072] ^{9, 10}. Esta asociación fue descrita por primera vez por Miller en 1964, recibiendo más tarde la denominación acrónima de WAGR y asociándose a delecciones en el cromosoma 11p como uno de los primeros síndromes de genes contiguos descritos.

2 DESCRIPCIÓN

2.1. Clínica y epidemiología

2.1.1. Epidemiología: La aniridia tiene una incidencia aproximada de entre 1:50,000 y 1:100,000 nacidos vivos. En la población española, la incidencia descrita a partir del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) es de 0.42 por cada 100,000 ¹¹. Por otro lado, la incidencia del tumor de Wilms en la población en general es de 1 por cada 10,000 individuos a los 15 años de edad, siendo el tumor renal maligno más frecuente de la infancia. Su incidencia es mayor en la población afroamericana y disminuye en la población de origen asiático hasta un 50%.

Si bien la incidencia del Síndrome WAGR no se ha determinado, sí se ha observado que la prevalencia de aniridia entre pacientes con Tumor de Wilms es 7.5 por cada 1,000, estimándose un riesgo de tumor de Wilms entre pacientes con aniridia del 6.3% ¹².

2.1.2. En la Aniridia, la afectación del iris puede variar desde la hipoplasia, el alargamiento e irregularidad que mimetiza al coloboma, hasta la ausencia completa de la estructura. Además, es común la afectación de la cámara anterior del ojo, la retina, la mácula y el nervio óptico ^{1,2}. Las alteraciones en el segmento anterior incluyen: queratopatía por disfunción limbar, ojo seco, glaucoma, cataratas, subluxación del cristalino y diversas anomalías en el ángulo camerular. En el segmento posterior destacan hallazgos como la hipoplasia de la mácula y del nervio óptico, además de una asociación frecuente de estrabismo y nistagmo que empobrecen el pronóstico visual ³⁻⁵.

2.1.3. Entre las anomalías genitourinarias se incluyen hipospadias, criptorquidia, genitales ambiguos, malformaciones uterinas, cintillas ováricas con posibilidad de malignización, anomalías uretrales o ureterales y fallo renal.

2.1.4. El déficit en la función cognitiva de los pacientes con diagnóstico de Síndrome WAGR tiene una amplia variabilidad que parece estar asociada a la posición y longitud de la deleción. Así, hasta el 75% de los pacientes presentan retraso mental y desordenes de comportamiento (hiperactividad, desordenes obsesivos compulsivos) y más del 20% desarrollan rasgos asociados al autismo.

2.1.5. Otros: También se han descrito, con menor frecuencia, rasgos asociados como la micrognatia, otitis e infecciones respiratorias de repetición, hernias diafragmáticas, hiperfagia, obesidad y alteraciones neurológicas como la agenesia del cuerpo caloso o microcefalia ^{10,13-16}.

2.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico clínico del Síndrome WAGR se inicia generalmente en el periodo neonatal con el diagnóstico de aniridia. Si ésta se acompaña de alteraciones genitourinarias, salta la alerta de un Síndrome WAGR. Al no estar siempre presentes estas alteraciones genitourinarias, ni tampoco la evidencia de retraso mental en ese periodo, es conveniente una evaluación detallada de todo recién nacido con aniridia, que permita descartar y/o sospechar el Síndrome WAGR. La confirmación de este síndrome es genética.

2.3. Diagnóstico diferencial

Si bien la aniridia asociada al tumor de Wilms es diagnóstica de Síndrome WAGR, el tumor de Wilms forma parte de otros síndromes ¹⁷, entre los que destaca:

- el síndrome de Denys-Drash caracterizado por la triada de Tumor de Wilms, malformaciones genitourinarias y nefropatía. Causado por mutaciones intragénicas en *WT1*.

- el síndrome de Frasier, que describe su asociación con disgenesia gonadal, gonadoblastoma y nefropatía progresiva. Está causado por una mutación en el intrón 9 del gen *WT1*.

- El síndrome de Wiedemann-Beckwith, caracterizado por sobrecrecimiento, macroglosia, defectos de la pared abdominal, hipoglucemias neonatales y anomalías urogenitales. Está causado por diversas alteraciones que afectan a los genes de imprinting localizados en 11p15.

2.4. Etiología: Genética y patogenia

2.4.1. La aniridia puede deberse a alteraciones en varios genes, siendo el principal *PAX6*, localizado en el cromosoma 11p. La alteración de este gen es también responsable de la aniridia en los pacientes con Síndrome WAGR. Así, el Síndrome WAGR se considera un síndrome de genes contiguos, debido a una deleción de aproximadamente 700 Kb en la región cromosómica 11p13 (Figura 1). Entre otros, esta deleción puede incluir los genes *PAX6* (paired box 6)

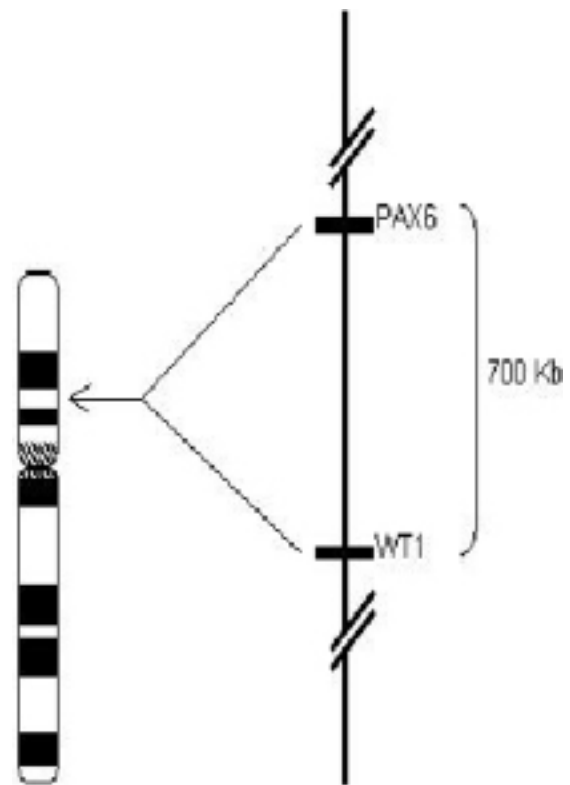


Fig 1. Deleción cromosómica de la región 11p13. Longitud aproximada de 700 Kb que incluye a los genes *PAX6* (Paired Box 6) y *WT1* (Wilms Tumor 1).

