

(58)

# Aniridia sporadyczna i guz Wilmsa – opis przypadku i rekomendacje postępowania diagnostycznego u chorych z zespołem WAGR

## *Sporadic aniridia and Wilm's tumor – a case report and review of recommendation for diagnostic approach in WAGR's Syndrome*

Beata Orawiec<sup>1</sup>, Wojciech Młynarski<sup>2</sup>, Małgorzata Budzińska-Mikurenda<sup>1</sup>, Mirosława Grałek<sup>3</sup>, Beata Szewczyk-Zalewska<sup>2</sup>, Anna Niwald<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej II Katedry Pediatrii Zabiegowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Niwald

<sup>2</sup> Z Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

<sup>3</sup> Z Kliniki Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

**Summary:** The current paper presents a case of 14 months old girl with WAGR's syndrome. This syndrome is a genetic disorder characterized by the deletion at 11p13 locus which gives clinical presentation of aniridia, Wilms' tumor, genitourinary anomalies and mental retardation. Although WAGR's syndrome is a rare disorder, knowledge of its presentation is helpful in early diagnosis of nephroblastoma and may have impact on clinical outcome of the patient. Since aniridia may be the first symptom of WAGR's syndrome, it is recommended that all neonates with aniridia need to be screened for deletion of WT1 on chromosome 11p13. These with deletions should be monitored regularly for tumor development.

**Słowa kluczowe:** beztęczówkowość, guz Wilmsa, zespół WAGR.

**Key words:** aniridia, Wilms' tumor, WAGR's syndrome.

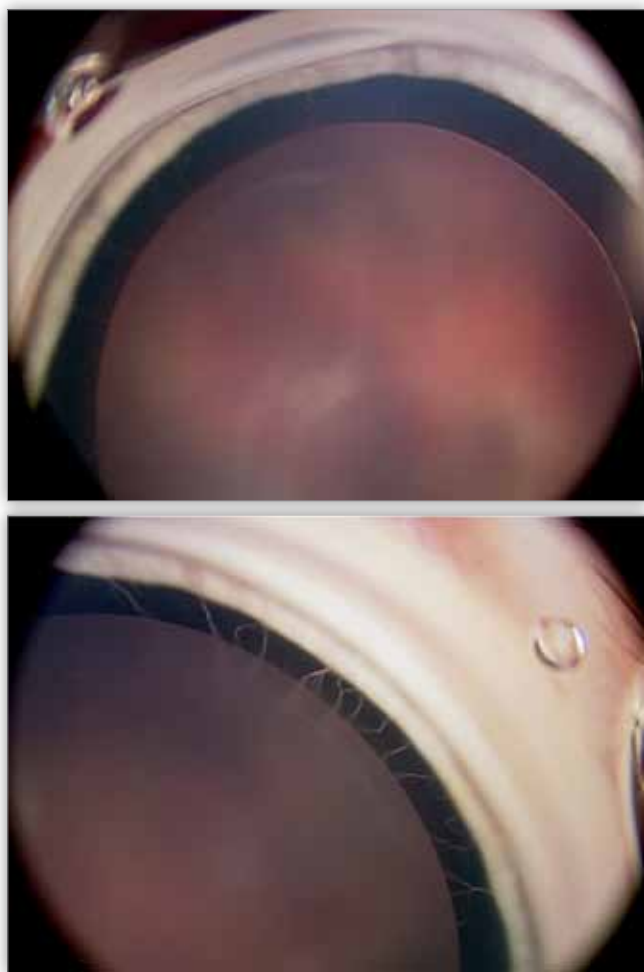
Aniridia jest to rzadka, wrodzona i obustronna anomalia rozwojowa tęczówki. Szacuje się, że występuje z częstością 1: 60000 urodzeń. Jest formą hipoplazji tęczówki, w której ubytek tkanek obejmuje zwieracz oraz obwodowe i centralne jej fragmenty, a pozostałości utkania rozciągają się od nasady tęczówki w formie wąskiego mankietu. Aniridii zwykle towarzyszą inne zaburzenia rozwojowe w postaci zmętnień rogówki i soczewki, hipoplazji tarczy nerwu wzrokowego i plamki. Jaskra rozwija się u 30-75% pacjentów, przeważnie w drugiej dekadzie ich życia. Mechanizm jej powstania wiąże się z zamykaniem kąta przesączania przez kurczące się włókna szczątkowej tęczówki. Beztęczówkowość związana jest z nieprawidłowym rozwojem neuroektodermy na skutek defektu genu *PAX6*, na ramieniu krótkim chromosomu 11. Może występować rodzinnie, dziedzicząc się autosomalnie dominująco z różną ekspresją fenotypową, bez współistniejących objawów ogólnych, lub ujawnia się sporadycznie z towarzyszącymi zaburzeniami, przede wszystkim nerczakiem płodowym (nephroblastoma, guz Wilmsa). Pierwsze doniesienie dotyczące nerczaka rozwijającego się w u dziecka z wrodzonym brakiem tęczówek pochodzi z 1889 roku (wg. 1). W 1964 roku opisano zespół wad wrodzonych towarzyszących guzowi Wilmsa, określając go jako zespół WAGR (ang. Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary malformations, Mental retardation) (2,3,4).

