

Síndrome WAGR por delección en heterocigosis del gen *WT1*. Caso clínico pediátrico

WAGR syndrome by heterozygous deletion of the WT1 gene.

Pediatric case report

Dra. Silvia J. Galvis-Blanco^{a*}, Dr. Juan S. Arias-Flórez^a y Dr. Gustavo A. Contreras-García^b

RESUMEN

El síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) es un trastorno genético infrecuente debido a la delección de la región 11p13, que contiene los genes *WT1* y *PAX6*. Comprende una combinación distintiva de afecciones clínicas; la aniridia y el tumor de Wilms son las más notables. Se presenta a un lactante de 17 meses con microcefalia, alteraciones oculares (buphtalmos, leucocoria, aniridia bilateral), hipoplasia escrotal, testículos en la región inguinal y retraso en el neurodesarrollo, a quien se le realizó el estudio de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples para *WT1*, que mostró haploinsuficiencia en las sondas que hibridaban la región 11p13, compatible con una delección en heterocigosis del gen. Posteriormente, se diagnosticó tumor de Wilms. Dada su baja prevalencia, es importante difundir sus características clínicas y hacer énfasis en un manejo interdisciplinario centrado en la identificación precoz del síndrome y de sus posibles complicaciones.

Palabras clave: síndrome WAGR, tumor de Wilms, proteínas *WT1*, aniridia, anomalías urogenitales.

and neurodevelopmental delay who underwent multiplex ligation-dependent probe amplification study for *WT1*, showing haploinsufficiency in the probes that hybridize to the 11p13 region, compatible with an heterozygous deletion of the gene. Wilms tumor was later diagnosed. WAGR syndrome is infrequent; its report in Latin America is low. It is important to disseminate its clinical characteristics, emphasizing an interdisciplinary management focused on the early identification of both the syndrome and its possible complications.

Key words: WAGR syndrome, Wilms tumor, *WT1* proteins, aniridia, urogenital abnormalities.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e505>

Cómo citar: Galvis-Blanco SJ, Arias-Flórez JS, Contreras-García GA. Síndrome WAGR por delección en heterocigosis del gen *WT1*. Caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr 2019;117(5):e505-e508.

ABSTRACT

WAGR syndrome (Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies and mental retardation) is an uncommon genetic disorder due to the deletion of the 11p13 region that contains the *WT1* and *PAX6* genes. It involves a distinctive combination of clinical conditions, with aniridia and Wilms tumor being the most notable. We present a 17-month-old infant with microcephaly, ocular alterations (buphtalmos, leukocoria, bilateral aniridia), scrotal hypoplasia, undescended testes

INTRODUCCIÓN

El síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) (OMIM 194072) tiene una prevalencia estimada de 1 en 500 000-1 000 000 nacimientos.¹ Es un síndrome de genes contiguos debido a una delección 11p13, que contiene los genes *WT1* y *PAX6* (Figura 1).¹⁻⁴ Combina una serie de afecciones clínicas; la aniridia y el tumor de Wilms son las más notables. La aniridia ocurre en casi todos los pacientes, asociada con otros problemas oftálmicos, como glaucoma, opacidad corneal, cataratas y atrofia óptica. El tumor de Wilms, que llega a afectar a 7 de 1 000 000 de niños, está presente en dos tercios de los pacientes. Las anomalías genitourinarias son más frecuentes en el sexo masculino e incluyen criptorquidia, hipospadias, micropene, escroto hipoplásico, entre otros. Ocasionalmente, existen anomalías genitourinarias en pacientes femeninos, como genitales ambiguos, disgenesia gonadal y anomalías del útero y trompas. Las manifestaciones neurológicas se dan por retardo del neurodesarrollo, que termina en trastorno cognitivo en la mayoría de los pacientes.¹⁻⁵

- Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Grupo de Investigación en Genética Humana de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Escuela de Medicina, Facultad de Salud, UIS, Bucaramanga, Santander, Colombia.
- Grupo de Investigación en Genética Humana UIS; docente de planta, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander.

