



Síndromes relacionados con el *WT1*

¿Qué son los síndromes relacionados con el *WT1*?

Los síndromes relacionados con el *WT1* son afecciones que pueden afectar a los riñones. Las personas con estas afecciones corren un riesgo mayor de desarrollar un tumor renal canceroso conocido como tumor de Wilms o nefroblastoma. El tumor de Wilms es el tipo más común de cáncer renal en niños. Es muy raro que los adultos tengan un tumor de Wilms.

Los síndromes relacionados con el *WT1* son hereditarios, lo que significa que se pueden transmitir de padres a hijos.

Es probable que las personas con síndromes relacionados con el *WT1* tengan otros problemas médicos además de un riesgo mayor de desarrollar un tumor de Wilms. Entre ellos se incluyen problemas con los órganos reproductores y los ojos, y a veces problemas de comportamiento o de desarrollo. Estos problemas médicos podrían estar o no presentes, dependiendo del tipo de síndrome relacionado con el *WT1* que la persona tenga. El tumor de Wilms relacionado con el *WT1* puede observarse en familias sin ninguno de esos otros problemas de salud.

A veces las personas con síndromes relacionados con el *WT1* tienen un patrón de problemas de salud que pueden agruparse en uno de los siguientes síndromes:

- Síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformación del sistema genitourinario y retraso mental)
- Síndrome de Denys-Drash
- Síndrome de Frasier

¿Cuál es el riesgo de cáncer para las personas con síndromes relacionados con el *WT1*?

Las personas con síndromes relacionados con el *WT1* corren un mayor riesgo de desarrollar tumores de Wilms. Por lo general, estos tumores aparecen durante los tres a cinco primeros años de vida. El riesgo de desarrollar tumores de Wilms es distinto según la presencia o ausencia de otros problemas de salud.

Síndrome de WAGR

Las personas con síndrome de WAGR tienen un riesgo del 50% (1 en 2) de desarrollar un tumor de Wilms.

Síndrome de Denys-Drash

Las personas con síndrome de Denys-Drash tienen un riesgo de más del 90% (9 en 10) de desarrollar un tumor de Wilms.



Las personas con síndrome de Denys-Drash tienen además un riesgo más alto de desarrollar un tumor canceroso en ovarios y testículos llamado gonadoblastoma. Como el síndrome de Denys-Drash es muy poco común, se desconoce el nivel exacto de riesgo de gonadoblastoma.

Síndrome de Frasier

Las personas con síndrome de Frasier tienen un riesgo ligeramente superior de desarrollar tumor de Wilms que las personas sin un síndrome relacionado con el *WT1*, pero el riesgo general sigue siendo bajo. Como el síndrome de Frasier es muy poco común, se desconoce el nivel exacto de riesgo.

La mayoría de los varones con síndrome de Frasier tienen gónadas (testículos) anormales que no funcionan. Las gónadas podrían desarrollar tumores cancerosos llamados gonadoblastomas. Las niñas con síndrome de Frasier suelen tener gónadas (ovarios) normales y no suelen desarrollar gonadoblastomas.

¿Qué otras características físicas se observan en personas con síndromes relacionados con el *WT1*?

Es probable que las personas con síndromes relacionados con el *WT1* tengan otros problemas médicos además del riesgo mayor de tener tumores cancerosos. No todas las personas con un síndrome relacionado con el *WT1* tendrán todas las características físicas enumeradas a continuación. Estas características físicas varían según la persona.

Síndrome de WAGR

Las personas con síndrome de WAGR podrían tener uno o más de estos rasgos:

- Pérdida de la totalidad o parte de la zona coloreada del ojo (iris), una afección llamada aniridia. Esto se observa en la mayoría de las personas con el síndrome.
- Otros problemas en los ojos, como opacidad del cristalino del ojo (cataratas), aumento de presión en los ojos (glaucoma) y movimientos oculares involuntarios (nistagmo).
- Defectos en los órganos reproductores (genitales) y en el aparato urinario. Estos defectos se observan principalmente en varones. A menudo las gónadas (testículos) de los varones con síndrome de WAGR no están descendidos. Esto quiere decir que los testículos están en la pelvis, en el abdomen o en la ingle en vez de en el escroto. Las niñas con el síndrome suelen tener órganos reproductores normales. Algunas niñas podrían no tener ovarios en buen funcionamiento, por lo que no podrían quedar embarazadas. También es posible que las niñas tengan un útero en forma de corazón (bicorne), lo que dificulta llevar un embarazo a término.
- Enfermedad renal (de los riñones) terminal. Con el tiempo podría desarrollarse una insuficiencia renal. Esta característica es generalmente peor en pacientes que recibieron tratamiento por un tumor de Wilms.
- Discapacidades mentales y de aprendizaje. La mayoría de las personas con síndrome de WAGR muestran cierto grado de retraso cognitivo, si bien la gravedad varía según cada persona.
- Problemas de conducta, que pueden incluir trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista, ansiedad, depresión y trastorno obsesivo-compulsivo.

