

Asociación entre síndrome de WAGR y hernia diafragmática

E. Martín Campagne^a, J. Guerrero Fernández^a, R. Gracia Bouthelie^a y J.A. Tovar Larrucea^b

Servicios de ^aEndocrinología Pediátrica y ^bCirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Las anomalías en *WT-1* (gen del tumor de Wilms), localizado en 11p13, son responsables de los síndromes de Denys-Drash, Frasier y WAGR. El síndrome de WAGR se caracteriza por tumor de Wilms (W), aniridia (A), alteraciones genitourinarias (G) y retraso mental (R). Durante el desarrollo embrionario, *WT-1* se expresa en el mesotelio pleural y abdominal, por lo que se ha establecido la hipótesis de su participación en el desarrollo diafragmático. La primera comunicación de asociación entre síndrome de WAGR y hernia diafragmática congénita se ha publicado recientemente. Presentamos otro niño con aniridia, criptorquidia izquierda con disgenesia testicular, hernia diafragmática posterolateral derecha y retraso psicomotor moderado, en el que el estudio genético evidenció una delección en 11p13 y en PAX-6, confirmándose el diagnóstico de síndrome de WAGR.

Palabras clave:

Síndrome WAGR. Hernia diafragmática. Cromosoma 11p13. Gen WT-1.

ASSOCIATION BETWEEN WAGR SYNDROME AND DIAPHRAGMATIC HERNIA

Anomalies in *WT-1* (Wilms' tumor gene), mapped to 11p13, cause Denys-Drash, Frasier and WAGR syndromes. WAGR syndrome is characterized by Wilms' tumor (W), aniridia (A), genitourinary anomalies (G) and mental retardation (R). In the early human fetus, *WT-1* is expressed in the pleural and abdominal mesothelium, and consequently this gene may play a role in diaphragm development. The first report of an association between WAGR syndrome and congenital diaphragmatic hernia has recently been published. We present another infant with aniridia, left cryptorchidism with testicular dysgenesis, right-sided posterolateral diaphragmatic hernia and moderate psychomotor retardation, in whom genetic study showed a deletion of 11p13 and PAX-6, confirming the diagnosis of WAGR syndrome.

Key words:

WAGR syndrome. Diaphragmatic hernia. Chromosome 11p13. WT-1 gene.

INTRODUCCIÓN

El gen *WT-1* (gen del tumor de Wilms) está localizado en 11p13 y codifica un factor de transcripción con actividad supresora tumoral. En el período fetal actúa muy precozmente en el desarrollo del sistema genitourinario. Las anomalías de este gen son responsables de los síndromes de Denys-Drash, Frasier y WAGR. Las mutaciones puntuales en los exones 6-9 son responsables del síndrome de Denys-Drash, caracterizado por la tríada de anomalías genitales, nefropatía y tumor de Wilms. El síndrome de Frasier resulta de mutaciones en el intrón 9 de *WT-1*; asocia disgenesia gonadal XY y nefropatía, junto con tendencia a desarrollar gonadoblastomas. El síndrome de WAGR está causado por una microdelección en 11p13 y cursa con tumor de Wilms (W), aniridia (A), alteraciones genitourinarias (G) y retraso mental (R). La pérdida de un alelo del gen contiguo *PAX-6* provocará la aniridia¹.

Durante el desarrollo embrionario, *WT-1* se expresa en el mesotelio pleural y abdominal, por lo que se ha establecido la hipótesis de su participación en el desarrollo diafragmático. De esta forma, las anomalías en *WT-1* podrían predisponer a la aparición de una hernia diafragmática. Estudios en ratones transgénicos con delección homocigota de *WT-1* y en niños con síndromes de Denys-Drash y de Frasier que asociaron hernia diafragmática congénita parecen apoyar esta teoría. La primera comunicación de asociación entre síndrome de WAGR y hernia diafragmática congénita se ha publicado recientemente². Presentamos otro niño con aniridia, criptorquidia izquierda con disgenesia testicular, hernia diafragmática posterolateral derecha y retraso psicomotor moderado, en el que

Correspondencia: Dra. E. Martín Campagne.
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz.
Pº de San Gregorio, 84, 7ºB. 13500 Puertollano. Ciudad Real. España.
Correo electrónico: emcampagne@yahoo.es

Recibido en julio de 2006.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

el estudio genético evidenció una deleción en 11p13 y en *PAX-6*, confirmándose el diagnóstico de síndrome de WAGR.

CASO CLÍNICO

Neonato de 2 días de vida en el que en la exploración rutinaria se evidencia aniridia bilateral con nistagmo horizontal-rotatorio, así como criptorquidia izquierda con pene de tamaño normal. Embarazo y parto sin incidencias y con peso y longitud al nacimiento en el percentil 25. Primer hijo de padres sanos, no consanguíneos. Se realizan las siguientes exploraciones complementarias: cariotipo 46XY normal, ecografías cerebral y abdominal sin hallazgos y potenciales evocados visuales normales. Al mes de vida ingresa por bronquiolitis, descubriéndose de forma casual en la radiografía de tórax una hernia diafragmática posterolateral derecha que se opera a los 4 meses. A los 6 meses es intervenido de una hernia inguinal izquierda, realizándose así mismo orquidopexia y biopsia del teste izquierdo criptorquídico. La anatomía patológica es informada como disgenesia testicular con restos müllerianos. Ante la asociación de aniridia y disgenesia testicular se sospecha síndrome de WAGR, confirmándose en el estudio genético que detecta deleción del gen *WT-1* y del *AN-2* o *PAX-6*: ish del (11)(p13p13) (*AN-*, D11S324-, *WT1*). Actualmente el paciente tiene 2 años de edad, evidenciándose retraso psicomotor moderado y alteraciones cerebrales difusas en la resonancia magnética. Los controles ecográficos renales no han mostrado alteraciones por el momento.