[*MIM607108*], *WT1* [*MIM607102*], *BDNF* (Brain-derived Neurotrophic Factor) [*MIM113505*] y al gen *SLC1A2* (Solute Carrier Family 1) [*MIM600300*].

2.4.2. El gen *PAX6* es el responsable de la afectación ocular y está involucrado en procesos de adhesión celular y regulación de los niveles de citoqueratina en las células del tejido corneal.

2.4.3. El gen *WT1* es el responsable tanto del incremento del riesgo de desarrollar el Tumor de Wilms como de las anomalías genitourinarias ¹⁸. Durante la embriogénesis el gen *WT1* se expresa en las células del mesotelio pleural y peritoneal, por lo que podría estar involucrado en el desarrollo del diafragma ¹⁵. En animales de experimentación que son portadores en homocigosis de la deleción del gen homólogo a *WT1*, se desarrollan frecuentemente hernias diafragmáticas. El gen *WT1* se expresa constitutivamente en las células epiteliales que rodean la red capilar glomerular ¹⁰. En animales de experimentación con un nivel de expresión disminuido de la proteína codificada por el gen *WT1* muestran una regulación negativa de la expresión de genes involucrados en la función de los podocitos, que conduce a la esclerosis mesangial del glomérulo y al fallo renal ¹⁸⁻²⁰.

2.4.4. Los genes involucrados en el desarrollo del **déficit cognitivo** en el Síndrome WAGR permanecen desconocidos. Sin embargo, han sido asociados a este rasgo genes como

el gen *SLC1A2* que está involucrado en el proceso de aclaramiento del glutamato en el espacio sináptico de las neuronas del sistema nervioso central, el gen *BDNF* que está involucrado en la supervivencia de las células nerviosas estriatales y el gen *PAX6* debido al patrón de expresión que exhibe durante el desarrollo del sistema nervioso central ²¹.

2.5. Correlación genotipo-fenotipo

El Síndrome WAGR es un clásico síndrome de genes contiguos causado por una deleción de tamaño variable en el brazo corto del cromosoma 11. La región incluye más de 100 genes, algunos de ellos de función desconocida. La deleción característica del síndrome incluye al menos los genes *PAX6* y *WT1*, localizados en 11p13, y responsables de las alteraciones oculares, el tumor de Wilms y las anomalías genitourinarias. Deleciones más grandes incluyen otros genes, muchos de ellos de función desconocida.

En dos tercios de los pacientes, la deleción incluye al gen *BDNF* (Brain derived neurotrophic factor) localizado en 11p14. Este gen parece desarrollar un papel importante en la homeostasis energética. Su haploinsuficiencia se ha relacionado con el déficit cognitivo y recientemente con la obesidad e hiperfagia presente en un subgrupo de pacientes con deleciones mas grandes ¹⁴.

2.6. Métodos diagnósticos

El diagnóstico genético de la Aniridia incluye el estudio del gen *PAX6*, responsable del 98% de los casos de aniridia,

pero si éste es negativo habrá de incluirse el estudio de otros genes como *FOXC1* o *PITX2*. No obstante, la aniridia como parte del Síndrome de WAGR se debe a alteraciones del gen *PAX6* y el diagnóstico del síndrome implica de detección de la microdeleción a nivel del cromosoma 11. Esta se realiza a través de técnicas:

- citogenéticas como el Cariotipo de Alta Resolución, que permite ver deleciones superiores a 3-5 Megabases.
- de citogenética molecular como la Hibridación in situ fluorescente (FISH). (**Figura 2**)
- moleculares, siendo la más común y sencilla, la técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) utilizando sondas de las salsas MLPA (P118 WT1 y P219-B1 PAX6) 22, 23 (**Figura 3**).

Existen dos grandes directorios europeos que recopilan una lista de laboratorios que ofrecen estudios genéticos moleculares, citogenéticos y bioquímicos para el diagnóstico de los desórdenes hereditarios: el EuroGentest de la Comisión Europea, al que se puede acceder desde la página de Orphanet, y el European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL).

También ofrece este tipo de listado el GeneTests del National Institutes of Health en Estados Unidos de América. Así mismo, la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) proporciona un listado parcial de centros nacionales que realizan diagnóstico molecular de diferentes enfermedades genéticas