### Opis przypadku

Dziewczynka, 14-miesięczna, została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi z powodu powiększenia obwodu jamy brzusznej, ze znaczną tkliwością brzucha, w stanie ogólnym średnio ciężkim.

Wywiad rodzinny w kierunku chorób oczu negatywny. W badaniu okulistycznym rozpoznano obuoczny brak tęczówek z objawami światłowstrętu (ryc. 1). Stwierdzono jedno- i obuoczne prawidłowe wodzenie za światłem i przedmiotami, symetryczne ustawienie gałek ocznych i pełną ich ruchomość. Rogówki i soczewki obojga oczu były niezmiennione. Ubytek tęczówki dotyczył pełnego jej obwodu. Za pomocą badania w trójlustrze Goldmanna uwidoczniło zachowane fragmenty utkania tęczówki w postaci wąskiego fałdu nieprzesłaniającego kąta przesączania. W obrazie kamery siatkówkowej RetCAM II uwidoczniło tarcze nerwów wzrokowych były prawidłowe, rozmyte refleksy plamkowe potraktowano jako cechy łagodnej hipoplazji plamki (ryc. 2). Przez cały okres obserwacji ciśnienie wewnątrzgałkowe skorygowane, z uwzględnieniem pomiarów pachymetrycznych, utrzymywało się w obojgu oczach na prawidłowym poziomie w zakresie 14-16 mmHg, nie stwierdzono progresji zmian w narządzie wzroku.

W badaniu pediatrycznym obserwowano wysklepienie brzucha ponad poziom klatki piersiowej, powiększony obwód

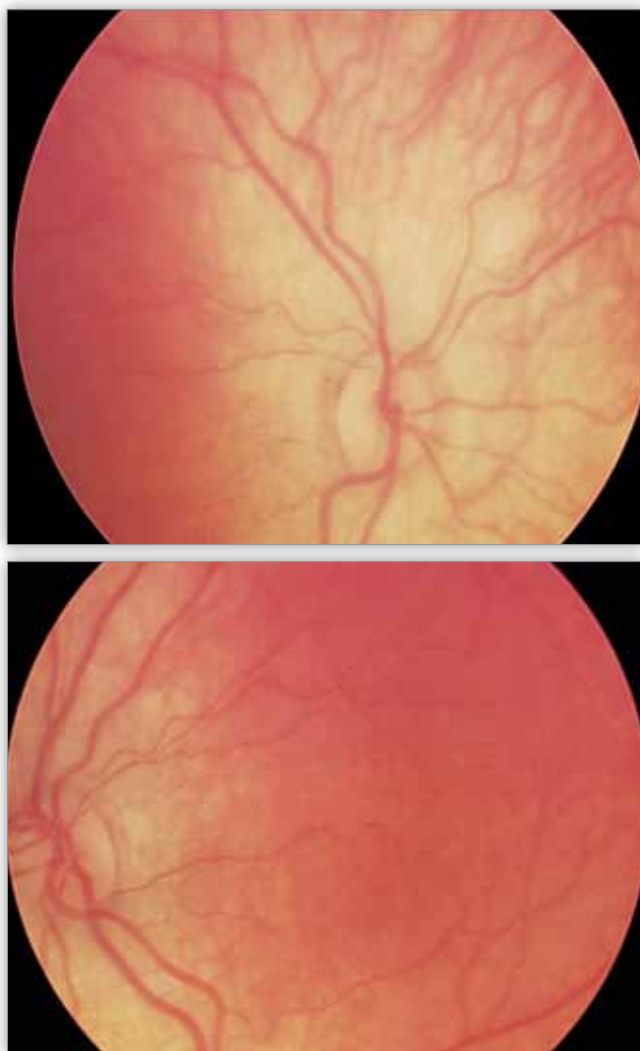


Ryc. 1, 2. Przedni odcinek u dziecka z beztęczęwkowością. Widoczne wyrostki rzęskowe i brzeg soczewki.