Correspondencia:

Dra. Silvia J. Galvis-Blanco: silviagalvis95@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-8-2018

Aceptado: 17-4-2019

Las causas del síndrome WAGR son deleciones del brazo corto del cromosoma 11 con compromiso de los genes *PAX6* y *WT1* o mutaciones puntuales del gen *PAX6*; por esto, se debe establecer un algoritmo diagnóstico con las técnicas citogenéticas y moleculares.^{1,4} Se cuenta con un estudio citogenético convencional (< 550 bandas) o de alta resolución (\geq 550 bandas), que corresponde a realizar un cariotipo bandeado G, que detecta hasta el 20 % con grandes deleciones o rearrreglos. Si este estudio es negativo, se debe realizar cualquiera de los 3 procedimientos: hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence in situ hybridization*; *FISH*, por sus siglas en inglés), técnica utilizada para identificar la presencia de cromosomas específicos o regiones cromosómicas mediante hibridación (unión) de sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) marcadas con fluorescencia. El estudio de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation-dependent probe amplification*; *MLPA*, por sus siglas en inglés) es una técnica de biología molecular modificada de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; *PCR*, por sus siglas en inglés) múltiple, que realiza una reacción de unión-ligando de sondas múltiples con la región de interés. Solo las sondas que logren hibridar podrán tener el paso de ligado y, posteriormente, ser amplificadas por *PCR*; por tanto, sirve para identificar deleciones o duplicaciones. El estudio de hibridación genómica comparativa *array* (*array comparative genomic hybridization*; *aCGH*, por sus siglas en inglés) es un método en el que dos muestras de ADN (un control y una muestra del paciente), marcadas con diferentes colores fluorescentes, se hibridan

a un solo objetivo para analizar deleciones o duplicaciones.⁶

El objetivo de este artículo es reportar un caso de síndrome WAGR y discutir su presentación clínica, diagnóstico y manejo preventivo.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 meses, producto de cuarto embarazo, de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares patológicos, obtenido por parto natural a las 37 semanas, con peso de 2800 g y talla de 48 cm. Al nacer, se encontró criptorquidia, aniridia y glaucoma bilateral, por lo cual se realizó una intervención. Teniendo en cuenta estos hallazgos oculares y genitales, se remitió para la evaluación por Genética Médica.

Al momento del examen físico, se encontró talla de 75 cm (percentil 25-50), peso de 11 kg (percentil 75-97), perímetro cefálico de 44,5 cm (-2 desviaciones estándar), alteraciones oculares, como buftalmos, leucocoria, aniridia en ambos ojos (*Figura 2*), hipoplasia de bolsa escrotal, con testículos altos y retraso en el desarrollo neurológico. El resto del examen físico, normal.

Se estableció el diagnóstico clínico de síndrome WAGR. Se decidió realizar el estudio citogenético de 650 bandas, que fue normal: 46,XY, que descartó alteraciones numéricas y estructurales. Teniendo en cuenta el algoritmo diagnóstico para poder descartar deleciones más pequeñas, se solicitó el *MLPA*.

En el estudio de *MLPA* para *WT1* (deleciones/duplicaciones), el análisis molecular mostró haploinsuficiencia en las sondas que hibridaban en 11p13, compatible con deleción en heterocigosis del gen *WT1*. En el seguimiento, se diagnosticó tumor de Wilms, manejado por Oncohematología con quimioterapia y nefrectomía parcial, con adecuada evolución. En la evaluación por Neuropediatría, se solicitó una videotelemedicina con presencia de actividad paroxística interictal focal en los cuadrantes posteriores de predominio

FIGURA 1. Región crítica del cromosoma

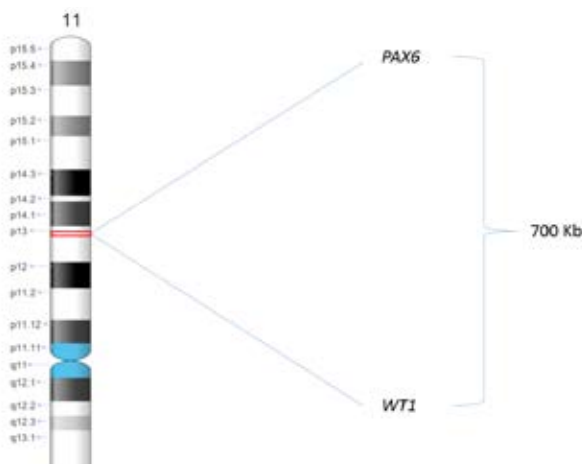


FIGURA 2. Alteraciones oculares



occipitotemporal derecho, por el que se prescribió oxcarbazepina. A los 3 años de edad, requirió orquidopexia. Además, a pesar de encontrarse en terapias de neurodesarrollo, no ha desarrollado el lenguaje. Actualmente, está en seguimiento interdisciplinario.