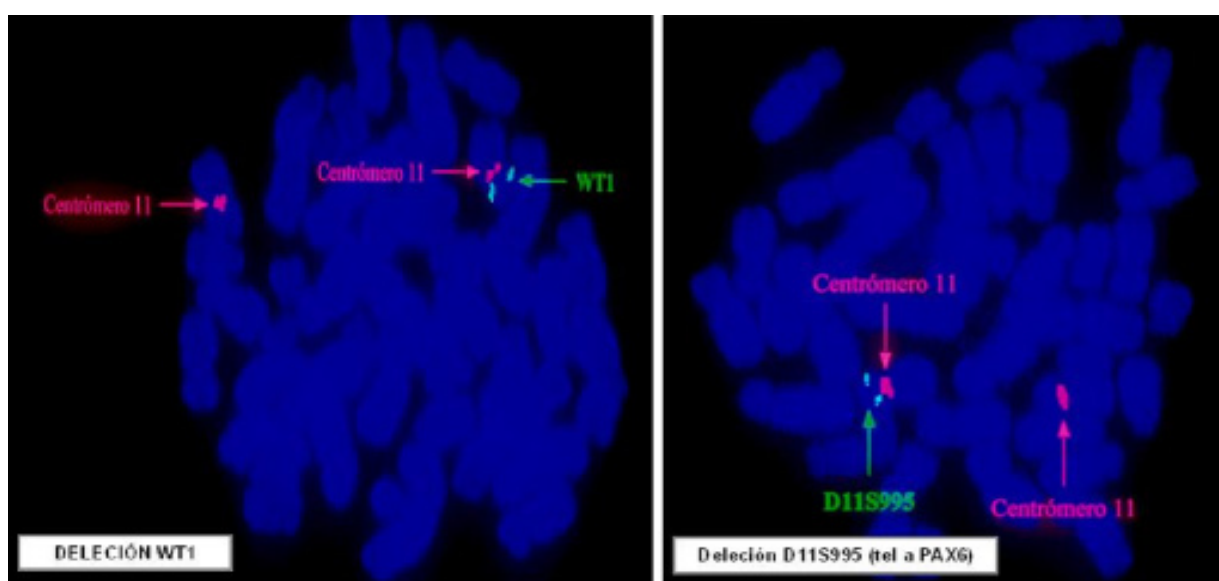


Fig 2. Detección de la deleción del Síndrome de WAGR mediante técnica de FISH. Utilizando como control una sonda centromérica del cromosoma 11, se observa deleción de a) la sonda WT; b) la sonda del Locus D11S995, telomérica al gen *PAX6*.

2.7. Evolución y Evaluación

La morbi/mortalidad del S. WAGR va a venir condicionada fundamentalmente por el grado de retraso mental y por la afectación de la función renal derivada del Tumor de Wilms (ver el apartado 3.2.).

No obstante, el resto de órganos afectados van a requerir un seguimiento que incluye (ver protocolo de seguimiento en el apartado 5.2.):

- Valoración oftalmológica, controlando la posible aparición de glaucoma y nistagmos.

- Valoración psicopedagógica, que junto con el retraso permita detectar tempranamente posibles desordenes psiquiátricos y del comportamiento.

- En pacientes femeninas, exploración ecográfica dirigida a detectar posibles cintillas ováricas, que pudieran degenerar en gonadoblastoma.

- Control de posibles otitis e infecciones respiratorias de repetición.

- Control de estatus nutricional, para evitar obesidad.

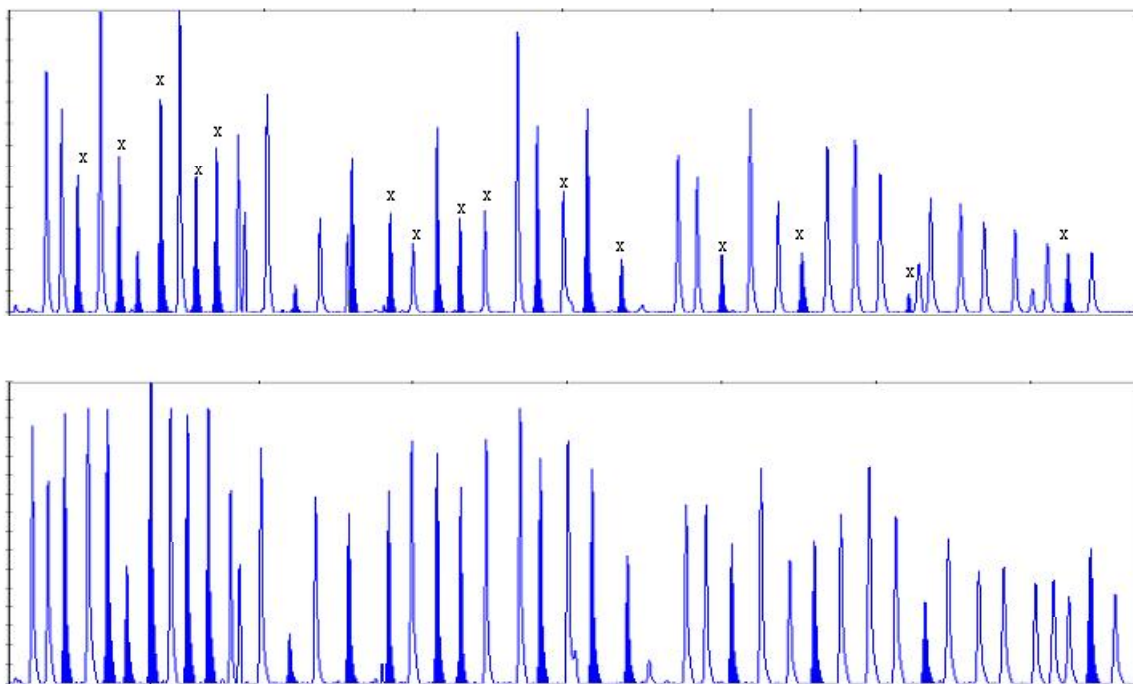


Fig3. Detección de la delección del Síndrome de WAGR mediante MLPA (salsa P219-B1): las sondas correspondientes a diferentes exones de PAX6 y WT1 muestran mitad de dosis en el caso índice (arriba) en comparación con el caso control (abajo).

3

NEOPLASIAS ASOCIADAS

TUMOR DE WILMS COMO PARTE DEL SÍNDROME WAGR

3.1. Patogenia y oncogenética

El gen *WT1* codifica para un factor transcripcional muy importante en el desarrollo normal y supervivencia celular. Se clonó por primera vez en 1990, asociado a la delección 11p13 ligada al Síndrome WAGR. Así, su primera relación con el cáncer fue precisamente con el tumor de Wilms,

describiendo su acción como la de un típico gen supresor de tumores. El elevado riesgo de desarrollar tumor de Wilms que presentan los pacientes con S. WAGR se relaciona con la teoría de las dos mutaciones sucesivas (two-hits) de Knudson: a la delección heredada de *WT1*, constitucional y

Tabla 1. ESTADIOS DEL TUMOR DE WILMS

Estadio I	Tumor limitado al riñón con exéresis total
Estadio II	Tumor con extensión fuera del riñón (tejido adiposo, pelvis, vasos sanguíneos) con exéresis total.
Estadio III	Exéresis incompleta del tumor, afectación de ganglios linfáticos abdominales, rotura tumoral, biopsia quirúrgica previa.
Estadio IV	Metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso, cerebro) o en ganglios extrabdominales.
Estadio V	Afectación bilateral renal

por tanto presente en todas las células del organismo, se sumaría una segunda mutación espontánea necesaria para el desarrollo del tumor. La presencia de mutaciones adquiridas en la mayoría de los tumores estudiados en individuos con S. WAGR corrobora esta teoría ²⁴.

