



DETECCIÓN PRECOZ TW EN PACIENTES CON ANIRIDIA

**“Porque los dos riñones son
importantes...”**

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ANIRIDIA, A.E.A.
Hospital Clínico San Carlos, Vestíbulo (Puerta A)
C/ Profesor Martín Lagos, 28040
Teléfono: 91 330 38 72 - 688 90 55 53
aniridia@aniridia.es; www.aniridia.es;
FACEBOOK: www.facebook.com/aniridia
TWITTER: @ANIRIDIAAEA

La **Asociación Española de Aniridia**, creada el 15 de Junio de 1996, es una Asociación sin ánimo de lucro, inscrita en el Registro de Asociaciones del Ministerio de Interior, en la Comunidad de Madrid y Declarada de Utilidad Pública.

Nuestra entidad pretende ser punto de referencia tanto para los profesionales, como para pacientes, sirviendo de puente entre los dos colectivos e intercambiando información en ambas direcciones.

El valor de la entidad cobra mayor sentido, al tratarse de un recurso en sí mismo de interrelación de búsqueda y expresión de información, de sentimientos y de esperanzas.

La **Misión** de la entidad es fomentar en todas sus facetas y manifestaciones el estudio y el conocimiento social, médico y científico de la enfermedad denominada Aniridia y de las patologías asociadas a esta, defender los derechos sociales de las personas con Aniridia, sin que exista inequidad de ningún tipo ni por su origen o lugar de residencia ni por su situación socioeconómica; brindando un acceso universal a la información, tratamientos médicos-quirúrgicos, terapias psicológicas, sociales y educativas, poniendo en el centro de atención a la persona con Aniridia y, a continuación pero no por ello menos importante, a su entorno más cercano.

La **Visión**: ser la asociación de referencia para todas las personas diagnosticadas de Aniridia, representando sus intereses en el sector sociosanitario, facilitando una amplia cobertura de atención social, impulsando la investigación en el ámbito genético y oftalmológico y trabajando activamente por la igualdad de oportunidades en el ámbito educativo, laboral y social.

Principios y Valores:

- Proximidad a las personas con Aniridia.
- Corresponsabilidad asociación – socio.
- Mensaje unificado al sector sociosanitario.
- Defensa de los derechos sociales, sanitarios y educativos de las personas con Aniridia.
- Visibilidad en todo el territorio nacional.
- Transparencia en la gestión y la organización.

La Asociación Española de Aniridia es consciente de las consecuencias generales y más frecuentes de la Aniridia, dentro de su baja prevalencia en la población, sin embargo necesitamos poner el altavoz en una de esas consecuencias menos frecuentes, una de las alteraciones asociadas, que siendo mucho menos frecuente es, si cabe más alarmante si no trabajamos en su detección precoz y seguimiento adecuados a lo largo de la infancia.

Es el Tumor de Wilms, los conocimientos actuales sobre este tipo de cáncer infantil, los protocolos generalistas y el avance, desarrollo e innovación nos obligan a perseguir determinados objetivos relacionados con esta alteración y sus consecuencias drásticas por no llegar a tiempo a su detección.

Necesitamos potenciar con la ayuda de todos los profesionales sociosanitarios implicados en la Aniridia el seguimiento de un protocolo actualizado sobre la detección precoz y seguimientos adecuados del Tumor de Wilms una vez diagnosticada la Aniridia.

Consideramos que en la actualidad, contamos con recursos personales y herramientas, más que cualificados para conseguir que cualquier niño afectado de Aniridia con predisposición genética a la aparición del TW conserve sus dos riñones o que, al menos, si tiene que perder parte de estos órganos vitales, no pierda su calidad de vida y su normalización sea lo más rápida y satisfactoria posibles.

Por todo ellos os presentamos el documento elaborado por el Dr. Héctor Salvador del Hospital Sant Joan de Déu y el Dr. Lluís Salvador para vuestro conocimiento y puesta en práctica a la hora de recibir en vuestra consulta a un niño con Aniridia.

Las consecuencias de la Aniridia y alteraciones asociadas siempre serán más llevaderas si el trabajo lo hacemos entre todos.

Agradecemos la implicación, el trabajo, afecto y empatía que demuestran todos los profesionales que han colaborado y lo siguen haciendo con la Asociación Española de Aniridia en esta ocasión especialmente, nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Héctor Salvador del Hospital Sant Joan de Déu y al Dr. Lluís Salvador.

