

A. Navajas Gutiérrez,
M. Pérez-Saracho Taramona

An Esp Pediatr 1997;46:105-108

Acontecimientos genéticos y biología molecular del tumor de Wilms

Introducción

El tumor de Wilms o nefroblastoma sigue siendo el tumor sólido intraabdominal más frecuente en la infancia con una incidencia de 1/10.000 en los niños menores de 15 años⁽¹⁾.

En los últimos años los avances de la tecnología han permitido valorar nuevos aspectos en el tumor de Wilms. Se ha logrado un mejor conocimiento del desarrollo embrionario renal, de su maduración y de los factores imbricados en ella, así como un conocimiento de la genética que ha permitido valorar la predisposición de ciertas familias y grupos sindrómicos de riesgo de padecer este tumor.

La localización de algunos de los genes implicados en el desarrollo del tumor (WT1 y WT2) constituyen los avances más importantes. Esto ha sido posible gracias al desarrollo de la biología molecular.

La asociación del tumor de Wilms a diversos síndromes como el Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann, Perlman, Bloom, WARG, aniridia e hemihipertrofia, ha sido de gran utilidad en la investigación genética del tumor⁽²⁻⁴⁾.

Los conceptos más antiguos parten de 1971, en que Knudson describió la llamada hipótesis de los dos acontecimientos genéticos⁽⁵⁾, aplicada al retinoblastoma familiar^(6,7) y que en 1972, junto con Strong, la hizo extensiva al tumor de Wilms. El modelo predice que la formación del tumor depende de dos acontecimientos: los niños con susceptibilidad genética tienen una lesión constitucional heredada de un progenitor o que es el resultado de una mutación espontánea y en ellos sólo es necesario un nuevo evento genético para desarrollar el tumor, mientras que en los casos de presentación esporádica se requieren dos mutaciones somáticas independientes, con lo cual la posibilidad de formación del tumor es menor.

Los conceptos actuales de la formación y desarrollo del tumor de Wilms son expuestos en los apartados siguientes.

Formación renal

El aparato urinario y el aparato genital provienen de un pliegue mesodérmico común que está situado a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal.

Durante el desarrollo fetal se forman tres sistemas renales diferentes. El pronefros es el primero y surge en el mesodermo alrededor del día 22 de gestación. Su porción anterior degenera y la zona más caudal persiste dando origen al tubo de Wolf o tubo néfrico. El mesonefros se origina en la porción media del tubo néfrico y funciona durante un breve período al comienzo de la vida fetal. El metanefros es el riñón definitivo y aparece en la quinta semana, a partir de un rudimento embrionario compuesto del brote uretérico y el mesénquima del blastema metanéfrico. El desarrollo renal en los mamíferos requiere la conversión de las células del mesénquima mesodérmico en células epiteliales polarizadas⁽⁸⁾. El detonante de esta transformación parece ser el gen WT1, localizado en el cromosoma 11 y en su brazo corto 11p, el cual regula la expresión de IGF2 y PDGFA y, con ello, la proliferación y diferenciación celulares y es indispensable para el inicio de la señal del blastema metanéfrico que origina el crecimiento del brote uretérico. Este gen tiene, además, un importante papel en la vida fetal y posnatal.

Lesiones precursoras

Previas al desarrollo del tumor de Wilms se han encontrado una serie de lesiones precursoras en el riñón.

La persistencia del blastema renal, restos nefrogénicos embrionarios, están implicados en el mecanismo patogénico de crecimiento del tumor de Wilms^(9,10).

Este mismo mecanismo se describe para el desarrollo de otros tumores embrionarios y de presentación en edades tempranas de la vida del niño como son los hepatoblastomas y rabdiomiosarcomas^(11,12).

La incidencia de restos nefrogénicos en pacientes diagnosticados de tumor de Wilms es referida alrededor del 41%, para los casos bilaterales metácronos es del 94% y para los bilaterales sincronos es del 97%⁽¹³⁾. La malignización posterior evolutiva de estos restos es del 1-2% para los perilobares y del 4-5% para los intralobares.

Actualmente, gracias a la resonancia magnética (RM), con utilización de gadolinio como contraste, se ha conseguido una sensibilidad del 58% para la detección al diagnóstico de estos restos nefrogénicos, que antes sólo podían ser diagnosticados por la anatomía patológica del riñón extirpado. Las imágenes en T1 de la RM con gadolinio permiten diferenciar restos nefrogénicos de tumores de Wilms incipientes⁽¹⁴⁾, lo cual tiene una gran importancia tanto al diagnóstico como en el seguimiento.