Síndrome de Denys-Drash y síndrome de Frasier

Los problemas físicos de las personas con síndrome de Denys-Drash o síndrome de Frasier con frecuencia son similares. Las personas con estos síndromes podrían desarrollar los siguientes problemas físicos:

- Defectos en los órganos reproductores (genitales) y en el aparato urinario. Estos defectos se observan principalmente en varones. Algunos niños son genéticamente varones pero tienen órganos reproductores (genitales) externos que no se ven claramente masculinos ni claramente femeninos, llamados genitales ambiguos. A veces, los genitales externos de los varones parecen totalmente femeninos. A menudo las gónadas (testículos) de los varones con síndrome de Denys-Drash no están descendidos. Esto quiere decir que los testículos están en la pelvis, en el abdomen o en la ingle en vez de en el escroto. Las niñas con síndrome de Denys-Drash o síndrome de Frasier suelen tener órganos reproductores normales.
- Enfermedad renal (de los riñones) terminal. Con el tiempo podría desarrollarse una insuficiencia renal. Esta característica es generalmente peor en pacientes que recibieron tratamiento por un tumor de Wilms.

¿Qué causa los síndromes relacionados con el *WT1*?

Los síndromes relacionados con el *WT1* son causados por cambios en un gen conocido como *WT1*. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. El gen *WT1* es necesario para el desarrollo de los riñones y las gónadas (los ovarios en mujeres y los testículos en varones). Dentro de estos tejidos, el gen *WT1* ayuda a controlar cómo y cuándo crecen, se dividen y mueren las células.

La mayoría de las personas sin síndromes relacionados con el *WT1* son portadoras de dos copias funcionales del gen *WT1* en sus células. Una copia es heredada de la madre y la otra, del padre. Las células de las personas con síndromes relacionados con el *WT1* son portadoras de una copia funcional del *WT1* y una copia alterada. Este cambio hace que el gen no funcione correctamente. Se llama mutación de *WT1*. El tipo de mutación del *WT1* puede ayudar a determinar si el paciente tiene síndrome de WAGR, de Denys-Drash o de Frasier o si tiene un síndrome relacionado con el *WT1* que no coincide con ninguno de estos tres.

La mayoría de los niños con síndromes relacionados con el *WT1* tiene una nueva mutación de *WT1* que no proviene de ninguno de sus padres. Estos niños no tienen antecedentes del síndrome en sus familias. En estos casos, el cambio ocurrió en un óvulo o en un espermatozoide cuando se formó el niño o en una de las células del niño durante el embarazo. Estos niños serán los primeros con síndrome relacionado con el *WT1* en sus familias. Unos pocos niños con síndromes relacionados con el *WT1* heredaron su mutación de *WT1* de uno de sus padres. Sin importar cómo adquirieron los cambios en el *WT1*, las personas con síndromes relacionados con el *WT1* con capacidad de tener hijos tienen un 50% de probabilidades, o 1 en 2 chances, de pasárselo a sus hijos.

En el síndrome de WAGR hay otros genes afectados además del *WT1*. Entre ellos se incluyen *PAX6*, que afecta el modo en que se desarrollan los ojos, y el *BDNF*, que probablemente esté involucrado en el manejo de la comida, la bebida y el peso corporal. Hay investigaciones en curso para buscar aún más genes que pudieran estar afectados en personas con síndrome de WAGR.

¿Cómo se evalúa la presencia de tumores en personas con síndromes relacionados con el *WT1*?

Las personas con síndromes relacionados con el *WT1* deben ser controladas por un médico que conozca bien la afección y se especialice en el tratamiento del tumor de Wilms. El tumor de Wilms suele curarse con el tratamiento adecuado. Los niños con síndromes relacionados con el *WT1* deben someterse a evaluaciones regulares para detectar un posible tumor de Wilms lo antes posible. El objetivo de la evaluación es encontrar y tratar los tumores precozmente para permitir que los pacientes obtengan los mejores resultados.