Se realizó la evaluación oftalmológica de ambos padres para buscar diferentes grados de expresión de la enfermedad, como hipoplasia de iris, con resultados normales. En este contexto, se realizó la asesoría genética, que indicó una mayor probabilidad para una alteración *de novo*. Sin embargo, se deberá realizar un estudio de delección/duplicación a los padres para poder ofrecer una asesoría genética adecuada, ya que, con los datos obtenidos hasta el momento, el riesgo empírico máximo de recurrencia es del 50 %.

DISCUSIÓN

El síndrome WAGR es infrecuente; su reporte en Latinoamérica es bajo. Se han encontrado un total de 4 casos, de los cuales solo 3 tienen estudios confirmatorios;⁸ por tanto, se considera importante difundir sus características clínicas.

Respecto a los genes involucrados, el gen *PAX6*, como miembro de la familia homeobox,

es fundamental en el desarrollo embriológico del ojo y la falla de su función genera aniridia, aunque se pueden presentar otras alteraciones, como ha ocurrido en nuestro caso.⁸ Además, el gen *WT1* codifica una proteína con dedo de zinc que actúa como activador transcripcional o represor dependiendo del tipo de célula. Su haploinsuficiencia se ha vinculado con anomalías genitourinarias y tumor de Wilms.^{8,9} El punto de corte de la delección cromosómica varía, pero la región crítica mínima corresponde a 700 Kb, que involucra el *PAX6* y *WT1*. En nuestro caso, se presentó una microdelección de la región crítica que involucraba estos genes (Figura 1).

Se realizó una búsqueda de la literatura en inglés y español, sin límite de año de publicación, en bases de datos como PubMed/MEDLINE, PMC, EMBASE, Cochrane Library, OVID-Journal, LILACS y SciELO, utilizando las palabras clave síndrome WAGR, aniridia, tumor de Wilms. Se seleccionaron los artículos en los que el diagnóstico se hiciera con prueba molecular (Tabla 1).^{3,7,10-15} Se encontró que la aniridia era el signo más frecuente, con el 95 % del total de pacientes descritos. El tumor de Wilms era la cuarta manifestación en frecuencia (el 56 %); sin embargo, era la que se consideraba de mayor

Tabla 1. Revisión de las características clínicas encontradas en pacientes con síndrome WAGR

Sistema	Subsistema	Características	Reporte presente	Pinna et al. (2004) (10)	Fischbach et al. (2005) (3)	Termine et al. (2007) (11)	Andrade et al. (2008) (7)		Demir et al. (2011) (12)	Iijima et al. (2012) (13)			Rodríguez et al. (2013) (14)	Yamamoto et al. (2014) (15)	Total No. (%)	
					54 casos		Caso 4	Caso 5		Caso 1	Caso 2	Caso 3		Caso 1	Caso 2	66
Crecimiento	Peso	Obesidad			10											10 (15 %)
Cabeza y cuello	Ojos	Aniridia	X	X	53	X	X	X	X	X	X	X	X	X		63 (95 %)
Genitourinario	Genitales externos (masculinos)	Hipospadía		X	4/31		X				X	NA	NA		NA	7/40 (18 %)
		Criptorquidia	X	X	19/31	X	X	X			X	NA	NA	X	NA	26/40 (65 %)
	Genitales externos (femeninos)	Malformaciones uterinas	NA	NA	2/23	NA	NA	NA	NA	NA	NA			NA		2/26 (8 %)
	Riñones	Nefroblastoma (tumor de Wilms)	X	X	31	X		X	X	X						36 (56 %)
		Falla renal	X							X	X					3 (5 %)
Neurológico	Sistema nervioso central	Retardo mental	X	X	39		X	X		X	X	X	X	X	X	49 (74 %)
Bases moleculares		Causado por microdelección de 11p13	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	62 (93 %)

WAGR: tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental; NA: no aplicable.

cuidado en el manejo preventivo. Se ha reportado un retraso de crecimiento prenatal leve y posnatal más significativo, pero, en nuestro caso, no se ha presentado la alteración antropométrica. La criptorquidia es uno de los signos importantes que se deben tener en cuenta; su presencia es suficiente para poder indicar que existe compromiso del sistema genitourinario, ya que la frecuencia en la patología es alta (el 65 %).^{3,6,7,10-15}