Unidad de Oncología, Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Vizcaya.
Correspondencia: Dra. A. Navajas. Unidad de Oncología.
Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo. Vizcaya.

Genes implicados

El cariotipo de la gran mayoría de los pacientes con tumor de Wilms es normal y son necesarios estudios más profundos para detectar alteraciones.

Hasta el momento actual han sido localizados dos genes, WT1 y WT2, implicados en la aparición de tumor de Wilms, aunque los estudios genéticos actuales predicen la existencia de otros genes que no han sido claramente identificados⁽¹⁰⁻¹²⁾.

WT1. Fue el primer gen localizado. Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, en la región 11p13. Este gen tiene gran importancia en la formación y desarrollo del sistema genitourinario y es, además, un gen supresor del tumor de Wilms.

La delección de uno de los alelos está implicada en:

1. Presencia de anomalías congénitas genitourinarias⁽¹⁵⁾. Su acción se localiza sobre:

a) Células blastémicas, vesículas renales y epitelio glomerular, con máxima expresión en el momento del nacimiento y sin acción posterior.

b) Células de Sertoli y granulosas del ovario durante toda la vida.

2. Ser el primer evento de la teoría de Knudson; es decir, supone la susceptibilidad genética a padecer el tumor si se produce un segundo evento genético.

WT2. Se encuentra también localizado en el brazo corto del cromosoma 11, en la región 11p15.5. Además de su implicación en el tumor de Wilms, está también relacionado con el síndrome de Beckwith-Wiedeman.

La expresión de este gen es diferente según el progenitor del que provenga y en los casos de tumor de Wilms se ha encontrado pérdida del alelo materno⁽¹⁶⁾.

En el brazo corto del cromosoma 11, en las proximidades de WT1, y más aún de WT2, se encuentra el gen que codifica la producción de IGF2 (insuline like growth factor 2)^(17,18). El IGF2 juega un papel crucial en la regulación del crecimiento celular, estando implicado en el síndrome de Beckwith y en la hemihipertrofia.

Se ha comprobado que: a) la delección o mutación puntual de WT1, o b) la pérdida del alelo materno o un cambio estructural en WT2, conducen a un alto grado de expresividad del gen IGF2. Parecen ser, ambos genes, reguladores de IGF2.

En las células del tumor de Wilms se encuentra una gran concentración de IGF2, probablemente responsable del crecimiento celular tumoral. La introducción de un cromosoma 11 normal en líneas celulares tumorales puede revertir la elevada expresividad del gen IGF2⁽¹⁹⁾. Según esto, la cantidad de IGF2 presente en las células tumorales podría ser un factor limitante en la evolución del tumor.

A pesar de su importancia, estos genes no son suficientes para explicar todos los casos de tumor de Wilms, por lo que se siguen investigando otras alteraciones como son la pérdida del brazo largo del cromosoma 16 (16q), que se presenta en el 20% de casos aproximadamente, y la pérdida de heterocigosis del 1p. Estas alteraciones podrían ser reflejo de un paso inter-

medio en la formación del tumor en lugar de estar implicados en el inicio de la formación tumoral⁽²⁰⁾.

Las mutaciones del gen supresor p53, que se encuentran en muchos tumores del adulto, se están intentando relacionar con el tumor de Wilms de histología anaplásica de peor pronóstico vital⁽²¹⁾.

Asociaciones sindrómicas

El tumor de Wilms se presenta frecuentemente asociado a una serie de síndromes. Algunas de estas asociaciones han podido ser explicadas tras el descubrimiento de los genes WT1 y WT2, pero otras aún no han sido aclaradas.

Aniridia y WARG

En las proximidades del gen WT1 se encuentra el gen PAX-6 responsable de la aniridia esporádica congénita. La delección de un alelo del gen PAX-6 produce aniridia, mientras que para que aparezca el tumor de Wilms se requiere la delección de un alelo de WT1 y otro evento genético^(21,22).

La aniridia esporádica supone un tercio del total de las aniridias congénitas y son las formas esporádicas las que presentan mayor susceptibilidad de padecer tumor de Wilms. Se describe un caso en la literatura de un paciente que presentaba historia familiar de aniridia y que padeció a la vez aniridia y tumor de Wilms⁽²³⁾.