Las evaluaciones recomendadas para niños con síndromes relacionados con el *WT1* incluyen las siguientes:

- **Exámenes físicos periódicos** realizados por un médico familiarizado con los síndromes relacionados con el *WT1*.
- **Ecografías** abdominales y renales para evaluar la presencia de un tumor de Wilms. Deben comenzar en el momento del diagnóstico y repetirse cada 3 meses hasta los 8 años de edad. Si se sospecha la presencia de un tumor, deben tomarse imágenes más detalladas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). El niño debe ser visto por un especialista en cáncer pediátrico (oncólogo pediátrico).
- **Revisiones anuales** con el pediatra habitual del niño.

Es posible que las evaluaciones recomendadas cambien con el transcurso del tiempo, a medida que los médicos aprendan más acerca de los síndromes relacionados con el *WT1*. Los padres deben hablar sobre todas las opciones de evaluación para su hijo con un médico que trabaje habitualmente con síndromes relacionados con el *WT1*. Como los síndromes relacionados con el *WT1* son afecciones complejas, es importante que los padres busquen a un médico experimentado para su hijo.

¿Cómo se hacen las pruebas genéticas para los síndromes relacionados con el *WT1*?

El médico podría sospechar de síndrome relacionado con *WT1* después de estudiar la historia clínica o los antecedentes familiares de una persona. En la mayoría de los casos, un médico o asesor genético hará preguntas acerca de la salud de la persona y de otros miembros de la familia. Todo niño varón que tenga tumor de Wilms y genitales anormales (como testículos no descendidos) debe ser sometido a una prueba de síndrome relacionado con *WT1*.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado tumores, qué tipos de tumores y a qué edades aparecieron. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y asesores genéticos observarán el árbol genealógico para descubrir:

- Si hay más cánceres de lo normal
- Si los cánceres aparecieron a edades menores de lo esperado
- Si los tipos de tumores coinciden con los que se podrían observar en personas con síndromes relacionados con *WT1*, y
- Si las personas con cáncer tienen otras características físicas o de salud vinculadas con un síndrome relacionado con el *WT1*.

Si se sospecha que un niño u otros miembros de la familia tienen un síndrome relacionado con el *WT1*, el médico o el asesor genético probablemente recomienden una prueba genética del gen *WT1*.

Pruebas genéticas de diagnóstico

Si el médico o el asesor genético sospechan que una persona tiene síndrome relacionado con el *WT1*, las pruebas de diagnóstico se llevarán a cabo de la siguiente manera:

- Se extrae una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.
- Se revisan ambas copias del gen *WT1* de la persona en busca de posibles cambios. Un especialista en genética compara las dos copias del gen de la persona con un gen *WT1* normal. Si hay diferencias, el especialista decide si podrían causar una determinada afección, como un síndrome relacionado con el *WT1*.
- Si se encuentra una mutación del *WT1*, el asesor genético trabajará junto a la familia de las siguientes maneras:
 - Ayudando a la familia a entender los riesgos de padecer cáncer por el síndrome relacionado con el *WT1*.
 - Averiguando si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a las pruebas
 - Ayudando a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

Si se sospecha de síndrome de WAGR, posiblemente se hagan pruebas genéticas llamadas estudios cromosómicos. Estas pruebas buscan grandes áreas de cambios genéticos que podrían afectar a varios genes a la vez.

Pruebas genéticas prenatales

Los padres pueden someterse a pruebas prenatales para descubrir si un embarazo está afectado con una mutación de *WT1* conocida en la familia. Las pruebas pueden realizarse antes del embarazo o durante el mismo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para repasar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a tener en cuenta cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

Pruebas que tienen lugar antes del embarazo: las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (PGD, por sus siglas en inglés). Este tipo especial de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). Las PGD ofrecen una manera de someter a los embriones a pruebas de detección de una mutación de *WT1* conocida antes de introducirlos en el útero.

Pruebas que ocurren durante el embarazo: Pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con una mutación de *WT1* conocida. Un médico recoge células del embarazo en una de dos formas:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (CVS, por sus siglas en inglés), durante el primer trimestre (primeros tres meses)
- **Amniocentesis**, durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses)

El tejido recolectado se puede analizar para detectar la presencia de la mutación de *WT1* encontrada en la familia.

Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se debe hablar al respecto con un médico o asesor genético experimentados.

Preocupaciones especiales

Las pruebas genéticas para síndromes relacionados con el *WT1* son un proceso complejo. Quienes estén pensando en hacerse pruebas deben tomarse un tiempo para tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si optan por hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de esos resultados.

A veces los niños o adultos con síndromes relacionados con el *WT1* pueden sentirse tristes, ansiosos o enojados. Es posible que los padres que pasan una mutación del *WT1* a uno o más de sus hijos se sientan culpables. Algunas personas con una mutación del *WT1* podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en www.ginahelp.org/.

¿Los niños con síndromes relacionados con el *WT1* tienen alguna otra necesidad de atención médica especial?

Las personas con síndromes relacionados con el *WT1* pueden desarrollar muchos problemas físicos. Por este motivo, los niños podrían necesitar un equipo de atención con distintos tipos de médicos. Estos pueden incluir los siguientes:

- **Nefrólogo pediátrico:** se encarga de problemas renales.
- **Oncólogo pediátrico:** diagnostica y trata el tumor de Wilms y el gonadoblastoma (tumores de las gónadas).
- **Cirujano y/o urólogo pediátrico:**
 - trata el tumor de Wilms.
 - Extirpa quirúrgicamente las gónadas anormales para evitar el gonadoblastoma, si fuera necesario.
 - Puede hacer descender los testículos fuera del abdomen.
 - Puede corregir otros problemas de los aparatos reproductivo y urinario.
- **Endocrinólogo pediátrico:** evalúa y gestiona los trastornos del desarrollo sexual.
- **Profesional en genética:** proporciona asesoramiento y realiza pruebas genéticas.
- **Neurólogo y/o pediatra del desarrollo:** evalúa los retrasos cognitivos y los problemas de comportamiento.
- **Oftalmólogo:** trata la aniridia y otros problemas oculares.

Las personas con un síndrome relacionado con el *WT1* de todas las edades corren un mayor riesgo de padecer de cáncer. Deben estar atentos a su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es

importante seguir haciéndose revisiones y evaluaciones físicas regulares. De tal forma, cualquier cáncer podrá detectarse precozmente, en su estadio más tratable.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer incluyen lo siguiente:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura
- Hacer ejercicio regularmente
- Evitar fumar o usar productos de tabaco
- Evitar el humo de segunda mano

Las personas con un síndrome relacionado con el *WT1* deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que pudieran indicar el desarrollo de un tumor de Wilms:

- Hinchazón o bulto duro en el abdomen (vientre)
- Fiebre
- Náuseas
- Pérdida de apetito
- Falta de aliento
- Estreñimiento
- Sangre en la orina

Es importante obtener ayuda médica si surgiera algo inusual.

¿Qué otra información y recursos hay para los niños con síndromes relacionados con el *WT1* y sus familias?

Recursos sobre síndromes relacionados con el *WT1*:

- Asociación internacional del síndrome de WAGR (tumor de Wilms - aniridia - malformaciones del sistema genitourinario - retardo), www.wagr.org.

Más recursos sobre el tumor de Wilms:

- Kidney Cancer Association – Tumor de Wilms (www.kidneycancer.org/knowledge/learn/wilms-tumor/)
- American Cancer Society – Tumor de Wilms (www.cancer.org/cancer/wilmstumor/detailedguide/index)
- National Wilms Tumor Study (www.nwtsg.org)

Recursos sobre pruebas genéticas y cáncer hereditario:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/)
 - Young People with Cancer: A Parent's Guide (www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people)
 - Gene Ed (geneed.nlm.nih.gov)
-

Fuentes:

1. Children's Hospital of Philadelphia – Tumores de Wilms por síndromes relacionados con WT1
www.chop.edu/conditions-diseases/WT1-related-wilms-tumor-wt-syndromes#.VQwzy2d0ytU
2. Genetics Home Reference – Síndrome de tumor de Wilms - aniridia - malformación genitourinaria - retardo
ghr.nlm.nih.gov/condition/wilms-tumor-aniridia-genitourinary-anomalies-and-mental-retardation-syndrome
3. Genetics Home Reference – Síndrome de Denys-Drash
ghr.nlm.nih.gov/condition/denys-drash-syndrome
4. Genetics Home Reference – Síndrome de Frasier
ghr.nlm.nih.gov/condition/frasier-syndrome
5. Gene Reviews - Panorama general del tumor de Wilms
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1294/