DISCUSIÓN

En nuestro paciente, el hallazgo a los 6 meses de la disgenesia testicular en asociación con la aniridia, hizo sospechar el diagnóstico de síndrome de WAGR, confirmándose por la evidencia citogenética de deleción en *WT-1* y *PAX-6*. A los 9 meses comenzó a constatarse un claro retraso psicomotor. Hasta el momento actual no ha desarrollado tumor de Wilms. Los niños con síndrome de WAGR que desarrollan tumor de Wilms suelen hacerlo a edades más tempranas (antes de los 3-4 años) que los no afectados por este síndrome. A pesar de que pueden tener con más frecuencia tumores bilaterales, el patrón histológico es menos agresivo, lo que condiciona una mejor respuesta del tumor al tratamiento. Sin embargo, la morbilidad a largo plazo está aumentada en estos pacientes por la evolución hacia insuficiencia renal crónica, que ocurre hasta en un 50% a los 20 años del diagnóstico¹. El gen *WT-1* se expresa en los podocitos, células epiteliales renales que rodean los capilares glomerulares. Las anomalías en los podocitos se asocian con glomerulopatías que conducen a insuficiencia renal terminal. De hecho, los niños con síndrome de Denys-Drash (por mutaciones puntuales en el gen de *WT-1*) desarrollan una esclerosis mesangial difusa a edades mucho más tempranas que la nefropatía observada en los pacientes con sín-

drome de WAGR. Sería preciso realizar biopsia de las lesiones renales en pacientes con WAGR para determinar si presentan igualmente la esclerosis mesangial difusa típica del Denys-Drash³.

El primer caso documentado de hernia diafragmática congénita en asociación con una deleción del cromosoma 11p13 data de 1984. Se trataba de un neonato que falleció a las pocas horas de vida y en el que la autopsia descubrió una amplia hernia diafragmática izquierda, con herniación intratorácica de contenido hepatointestinal. El niño presentaba además criptorquidia bilateral, con escroto hipoplásico y micropene; junto con otros rasgos dismórficos faciales que incluían una microftalmía bilateral, sin evidencia de anomalías en el iris⁴. El posible papel de *WT-1* en el desarrollo diafragmático se constató al descubrir la expresión de este gen en el mesotelio pleural y abdominal⁵. Posteriormente, estudios en embriones de ratones transgénicos con deleción homocigota de *WT-1* que fallecieron en los primeros días de gestación, mostraron anomalías en el desarrollo genitourinario junto con hernias diafragmáticas⁶. En 1995 Devriendt et al⁷ describieron un neonato con pseudohermafroditismo masculino, nefropatía (glomerulosclerosis mesangial proliferativa) y pulmones hipoplásicos junto con una amplia hernia diafragmática posterolateral. El estudio genético detectó una mutación heterocigota en *WT-1*, diagnosticándose de síndrome de Denys-Drash. En 2000 Denamur et al⁸ observaron otro niño con pseudohermafroditismo masculino, glomerulosclerosis focal y segmentaria y hernia diafragmática izquierda, en el que se llegó al diagnóstico de síndrome de Frasier al descubrir una mutación puntual heterocigota en el intrón 9 de *WT-1*. En 2005 Scott et al² han comunicado el caso de un niño prematuro con criptorquidia bilateral, reflujo vesicoureteral, aniridia y hernia diafragmática derecha en el que se evidenció una deleción en 11p12-p15.1, siendo ésta la primera publicación de asociación entre síndrome de WAGR y hernia diafragmática.

En un estudio realizado en niños con hernia diafragmática congénita sin otras malformaciones asociadas no se encontró ningún caso de mutación en *WT-1*, por lo que no parece existir asociación entre anomalías en este gen y los casos de hernia diafragmática aislada⁹. En nuestro paciente, el hallazgo de la hernia diafragmática fue casual al realizar una radiografía de tórax al mes de vida en un ingreso por bronquiolitis. Este caso y la futura descripción de nuevos casos pueden contribuir a la hipótesis de que las anomalías en *WT-1* podrían predisponer a la aparición de hernia diafragmática en pacientes con determinados antecedentes genéticos o en los que influyan diversos factores ambientales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, 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;21:4579-85.
2. Scott DA, Cooper ML, Stankiewicz P, Patel A, Potocki L, Cheung SW. Congenital diaphragmatic hernia in WAGR syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:430-3.
 3. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wims' Tumor-Aniridia Syndromes. *Cancer Research.* 2000;60:4030-2.
 4. Gustavson KH, Anneren G, Wranner L. Two cases of 11p13 interstitial deletion and unusual clinical features. *Clin Genet.* 1984;26:247-9.
 5. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, et al. The candidate Wilm's tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature.* 1990;346:194-7.
 6. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993;74:679-91.
 7. Devriendt K, Deloof E, Moerman P, Legius E, Vanhole C, De Zegher F, et al. Diaphragmatic hernia in Denys-Drash syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57:97-101.
 8. Denamur E, Bocquet N, Baudouin V, Da Silva F, Veitia R, Peuchmaur M, et al. WT-1 splice-site mutations are rarely associated with primary steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2000;57:1868-72.
 9. Nordenskjöld A, Tapper-Persson M, Anvret M. No evidence of WT-1 gene mutations in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31:925-7.