En algunos pacientes con aniridia se ha encontrado, además, un nivel sérico disminuido de catalasa. El gen de esta enzima se encuentra localizado en la misma región cromosómica que el de la aniridia⁽²⁴⁾.

Algunos pacientes con delección del 11p13 y tumor de Wilms, sin embargo, no presentan aniridia⁽²⁵⁾.

El WARG es un síndrome que incluye aniridia, retraso mental y anomalías genitourinarias. En un 30% de estos pacientes se produce el tumor de Wilms. El cariotipo de estos pacientes presenta una delección del brazo corto del cromosoma 11 que incluye el WT1 y el PAX-6.

Denys-Drash

Este síndrome consiste en una nefropatía (esclerosis mesangial) que conduce a un fallo renal progresivo y asocia anomalías genitourinarias que habitualmente se manifiestan como pseudohermafroditismo masculino. El 90% de estos pacientes acaba presentando un tumor de Wilms.

En el análisis genético de estos pacientes se aprecia una mutación constitucional en WT1 que explicaría la aberrante diferenciación e hipertrofia del epitelio glomerular en el desarrollo del riñón y que condiciona la glomerulopatía y posteriormente el tumor⁽²⁶⁾.

Está claro en la actualidad que las mutaciones observadas en pacientes con este síndrome tienen efectos más profundos que la simple reducción de la expresión del gen que se produce en los casos de delección de un alelo⁽²⁷⁾.

El tumor de Wilms que se asocia con el síndrome de Denys-Drash y con aniridia se presenta en edad inferior a la media y

asocia restos nefrogénicos intralobares.
Beckwith-Wiedemann

Se caracteriza por el crecimiento excesivo de tejidos y órganos (macroglosia, onfalocele y visceromegalia), hemihipertrofia y predisposición a desarrollar tumores intraabdominales entre los que se encuentra el tumor de Wilms.

Estos pacientes presentan una duplicidad del alelo paterno del gen WT2, ya sea en forma de dos alelos paternos y uno materno o con dos alelos paternos únicamente (disomía uniparental). El tumor de Wilms se presenta en los pacientes que han perdido el alelo materno. En base a esto, parece ser el alelo materno el gen supresor del tumor de Wilms y el paterno el que regula el crecimiento de tejidos, que sería exagerado en el caso de existir duplicidad de alelos paternos. También se ha observado asociación entre la hemihipertrofia aislada y el tumor de Wilms, lo cual podría tener relación con la proximidad del gen IGF2⁽²⁸⁾. Se ha descrito también en la literatura el caso de una madre con hemihipertrofia cuyos tres hijos desarrollaron un tumor de Wilms⁽²⁹⁾.

El tumor de Wilms en niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia se produce en edad similar a la media y asocia restos nefrogénicos perilobares pero no intralobares. Este hecho apoya la diferencia con los casos asociados a síndrome de Denys-Drash y aniridia.

Otras asociaciones

Aunque en menor número, se han encontrado otras asociaciones de alteraciones genéticas y tumor de Wilms. Se han descrito pacientes con trisomía 18 de larga supervivencia y tumor de Wilms, como es el caso de una niña de 13 años⁽³⁰⁾ y de otras cuatro niñas también afectas de trisomía 18 que desarrollaron el tumor de forma tardía, con posterioridad a los 5 años de vida⁽³¹⁾. En este mismo trabajo, cuatro niñas con síndrome de Turner presentaron también un tumor de Wilms.

Con menor incidencia se refieren casos esporádicos de otras alteraciones genéticas previas al desarrollo del tumor como son: trisomía parcial de cromosoma 13, delección del 15, translocaciones 13,14 y 1,16p pero no con mayor incidencia que en la población general, según datos reflejados en el Registro Nacional Americano de Tumor de Wilms.

Asociación familiar

En cuanto a la incidencia familiar del tumor, en este mismo registro americano, el 1% de los casos presentaba más de un miembro afecto en la familia⁽³²⁾. Estas familias no presentaban consanguinidad y, por lo tanto, se trataba de un modelo de herencia autosómica dominante de expresividad y penetrancia variable⁽³³⁾.

La incidencia familiar del tumor de Wilms debe ser enfocada desde varias situaciones posibles:

1) Padres portadores de una alteración genética en el WT1 que no desarrollan tumor de Wilms, transmiten dicha alteración a sus hijos y éstos sí desarrollan el tumor.