Yolanda Asenjo – Presidente de la Asociación Española de Aniridia.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN PACIENTES CON ANIRIDIA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL TUMOR DE WILMS

El Síndrome de WAGR (SW) es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de aniridia asociada a otros factores como un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms (TW), trastornos genitourinarios o retraso cognitivo. En el nacimiento, los neonatos suelen mostrar un bajo peso, talla baja y, en un 20% de los casos, obesidad severa. La incidencia del SW es de 1:500,000, mientras que la incidencia de la aniridia aislada es de 1:50,000. **[1]**

Por este motivo, es importante diferenciar la aniridia independiente de la aniridia asociada a SW. Así pues, la aniridia puede estar causada por una mutación gen PAX6; o bien por una delección de la región cromosómica 11p13 (que incluye el gen PAX6 y también el gen WT1), provocando en este caso el SW. **[2]** A todos los recién nacidos con aniridia se les debería realizarse un estudio genético de dichas regiones aunque no haya otros signos de SW. Si no hay delección de WT1, la incidencia del TW es similar a la población normal y no requiere de control. **[3]** Sin embargo, en pacientes con delección del gen WT1, hay que ofrecer un control de seguimiento, ya que en éstos el riesgo de padecer un TW se encuentra alrededor del 50% **[4]** (siendo en el caso de mutaciones submicroscópicas (solamente observables con técnicas FISH), el riesgo aún mayor, alrededor del 80%). **[5]** Cabe destacar que la incidencia de un TW bilateral (en ambos riñones) en niños con SW es de un 15%. **[18]**

Habitualmente, el diagnóstico de TW se inicia con la apreciación de una masa abdominal con escasa sintomatología y el tratamiento ordinario se basa en la extirpación completa del riñón y quimioterapia. Si se llegan a desarrollar metástasis, éstas suelen estar situadas en el pulmón. El pronóstico del TW puede mejorar con la detección precoz del mismo y, por tanto, es importante seguir un control de los pacientes con un mayor riesgo de padecerlo. **[1]**

El 90% de los pacientes con SW que desarrollan un TW lo hacen antes de los 4 años de edad **[5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]** y aproximadamente el 98% de los pacientes se diagnostican antes de los 7 años. Aunque existen casos anecdóticos de pacientes diagnosticados más allá de esa edad, es excepcional dicha situación y no parece justificar su seguimiento. **[16, 17]**

A partir de esta información, muchas publicaciones establecen como mejor modalidad de control disponible actualmente las ecografías abdominales, ya que presentan una alta especificidad y sensibilidad y no son invasivas. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) no son recomendables como método de cribado porque, aunque podrían detectar los TW, muchos niños requerirían sedación. Además, el TAC

implica altas dosis de irradiación acumulada. Por último, recalcar que la palpación abdominal tampoco supone ningún beneficio significativo en el control del paciente. **[3, 19]**

El control óptimo se fundamenta en llevar a cabo ecografías abdominales centradas en área renal cada 3 meses hasta al menos los 5 años y, a poder ser, hasta los 8 años, en pacientes con predisposición a padecer TW, como en el SW. **[3, 20, 21, 22, 23]** La periodicidad de 3 meses es óptima para el diagnóstico de un TW asintomático en una etapa temprana, pudiendo en ocasiones incluso evitar la extirpación completa del riñón. **[3, 16]** A pesar de que el control puede realizarse en el centro hospitalario local, se recomienda que sea llevado a cabo por un profesional con experiencia en la ultrasonografía pediátrica y que, en caso de lesión, sea referido al centro especialista más cercano. Allí se le debe repetir la ultrasonografía y, en caso de confirmarse la sospecha, hay que consultar a radiólogos y oncólogos pediátricos para realizar otras pruebas de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Dependiendo del tipo de lesión, se decidirá la actitud a seguir. **[3]**

El procedimiento para la ultrasonografía renal de seguimiento en niños con riesgo de TW requiere de un equipo de sondas de alta resolución y ajustes pediátricos (linear (7-10 MHz) en los recién nacidos y curvilínea (6-8MHz) en niños pequeños). El parénquima renal debe visualizarse con el niño en supino y prono tanto longitudinalmente como axialmente. Las lesiones sospechosas pueden ser heterogéneas (múltiples o aisladas; quísticas o sólidas; con o sin signos de crecimiento) por ultrasonografía. Las lesiones sólidas con flujo interno vascular suelen representar malignidad, aunque también pueden ser lesiones quísticas simples anecoicas. **[3]**

Finalmente, hay que recordar que en pacientes con SW que han desarrollado un TW es necesario hacer un seguimiento exhaustivo de la función renal a largo plazo, ya que tienen un riesgo de fallo renal del 60% después de los 25 años del diagnóstico del TW. **[1]**

A todo niño con diagnóstico de Aniridia se debe realizar estudio genético en sangre

En caso de pérdida del gen WT1 y/o mientras se espera el resultado del estudio genético se recomienda hacer un seguimiento ecográfico por el riesgo de desarrollar un tumor renal

Dicho seguimiento debe realizarse mediante ecografía renal con una periodicidad trimestral como mínimo hasta los 5 años de edad

Se aconseja que la realización de las ecografías de seguimiento las practique un médico con experiencia en la ultrasonografía pediátrica

En el caso de duda se debe remitir inmediatamente a un centro hospitalario de tercer nivel que disponga de radiólogo y oncólogo pediátricos

BIBLIOGRAFIA

[1] **Juan Álvarez de Toledo, Óscar Gris, Juan José Pérez Santonja, Miguel Ángel Teus.** (2008). Protocolo de actuación en pacientes con aniridia. Madrid: *Ene Ediciones*.