Frente a la haploinsuficiencia de la proteína WT1 relacionada con las alteraciones genitourinarias y el tumor de Wilms del S. WAGR, las mutaciones puntuales de este gen se han asociado a otro síndrome más grave, el de Denys-Drash caracterizado por la asociación de nefropatía grave, tumor de Wilms y disgenesia gonadal. Las mutaciones asociadas a este síndrome suelen producir proteínas truncadas no funcionales o interrumpir la estructura de los dedos de zinc de este gen. El fenotipo más severo asociado a estas mutaciones, apoya la hipótesis de un efecto dominante negativo, en el que la proteína mutada, suprime o inactiva la influencia del alelo salvaje o “*wild-type*”.

La capacidad de *WT1* para inducir supresión del crecimiento tumoral se ha demostrado tanto en ratones, como en líneas celulares tumorales derivadas de riñón ²⁵.

Frente a este papel claro como gen supresor de tumores, *WT1* ha demostrado poder actuar también como gen oncogénico. Así, *WT1* aparece sobreexpresado en una gran variedad de cánceres, tanto hematológicos, como no-hematológicos, actuando a veces como activador y a veces como represor de la transcripción de otros genes. El efecto pleiotrópico de este gen se explica en parte por las múltiples isoformas que presenta, cada una con funciones biológicas distintas. Actualmente se le reconoce como un gen con efectos oncogénicos o supresores tumorales dependiendo del contexto celular ²⁶.

3.2. Diagnóstico, vigilancia y tratamiento

El 0,75% de los pacientes diagnosticados de T. de Wilms tienen un S. de WAGR. La edad media de diagnóstico del tumor de Wilms en pacientes con el Síndrome WAGR es aproximadamente de 22 meses y solo el 16% son diagnosticados después de los 4 años de edad. Por el contrario, los pacientes con tumor de Wilms no sindrómico

son diagnosticados a una media de edad de 39 meses y hasta el 38% de los casos son diagnosticados después de los 4 años.

La masa tumoral en el paciente con Síndrome WAGR y Tumor de Wilms tiene un peso y tamaño menor que las masas tumorales de pacientes con Tumor de Wilms no sindrómico y en muy pocos casos tienen un estadio avanzado (III-IV) en el momento del diagnóstico (**Tabla 1**). El 17% de los pacientes con S.WAGR desarrollan masas bilaterales frente al 5% en los casos esporádicos.

El pronóstico del paciente con diagnóstico de Tumor de Wilms depende fundamentalmente de las características histológicas del tumor (presencia de anaplasia difusa y de componente blastematoso), así como del estadio de la enfermedad. En este contexto, excepto por la alta predisposición a la bilateralidad, los pacientes con Síndrome WAGR desarrollan masas tumorales con características histológicas menos agresivas y con buena respuesta al tratamiento ²⁸. En las masas tumorales de pacientes con Síndrome WAGR es frecuente el hallazgo de restos embrionarios nefrogénicos hasta en el 80% de los casos, mientras que en los pacientes con Tumor de Wilms no sindrómicos aparecen en el 42% de los casos.

La supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms no sindrómico es de casi un 90% a los 5 años (93% en casos localizados y 80% en casos metastásicos) según datos recientes de la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica). La mortalidad se asocia principalmente a la progresión y recidivas de la enfermedad. En los pacientes con Tumor de Wilms como parte del Síndrome WAGR la supervivencia a corto plazo (4 años) es muy similar a los casos esporádicos pero baja hasta un 47 % a largo plazo (20 años), con una mortalidad asociada principalmente a la enfermedad renal terminal.

La probabilidad de enfermedad renal terminal es del 36% en caso de tumor unilateral y 90% si este es bilateral. Suele aparecer en torno a los 10 años tras el diagnóstico del tumor. Por ello, si bien estos pacientes suelen sobrevivir a la niñez, requieren un seguimiento de la posible enfermedad renal, que debe incluir la monitorización de microalbuminuria,

proteinuria, hipertensión y niveles de función renal (*ver esquema seguimiento-2*). Los pacientes con daño en la función renal pueden beneficiarse de la terapia renoprotectora con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con bloqueadores de los receptores de angiotensina, por su efecto en el retardo de la progresión de la enfermedad renal terminal¹⁹. El seguimiento adecuado a largo plazo de la función renal de estos pacientes permite seleccionar el momento más adecuado de inicio de la diálisis y del trasplante renal.

En el abordaje terapéutico del Tumor de Wilms se debe incluir, según las recomendaciones de la SIOP, la

quimioterapia previa al evento quirúrgico. El fin de esta es reducir el tamaño de la masa y el estadio del tumor, así como disminuir la probabilidad de complicaciones durante la cirugía²⁹. En este contexto y debido a la quimiosensibilidad que exhibe el tumor, en concordancia con el protocolo SIOP-2001, se administra quimioterapia previa a la resección quirúrgica durante un periodo de 4 semanas y posteriormente se continúa con quimioterapia que varía en intensidad y duración, según el estadio tumoral. La radioterapia se administra en los casos con masas tumorales que se encuentran en estadios III y en algunos casos con metástasis pulmonares.