2) Padres sanos cuyos hijos sufren dos mutaciones espontá-

neas y desarrollan el tumor de Wilms.

Pocas veces es referida en la literatura que la historia familiar afecte a los padres y sí a los hermanos o parientes lejanos del niño afecto^(17,34).

El concepto de mutaciones tardías explicaría cómo en una misma familia primos lejanos pueden presentar el tumor de Wilms⁽³⁵⁾.

Los casos familiares reportados en la literatura tienen una mayor incidencia de tumores bilaterales y un inicio en edades más tempranas de la vida⁽⁵⁾, y se observa una mayor persistencia de restos nefrogénicos en los tumores bilaterales⁽³⁶⁾.

Por otra parte, la incidencia de otros tipos de neoplasias en los padres de niños con cáncer, incluido el tumor de Wilms, no se ha demostrado que sea mayor que en el resto de la población⁽³⁷⁾.

Aunque los determinantes genéticos sean importantes en el desarrollo de algunos tipos de cáncer infantil, la susceptibilidad a padecer tumores no se extiende a los padres de estos niños, luego, hoy por hoy, el cáncer en los niños no debe ser considerado como un marcador general de incremento de riesgo de cáncer en sus padres⁽³⁷⁾.

Finalmente, si analizamos la descendencia de los padres afectados de tumor de Wilms y que han sobrevivido, la incidencia del tumor en sus hijos, no es superior a la que presenta la población general. Ninguno de los 59 niños observados y publicados hasta el momento, hijos de 36 progenitores con tumor de Wilms desarrolló el tumor en el período de seguimiento^(34,38).

Aunque el capítulo de las asociaciones continúa. En un estudio recientemente publicado se describen anomalías uterinas en el 8% de las mujeres que han sobrevivido al tumor de Wilms, mientras que sólo se observan en el 1,9% de la población general. Este hecho podría explicar deficiencias en su fertilidad futura⁽³⁹⁾.

Es indudable que investigaciones futuras puedan ayudar a prevenir secuelas tardías y proporcionar un consejo clínico y genético adecuado a la población que presente factores de riesgo para desarrollar un tumor de Wilms.

Bibliografía

- 1 Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, Grundy PE, Ritchey ML, Thomas PRM. Wilms Tumor. *Cancer J Clin* 1996; **46**:46-63.
- 2 Craft AW, Parker L, Stiller C, Cole M. Screening for Wilms tumor in patients with Aniridia, Beckwith Syndrome or Hemihypertrophy. *Med Pediatric Oncol* 1995; **24**:231-234.
- 3 Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, 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**:188-192.
- 4 Koo HP, Hensle TW. Molecular Biology of Wilms tumor. *Urol Clin Am* 1993; **20**:323-331.
- 5 Knudson AG, Strong LG. Mutation and cancer. A model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1978; **48**:313-324.
- 6 Yandell DW, Poremba CL. Genetics of Retinoblastomas. Implications for Other Human Cancers. *Med Pediatr Oncol* 1990; **1**:25-28.