Las manifestaciones genitourinarias y oculares del síndrome se atribuyen a hemigiosidad de *WT1* y *PAX6*, respectivamente, pero la etiología del deterioro cognitivo, variable entre los individuos con el síndrome WAGR, no ha sido bien dilucidada.^{1-8,12} En este caso, se presentó anormalidad en la videotelemedría sin manifestación clínica compatible con convulsiones y, adicionalmente, se identificó microcefalia. Estos hallazgos han sido descritos en pocos casos asociados con el síndrome WAGR, sin establecer aún la explicación de estas alteraciones neurológicas.⁴

Para la confirmación diagnóstica, se debe tener en cuenta que los mecanismos moleculares por los cuales se presenta la aniridia congénita y los síndromes relacionados son múltiples; por tanto, debido a su complejidad, actualmente, se cuenta con diferentes estudios que combinan diversas técnicas citogenéticas y moleculares.^{1,6,8}

El diagnóstico precoz permite establecer el seguimiento de acuerdo con la guía de manejo preventivo,^{1,4} dentro del que está la evaluación oftalmológica ante las posibles complicaciones (defectos refractivos, catarata, glaucoma, opacidad corneal), la ecografía abdominal y el examen físico abdominal cada 3 meses hasta los 6 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 8 años, el apoyo con terapias en caso de hipotonía y retraso del neurodesarrollo, la evaluación y prevención de infecciones respiratorias y otitis, el tamizaje para hipoacusia, la evaluación de proteinuria, función renal y/o hipertensión, es decir, un manejo interdisciplinario.^{5,8}

El paciente presentado no tuvo buena evolución a nivel oftalmológico, a pesar de su temprana intervención; sin embargo, su seguimiento, ante la posibilidad de tumor de Wilms, permitió una detección y tratamiento temprano, lo que marcó una diferencia importante en su pronóstico.

La mayoría de las deleciones de la región crítica para el síndrome WAGR son *de novo*, aunque existen algunos casos descritos de deleción en mosaico en padres asintomáticos,

por lo que se recomienda realizar el estudio a los padres.⁸

A pesar de tratarse de una enfermedad poco frecuente, el impacto en el pronóstico del paciente establece la importancia de reconocer su presentación clínica, realizar la confirmación diagnóstica y hacer el seguimiento adecuado de acuerdo con la guía de manejo preventivo para detectar a tiempo las complicaciones y poder tratarlas. ■

REFERENCIAS

- Clericuzio C, Hingorani M, Crolla J, Van Heyningen V, et al. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(4):1-3.
- Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015; 2015:928585.
- Fischbach B, Trout K, Lewis J, Luis CA, et al. WAGR Syndrome: A Clinical Review of 54 Cases. *Pediatrics*. 2005; 116(4):984-8.
- Robinson D, Howarth R, Williamson K, Van Heyningen V, et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A*. 2008; 146(5):558-69.
- Pietras W. Advances and Changes in the Treatment of Children with Nephroblastoma. *Adv Clin Exp Med*. 2012; 21(6):809-20.
- Moosajee M, Hingorani M, Moore A. *PAX6*-Related Aniridia. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (edit.). *GeneReviews*®. Seattle, University of Washington, Seattle; 2003:23. [Acceso: abril de 2019] 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1360/>.
- Andrade J, Guaragna M, Soardi F, Guerra-Júnior G, et al. Clinical and genetic findings of five patients with *WT1*-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(8):1236-43.
- Han K, Lee H, Ha I, Kang HG, et al. A nonsense *PAX6* mutation in a family with congenital aniridia. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(Suppl 1):S1-4.
- Kaverina N, Eng D, Largent A, Daehn I, et al. *WT1* Is Necessary for the Proliferation and Migration of Cells of Renin Lineage Following Kidney Podocyte Depletion. *Stem Cell Reports*. 2017; 9(4):1152-66.
- Pinna A, Carta A, Mannazzu MC, Dore S, et al. WAGR syndrome with deletion of chromosome 11p11.2-13. *J AAPOS*. 2004; 8(4):396-7.
- Termine C, Parigi G, Rossi M, Romano P, et al. WAGR syndrome: is the 'R' always justified? *Clin Dysmorphol*. 2007; 16(1):69-70.
- Demir H, Varan A, Utine E, Aktas D, et al. WAGR syndrome with tetralogy of Fallot and hydrocephalus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(4):e174-5.
- Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one *WT1* allele. *Pediatrics*. 2012; 129(6):e1621-5.
- Rodríguez-López R, Pérez JM, Balsera AM, Rodríguez GG, et al. The modifier effect of the *BDNF* gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *Gene*. 2013; 516(2):285-90.
- Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, Sangu N, et al. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6Mb including *PAX6*, *WT1*, and *PRRG4*. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(3):634-8.