4 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Modo de herencia: Tanto la aniridia aislada como el Síndrome WAGR se heredan de forma autosómica dominante, siendo prácticamente siempre *de novo*.

Riesgo para los padres: Dado que uno de los progenitores asintomáticos puede ser mosaico para la deleción 11p, es adecuado ofrecerles un test que descarte, por lo menos en sangre periférica, la presencia de la misma deleción. Ese test debería incluir también un estudio citogenético, que descarte la presencia de alteraciones equilibradas que impliquen al cromosoma 11 y puedan implicar un riesgo de repetición.

Riesgo para hermanos del paciente: Si tras las pruebas descritas se admite el carácter de *de novo* de la alteración, los hermanos no tienen un riesgo aumentado.

Riesgo para hijos del paciente: Los pacientes con S. WAGR raramente se reproducen, pero el riesgo teórico para los hijos del paciente es del 50%.

Otros miembros de la familia: No tienen un riesgo incrementado ya que el Síndrome WAGR se presenta típicamente como una alteración *de novo*.

Diagnóstico prenatal: Al ser conocida la causa del síndrome y a pesar del bajo riesgo de repetición (solo en casos de mosaicismo gonadal y no superior al 1-2%) se puede ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal para descartar la deleción 11p mediante técnica de FISH y/o MLPA.

Reproducción asistida: El Síndrome WAGR no se suele demandar técnicas de reproducción asistida. No obstante, si la deleción fuese derivada de una alteración cromosómica equilibrada en los progenitores equilibrada o se pudiese demostrar un mosaicismo germinal, existe la posibilidad técnica de realizarse un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación *in vitro* se implantan embriones previamente seleccionados sin la alteración.

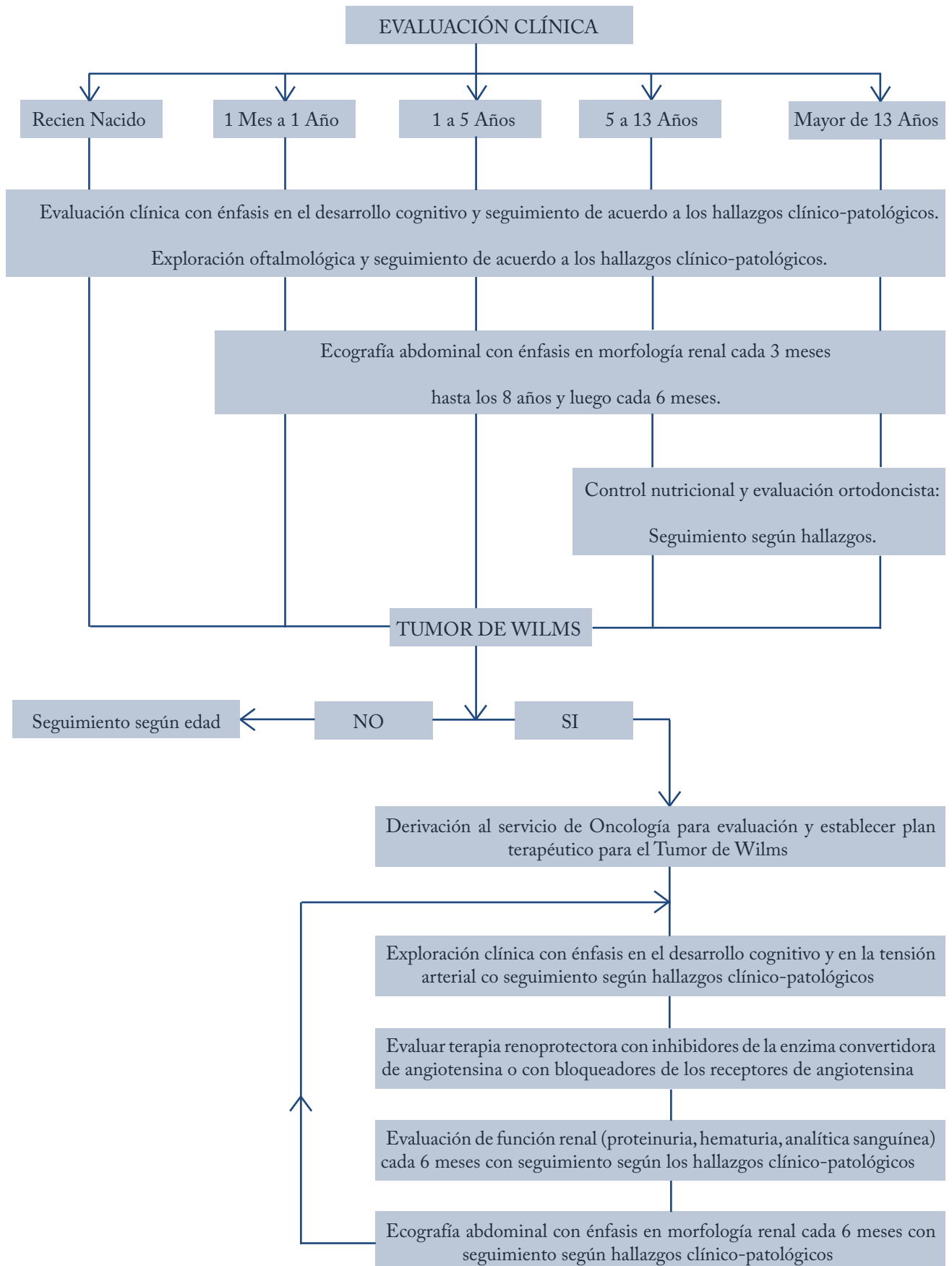
5 PROTOCOLOS

5.1. Protocolo Diagnóstico

No existe consenso sobre criterios diagnósticos del Síndrome WAGR. La aniridia acompañada de alteraciones genitales suele ser sospecha del síndrome en el recién nacido, pero dado que las anomalías en genitales externos suelen observarse solamente en los varones, el síndrome pasa desapercibido con frecuencia en las niñas. El diagnóstico definitivo lo establecerá la determinación de la deleción en el cromosoma 11p mediante estudios genéticos.