[2] **Hingorani M, Moore A.** Aniridia. 2003 May 20 [Updated 2013 Nov 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): *University of Washington, Seattle*; 1993-2016.

[3] **Scott RH, Walker L, Olsen ØE, et al.** Surveillance for Wilms tumour in at-risk children:

pragmatic recommendations for best practice. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(12):995-999.

[4] **Muto R., Yamamori S., Ohashi H., Osawa M.** Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet*. 2002 Apr 1;108(4):285-9.

[5] **Van Heyningen V, Hoovers JMN, de Kraker J, Crolla JA.** Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(12):787-790.

[6] **Starcević M., Mataija M.** WAGR syndrome--a case report. *Acta Clin Croat*. 2009 Sep;48(4):455-9.

[7] **Demir H.A., Varan A., Utine E.G., Aktaş D., et al.** WAGR syndrome with tetralogy of Fallot and hydrocephalus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):e174-5.

[8] **Lennon P.A., Scott D.A., Lonsdorf D., Wargowski D.S., Kirkpatrick S., et al.** WAGR(O?) syndrome and congenital ptosis caused by an unbalanced t(11;15)(p13;p11.2)dn demonstrating a 7 megabase deletion by FISH. *Am J Med Genet A*. 2006 Jun 1;140(11):1214-8.

[9] **Brémond-Gignac D., Gérard-Blanluet M., Copin H., Bitoun P., Baumann C., et al.** Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A*. 2005 May 1;134(4):422-5.

[10] **Manoukian S., Crolla J.A., Mammoliti P.M., Testi M.A., et al.** Bilateral preaxial polydactyly in a WAGR syndrome patient. *Am J Med Genet A*. 2005 May 1;134(4):426-9.

[11] **Brémond-Gignac D., Crolla J.A., Copin H., Guichet A., Bonneau D., et al.** Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet*. 2005 Apr;13(4):409-13.

[12] **Kawase E, Tanaka K, Honna T, Azuma N.** A Case of Atypical WAGR Syndrome With Anterior Segment Anomaly and Microphthalmos. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1855-1856.

- [13] **Gucev Z., Muratovska O., Laban N., Misevska L., et al.** Bilateral polycystic kidneys in a girl with WAGR syndrome. *Indian J Pediatr.* 2011 Oct;78(10):1290-2.
- [14] **Uccini S., Perotti D., Colarossi C., Stoppacciaro A., et al.** Molecular evidence of the independent origin of multiple Wilms tumors in a case of WAGR syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Sep;51(3):344-8.
- [15] **Andrade J.G., Guaragna M.S., Soardi F.C., Guerra-Júnior G., Mello M.P., Maciel-Guerra A.T.** Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Nov;52(8):1236-43.
- [16] **Dome J.S., Huff V.** Wilms Tumor Overview. 2003 Dec 19 [Updated 2013 Sep 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): *University of Washington, Seattle*; 1993-2016.
- [17] **Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J., Luis C.A., Sika M.** WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005 Oct;116(4):984-8.
- [18] **Breslow N.E., Norris R., Norkool P.A., 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* 21 (24): 4579-85, 2003.
- [19] **Schmidt T., Hohl C., Haage P., Blaum M., Honnef D., et al.** Diagnostic accuracy of phase-inversion tissue harmonic imaging versus fundamental B-mode sonography in the evaluation of focal lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Jun;180(6):1639-47.
- [20] **Gracia Bouthelier R., Lapunzina P.** Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Dec;18 Suppl 1:1227-35.
- [21] **Lapunzina P.** Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005 Aug 15;137C(1):53-71.
- [22] **Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., Norkool P.** Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(3):188-92.
- [23] **Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V.** Aniridia. *European Journal of Human Genetics.* 2012;20(10):1011-1017.

CONTRAPORTADA

Colaboran:



Asociación Española de Aniridia desde 1996:

*** Trabajamos por el compromiso social de las personas con Aniridia y sus familiares.**

*** Luchamos por hacer realidad nuestro lema: “Colabora hoy, veremos mañana”.**