- 7 Bodmer WF. Cancer Genetics. *Br Med Bull* 1994; **50**:517-526.
- 8 Fernández Molina JC, Lecuona E, Gallego E, García Pérez JJ, Martín Vasallo P. Biología molecular en nefrología. Desarrollo renal. *Nefrología* 1996; **16**:26-37.
- 9 Machin GA. Persistent renal blastome (nephroblastomatosis) as a frequent precursor of Wilms' tumor. A pathological and clinical review. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; **2**:165-172, 253-261, 353-362.
- 10 Heideman R, Mac Gavran L, Walstein G. Nephroblastomatosis and 11p. The potential etiologic relationship to subsequent Wilms' tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; **8**:231-234.
- 11 Koufos A, Hansen MF, Lamplin BC y cols. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumor. *Nature* 1984; **309**:170-172.
- 12 Koufos A, Hansen MF, Copeland N y cols. Loss of heterozygotic in three common embryonal tumor suggests common pathogenetic mechanism. *Nature* 1985; **316**:330-334.
- 13 Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rest, nephroblastomatosis and the pathogenesis of Wilm's tumor. *Pediatr Pathol* 1990; **10**:1-36.
- 14 Wilms tumor and Nephroblastomatosis: Imaging Characteristics at Gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; **188**:517-521.
- 15 Alonso T, Morales MJ. Oncogenes: aspectos básicos de interés para la clínica nefrológica y urológica. *Nefrología* 1995; **15**:85-96.
- 16 Claricuzio CL. Clinical Phenotypes and Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; **21**:182-187.
- 17 Ogawa O, Eccles MR, Szeta J y cols. Relaxation of insulin like growth factor II gene implicated in Wilms' tumor. *Nature* 1993; **362**:749-751.
- 18 Scott J, Canell J, Robertson ME y cols. Insulin like growth factor II gene expression in Wilms' tumor and embryonic tissues. *Nature* 1985; **317**:260-262.
- 19 Ren-Qiu Q, Schmitt S, Ruelicke T, Stallmach T, Schoenle E. Autocrine Regulation of Growth by Insuline-Like Growth Factor (IGF)-II mediated by Type I IGF-Receptor in Wilms tumor cells. *Pediatr Res* 1996; **39**:160-165.
- 20 Coppes MJ. The Genetics of Wilms tumor. Symposium on Genetic Predisposition to Childhood Cancer. París, 1994; 11-13.
- 21 Coppes MJ, Narber DA, Grundy PG. Genetic Events in the development of Wilms' tumor. *New E J Med* 1994; **311**:586-590.
- 22 Nagashima Y, Nishihira H, Miyaga Y y cols. A wide Mouse Wilms' tumor live (KCMC-WT-1) derived from an aniridia patient with Monoallelic partial deletion of chromosome 11p. *Cancer* 1996; **77**:799-804.
- 23 Ferrel RE, Strong LC, Riccardi VM y cols. A clinical cytogenetic and gene marker survey of 106 patients with Wilms' tumor (WT) and for aniridia (AN). *Am J Hum Genet* 1980; **32**:104A.
- 24 Junien C, Turlean C, de Grouchy J y cols. Regional assignment of catalase (CAT) gene to band 11p13. Association with the aniridia-Wilms' tumor gonadoblastome (WARG) complex. *Ann Genet* 1980; **23**:165-166.
- 25 Kaneko Y, Eguel MC, Ranley JD. Interstitial deletion of short arm of chromosome 11 limited to Wilms' tumor patient cells in a patient without aniridia. *Cancer Res* 1981; **41**:4577-4578.
- 26 Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome relating a clinical disorder to genetic alteration in the tumor suppressor gene WT1. *J Pediatr* 1993; **123**:673-678.
- 27 Cowell JK. Genetics of Paediatric Solid Tumours. *Br Med Bull* 1994; **50**:600-623.
- 28 Olshan AF. Wilms' tumor, overgrowth factors: A hypothesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; **21**:303-307.
- 29 Meadows AT, Lichtenfeld JL, Koop CE, Wilms' tumor in three children of a woman with congenital hemihypertrophy. *N Eng J Med* 1974; **291**:23-24.
- 30 Karayalcin G, Shanske A, Hanigman R. Wilms' tumor in a 13 year-old girl with trisomy 18. *Am J Dis Child* 1981; **135**:665-667.
- 31 Olson JM, Hamilton A, Breslow NE. Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms' tumor patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; **24**:305-309.
- 32 Li FP. Hereditary Cancer Susceptibility. *Cancer* 1996; **78**:553-57.
- 33 Fraumeni JF. An Interdisciplinary Approach to Population at High Risk of Cancer, 1996; **78**:548-552.
- 34 Kontor AF, Li FP, Fraumeni JF y cols. Child-hood cancer in offspring of two Wilms' tumor survivors. *Med Pediatr Oncol* 1982; **10**:85-89.
- 35 Matsunaga E. Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 1981; **57**:231-246.
- 36 Shearer P, Parham D, Fontaneri J y cols. Bilateral Wilms' tumor review of Outcome, Associated Abnormalities and late effects in 36 Pediatrics Patients treated at a single Institution. *Cancer* 1993; **15**:1422-1426.
- 37 Olsen JH, Boice JD, Seersholm N, Boutz A, Fraumeni J. Cancer in the parents of children with cancer. *N Engl J Med* 1995; **14**:1594-599.
- 38 Green DM, Fine NG, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in children. *Cancer* 1982; **49**:2285-2288.
- 39 Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine Anomalies in Wilms' Tumor Survivors. *Cancer* 1996; **78**:887-891.