Dado que la mayoría de las otras alteraciones aparecen más tardíamente y la importancia del diagnóstico precoz de este síndrome por el riesgo de tumor de Wilms asociado, ante la detección de aniridia en un recién nacido, aunque no se detecten alteraciones en genitales externos, se debe buscar la presencia de alteraciones genitourinarias internas y/o realizar estudio genético de deleción del gen PAX mediante técnicas genéticas.

5.2. Protocolo de Seguimiento



6

ENLACES Y RECURSOS DE INTERÉS

- Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
- Orphanet: www.orpha.net
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): www.enfermedades-raras.org
- Asociación Española de Genética Humana: www.aegh.es
- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER): www.ciberer.es
- Euro Gene Tests: www.eurogentest.org
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL): www.eddnal.com
- Gene Tests: www.genetests.org

7

DEFINICIONES

- Enfermedad Rara:** Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades raras, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.
- Expresividad:** Se usa para referirse al grado de severidad con el que se manifiesta un fenotipo.
- Fenotipo:** La forma en que se expresa el genotipo en un determinado ambiente.
- Genotipo:** Es el contenido genético de un individuo, codificado en el ADN.
- Haploinsuficiencia:** Situación en la cual la proteína producida por una sola copia de un gen normal no es suficiente para garantizar una función normal.
- Mosaicismo:** Condición en la que en un mismo individuo coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo.
- Penetrancia:** Indica, en una población, la proporción de individuos que presentan un genotipo causante de enfermedad y que expresan el fenotipo patológico.
- Síndrome de genes contiguos:** Síndrome causado por una delección (más frecuentemente) o duplicación de una pequeña región cromosómica que comprende varios genes. Generalmente es demasiado pequeña para poder ser detectada al microscopio utilizando métodos citogenéticos convencionales, requiriendo para su identificación técnicas de citogenética molecular, como la técnica de FISH u otros métodos de análisis de ADN.



REFERENCIAS

- Jordan T, Hanson I, Zaletayev D et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet* 1992;1(5):328-332.
- Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):708-715.
- Churchill A, Booth A. Genetics of aniridia and anterior segment dysgenesis. *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):669-673.
- Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Martinez-Garchitorea J. [Congenital aniridia keratopathy treatment]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81(8):435-444.
- Zolog I, Belengeanu V, Marinca S, Soim A. [Familial congenital aniridia]. *Oftalmologia* 1997;41(4):326-328.
- Defreyne A, Maugery J, Chabrier S, Couillet J. [Gillespie syndrome: an uncommon presentation of congenital aniridia]. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(1):e1.
- Nelson J, Flaherty M, Grattan-Smith P. Gillespie syndrome: a report of two further cases. *Am J Med Genet* 1997;71(2):134-138.
- Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly. *Nat Genet* 1994;6(2):168-173.
- Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984-988.
- Scott DA, Cooper ML, Stankiewicz P, Patel A, Potocki L, Cheung SW. Congenital diaphragmatic hernia in WAGR syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;134(4):430-433.
- Bermejo E, Martínez-Frías ML. Defectos congénitos oculares: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. *Boletín de la ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2002;1:43-48.
- Breslow NE, Norris R, Norkool PA et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4579-4585.
- Amor DJ. Morbid obesity and hyperphagia in the WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol* 2002;11(1):73-74.
- Han JC, Liu QR, Jones M et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008;359(9):918-927.
- Martin CE, Guerrero FJ, Gracia BR, Tovar Larrucea JA. [Association between WAGR syndrome and diaphragmatic hernia]. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(6):616-618.
- Tiberio G, Digilio MC, Giannotti A. Obesity and WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol* 2000;9(1):63-64.
- Andrade JG, Guaragna MS, Soardi FC, Guerra-Junior G, Mello MP, Maciel-Guerra AT. Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(8):1236-1243.
- Guo JK, Menke AL, Gubler MC et al. WT1 is a key regulator of podocyte function: reduced expression levels cause crescentic glomerulonephritis and mesangial sclerosis. *Hum Mol Genet* 2002;11(6):651-659.
- Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005;174(5):1972-1975.
- Morrison AA, Viney RL, Saleem MA, Ladomery MR. New insights into the function of the Wilms tumor suppressor gene WT1 in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(1):F12-F17.
- Xu S, Han JC, Morales A, Menzie CM, Williams K, Fan YS. Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenet Genome Res* 2008;122(2):181-187.
- Lorda-Sanchez I, Sanz R, Diaz-Guillen MA et al. Aniridia as part of a WAGR syndrome in a girl whose brother presented hypospadias. *Genet Couns* 2002;13(2):171-177.
- Redeker EJ, de Visser AS, Bergen AA, Mannens MM. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) enhances the molecular diagnosis of aniridia and related disorders. *Mol Vis* 2008;14:836-840.
- Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997;9(3):209-225.
- Yang L, Han Y, Suarez SF, Minden MD. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story. *Leukemia* 2007;21(5):868-876.
- Huff V. Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene. *Nat Rev Cancer* 2011;11(2):111-121.
- Wu HY, Snyder HM, III, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005;15(4):273-276.
- Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998;79(4):268-273.
- Reinhard H, Semler O, Burger D et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 2004;216(3):132-140.

9 ANEXOS

- 9.1. Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente con
Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome WAGR

- 9.2. Hojas Informativas a Pacientes
 - 9.2.1. Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome WAGR
 - 9.2.2. Herencia Dominante

Síndrome WAGR: Información Mínima Necesaria Sobre un Paciente

Datos del Paciente y Progenitores

Fecha de Nacimiento:	_____	Sexo:	Mujer: _____	Varón: _____
Edad de la Madre (al nacimiento)	_____	Consanguinidad:	Sí: _____	No: _____
Edad del Padre (al nacimiento)	_____	Embarazo:	_____	
Edad gestacional	_____	Parto:	_____	
Peso RN	_____	Antecedentes de Cáncer y/o Alteraciones Oculares	_____	
Talla RN	_____		_____	
Perímetro Cefálico RN	_____		_____	
Profesional e Institución Remitente:	_____		_____	
	_____		_____	
	_____		_____	

Manifestaciones fenotípicas presentes en el paciente

Alteraciones Oculares

- Aniridia/hipoplasia de iris
- Queratopatía
- Hipoplasia nervio óptico
- Catarata
- Glaucoma
- Subluxación de cristalino
- Otras

Anomalías Genitourinarias

- Hipospadias
- Criptorquidea
- Genitales ambiguos
- Cintillas ováricas
- Malformaciones uterinas
- Malformaciones uretrales/ureterales
- Fallo renal

Anomalías Oncológicas

- Tumor de Wilms
Edad al Diagnóstico: _____
Tratamiento: _____
Anatomía Patológica: _____
- Gonadoblastoma
Edad al Diagnóstico: _____
Tratamiento: _____
Anatomía Patológica: _____

Trastornos Cognitivos/Comportamiento

- Retraso mental
- Hiperactividad/déficit atención
- Desordenes obsesivos/compulsivos
- Rasgos autistas
- Hipotonía
- Hipertonía

Trastornos de Crecimiento

- Bajo peso al nacimiento
- Talla baja
- Obesidad

Otros

- Otitis de repetición
- Infecciones respiratorias de repetición
- Sordera
- Anosmia
- Microcefalia
- Alteraciones SNC (microcefalia/agenesia cuerpo callosos...)

Estudios Complementarios

Amniocentesis: _____	Imagen: _____
Cariotipo: _____	_____
Detección microdelección:	Otros: _____
FISH: _____	_____
MLPA _____	_____
_____	_____
_____	_____

Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome WAGR

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

¿Qué es la Aniridia, Tumor de Wilms y Síndrome WAGR?

La aniridia es un trastorno ocular que afecta fundamentalmente al iris, con ausencia parcial o total del mismo. Puede acompañarse de otras alteraciones oculares, pero cuando se asocia a alteraciones genitales o urinarias, puede ser parte de un síndrome denominado síndrome de WAGR. El nombre hace referencia a las diferentes alteraciones que pueden presentar los pacientes con este síndrome: tumor de Wilms, Aniridia, Alteraciones Genitourinarias y Retraso mental. Todas estas alteraciones tienen una causa común, una pérdida de una región pequeña del cromosoma 11.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas?

Las personas con Síndrome de WAGR presentan una serie de manifestaciones clínicas, con una frecuencia y severidad variable, en parte debido al tamaño del material genético perdido. Así los pacientes con este síndrome pueden presentar, pero no siempre:

- Problemas oculares, fundamentalmente aniridia, aunque también se pueden afectar otras zonas del ojo, como la córnea o el nervio óptico
- Alteraciones del aparato genital y urinario, más frecuentemente presentes en los varones
- Retraso psicomotor y alteraciones de la conducta
- Tumor de Wilms, un tumor renal de aparición en la infancia.
- Otros: obesidad, otitis de repetición, sordera, alteraciones bucodentales

Diagnóstico

El diagnóstico de Síndrome de WAGR es primeramente clínico y se inicia en el recién nacido al descubrir en él la presencia de aniridia. Cuando esta aniridia se acompaña de alteraciones genitourinarias hay que sospechar este síndrome. La confirmación de este síndrome se realiza por estudios genéticos, que deben incluir cariotipo y otras técnicas que permitan detectar la pérdida de regiones pequeñas del cromosoma 11 (técnicas de FISH y/o MLPA).

¿Cuál es la causa genética y el modo de herencia?

El S. WAGR se debe a una pérdida de una región pequeña del brazo corto del cromosoma 11, denominada delección 11p13. El tamaño de la delección puede ser variable e incluir uno o varios genes relacionados con las alteraciones que pueden aparecer en este síndrome. Así la delección del gen PAX6 ocasiona aniridia, mientras que la del gen WT1 es la que puede causar el tumor de Wilms.

El Síndrome de WAGR se hereda de forma autosómica dominante, siendo prácticamente siempre “de novo”, es decir aparece por primera vez en el paciente siendo sus progenitores sanos.

- **Riesgo para los padres:** Dado que aunque raro no se puede descartar completamente que uno de los progenitores asintomático pueda ser mosaico para la delección 11p13, es adecuado ofrecerles un test que descarte, por lo menos en sangre periférica, la presencia de la misma delección. Ese test debería incluir también un estudio citogenético, que descarte la presencia de alteraciones equilibradas que impliquen al cromosoma 11 y puedan implicar un riesgo de repetición.
- **Riesgo para hermanos del paciente:** Si tras las pruebas descrita se admite el carácter “de novo” de la alteración, los hermanos no tiene un riesgo aumentado.
- **Riesgo para hijos del paciente:** Los pacientes con S. WAGR raramente se reproducen, pero el riesgo teórico para los hijos del paciente es del 50%.
- **Otros miembros de la familia:** No tienen un riesgo incrementado ya que este síndrome se presenta típicamente como una alteración de novo.
- **Diagnóstico prenatal:** Al ser conocida la causa del síndrome y a pesar del bajo riesgo de repetición (solo el achacable al mosaicismo gonadal y no superior al 1-2%) se puede ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal para descartar la delección 11p mediante técnica de FISH y/o MLPA.
- **Reproducción asistida:** El síndrome de WAGR no se suele demandar técnicas de reproducción asistida. No obstante, si la delección fuese derivada de una alteración cromosómica equilibrada en los progenitores o se pudiese demostrar un mosaicismo germinal, existe la posibilidad técnica de realizarse un diagnóstico genético preimplantacional, en el que a través de una fecundación in vitro se implantan embriones previamente seleccionados sin la alteración.

¿Qué seguimiento necesitan?

Al niño con Síndrome de WAGR se le ha de realizar el seguimiento pediátrico habitual, con especial atención a las curvas de crecimiento y alimentación por el riesgo de obesidad. Por otro lado y atendiendo a las alteraciones propias del síndrome hay que prestar atención a diferentes órganos y sistemas:

- Alteraciones oculares: las posibles complicaciones derivadas de la aniridia, como las cataratas, glaucoma o subluxaciones de cristalino. Se puede plantear programas de educación especiales para pacientes con problemas de visión
- Alteraciones genitourinarias: controlar posible nefropatía, ya que de ella puede derivar un fracaso renal importante. Debe iniciarse en la infancia y mantenerse durante edad adulta. En caso de alteraciones de genitales internos controlar la posibilidad de gonadoblastoma
- Alteraciones en desarrollo psicomotor y de comportamiento. Prestar posibles apoyos con programas de estimulación precoz, educación especial para pacientes con problemas de visión y apoyo psicológico a problemas de comportamiento.
- Tumor de Wilms. Dada la posible temprana aparición de este tumor, los controles mediante ecografía renal deben iniciarse en el primer mes de vida y con una regularidad trimestral durante los ocho primeros años de vida. En caso de aparición del tumor, el protocolo a seguir en el tratamiento y seguimiento de estos tumores debe ser establecido por el oncólogo con especial cuidado en la función renal posterior.

Otras alteraciones: debe prestarse atención a las otitis de repetición que pueden derivar en sordera y a los problemas bucodentales con posible evaluación por parte de un ortodoncista.

HERENCIA DOMINANTE

HOJA INFORMATIVA A PACIENTES

Genes y Cromosomas

Los seres humanos son organismos muy complejos con unas instrucciones muy precisas que permiten su correcto funcionamiento. Estas instrucciones se almacenan en cada una de nuestras células en forma de ADN. El ADN es una secuencia muy larga de combinaciones de 4 tipos de letras (A, T, C, G). Las diferentes secuencias que forman la unidad fundamental de la información y de la herencia se denominan genes. La información contenida en los genes permite generar proteínas, que son los componentes básicos que forman la estructura y hacen funcionar las células. Dentro de las células, el ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas. Cada célula contiene 46 cromosomas que se disponen en parejas (llamados cromosomas homólogos), haciendo en realidad dos juegos de 23 cromosomas. En cada pareja, uno de los miembros es aportado por la madre y el otro por el padre. Igualmente, al tener hijos les transmitimos la mitad de nuestra información (23 cromosomas), que junto con los cromosomas heredados del otro progenitor, obtenemos otra vez 46 cromosomas. Las mujeres tienen dos cromosomas homólogos X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, los llamados cromosomas sexuales. A los 22 pares de cromosomas restantes se les denomina autosomas. Se estima que existen unos 22.000 genes (al conjunto de genes se le llama genoma) distribuidos en cada juego de cromosomas y, por lo tanto, tenemos dos copias de cada uno de esos genes, excepto algunos de los que están contenidos en los cromosomas sexuales.

La integridad de la información genética es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Tanto la ganancia (duplicaciones) y la pérdida (deleciones) de material genético, como los cambios en la secuencia (mutaciones) del ADN, son susceptibles de provocar alteraciones que causen anomalías físicas o mentales.

Tipos de Herencia

La información genética se hereda dependiendo de su localización en el genoma (cromosomas autosómicos y sexuales) y de su funcionalidad (dominante y recesiva). Por lo tanto, hay cuatro tipos básicos de herencia: Autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo dominante y ligada al sexo recesiva. Cada una de ellas tiene unas características específicas y pueden ser diferenciadas a través de la creación de genealogías en familias con varios miembros y generaciones.

Herencia Dominante

Debido a que tenemos dos copias de cada gen, en algunos casos cuando una de las copias está alterada, la copia restante es capaz de producir suficiente proteína para que pueda llevar a cabo su función. En otros casos, es necesario que las dos copias del gen produzcan proteína para que ésta sea completamente funcional. Se dice que algunos trastornos o enfermedades genéticas se transmiten de forma dominante cuando la alteración de una de las copias es suficiente para causar la patología, al contrario de lo que ocurre con la herencia recesiva, en la que se necesitan las dos copias alteradas para que se manifieste la enfermedad. Se podría decir que la copia dañada domina sobre la copia sana del mismo gen. La diferencia entre rasgos dominantes y recesivos no siempre es absoluta y la posible expresión de un rasgo o una enfermedad puede variar ampliamente entre individuos afectados, incluso dentro de una misma familia. También hay que tener en cuenta que algunos trastornos de tipo dominante tienen manifestaciones tardías que podrían no aparecer hasta la edad adulta.

¿Qué ocurre al tener hijos?

En el patrón de herencia dominante, si uno de los progenitores tiene una copia alterada (y por lo tanto muestra la enfermedad), tiene un 50% de probabilidad de heredar esa copia (y la enfermedad) a cada uno de sus hijos, independientemente del sexo. Como se trata de una probabilidad estadística esto

ocurre en cada embarazo. Al igual que al lanzar una moneda al aire, no importa cuántas veces se haga, siempre habrá una probabilidad del 50% de que caiga de un lado y una probabilidad del 50% de que caiga del otro, independientemente del resultado del anterior lanzamiento. El diagrama muestra un patrón típico de herencia dominante.

Si ninguno de los padres tiene rasgos o manifestaciones sugestivas de la enfermedad, entonces hay que considerar que se trata de una mutación nueva (de novo) en el hijo. En estos casos, la probabilidad de que vuelva a ocurrir en una próxima gestación es mínima y se estima que es inferior al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaicismo germinal o gonadal, es decir, la presencia en un individuo tanto de células que llevan el gen mutado como de células normales, en porcentajes que pueden variar ampliamente y que incluyen los tejidos de ovario o testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación.