Fig. 1, 2. Anterior segment of patient with aniridia. Ciliary processes and the edge of the lens are visible.

brzucha z wyczuwalnym przez powłoki lekko tklwym oporem patologicznym pod postacią policyklicznego guza. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej uwidocznilo lite, jednorodny guzy obu nerek, z poszerzeniem układu kielichowo-miedniczkowego po stronie lewej. Obecność guzów nerek potwierdzono za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej (ryc. 3).

Na podstawie obrazu klinicznego i badań obrazowych rozpoznano obustronny guz Wilmsa (V stadium zaawansowania choroby) bez przerzutów odległych. Wykonane badania genetyczne wskazały na defekt genetyczny spowodowany delecją w *locus* 11p13, którego kliniczną reprezentacją są beztęczęwkowość i nerczak zarodkowy. Zastosowano dwie linie chemioterapii zgodnie z programem SIOP-Nephroblastoma 2001, nie uzyskano jednak regresji guza. Przeprowadzono obustronną, częściową nefrektomię. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie nerczaka płodowego. W okresie pooperacyjnym włączono chemioterapię dla guzów pośredniego ryzyka według wymienionego wyżej programu. W kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej nie uwidoczniiono zmian ogniskowych w obrębie nerek, a w badaniach klirensowych czynność nerek oceniono jako prawidłową. Inne badania obrazowe (RTG płuc, USG jamy brzusznej, TK jamy brzusznej) potwierdziły remisję kliniczną choroby. Dziewczynka pozostaje pod stałą kontrolą okulisty, pediatry i onkologa.



Ryc. 3, 4. Dno oczu dziecka z beztęczęwkowością. Widoczne obustronnie rozmyte refleksy plamkowe.

Fig. 3, 4. Patient with aniridia – fundus of the eyes. Bilateral blurred foveal reflex are visible.

### Omówienie

W diagnostyce genetycznie uwarunkowanych zespołów niezbędna jest współpraca interdyscyplinarna. Rozpoznanie okulisty niejednokrotnie jako pierwsze może sugerować występowanie zespołu wad wrodzonych i wskazywać na konieczność przeprowadzenia diagnostyki wielospecjalistycznej. Dotyczy to również zespołu WAGR. Wyjaśnienie jego geny przyniosły odkrycia genetyczne dotyczące charakterystycznych aberracji na ramieniu krótkim chromosomu 11. Badania wykazały obecność dwóch sąsiadujących genów w prążku 11p13: *PAX6* i *WT1* (4,5,6). Heterozygotyczne mutacje genu *PAX6* wiążą się z występowaniem aniridii (3,7,8), gen *WT1* natomiast jest anty-onkogenem, którego mutacje występują między innymi w onkogenezie nerczaka płodowego (2,4,6). Oba geny są zlokalizowane w odległości ~ 700 tysięcy par zasad od siebie. Delecja obejmująca geny *PAX6* i *WT1* powoduje beztęczęwkowość i stwarza zwiększone ryzyko rozwoju guza Wilmsa – o około 30-60% (4,5,6). Ze względu na duże zagrożenie, jakim jest rozwój choroby nowotworowej u dzieci z beztęczęwkowością, wprowadzono ujednoczone schematy postępowania opracowane przez międzynarodowe zespoły badawcze (6). Przyczyniło się to wczesnego rozpoznawa-



Ryc. 5, 6. TK brzucha u dziewczynki z zespołem WAGR. Widoczne policykliczne masy guza wywodzące się z miąższu obu nerek.

Fig. 5, 6. CT of the abdomen of the girl with WAGR's syndrome. Visible mass of tumor coming out of both kidneys.

nia guzów nerek o typie nephroblastoma. Obecnie zadowalające wyniki leczenia uzyskuje się w około 90% przypadków (1). Według zaleceń europejskich obowiązujących w Polsce wszystkim pacjentom z anirią sporadyczną w pierwszym półroczu ich życia powinno się wykonywać badania genetyczne oceniające obecność delecji regionu genów *PAX6* i *WT1*. Rekomendowane jest przeprowadzenie molekularnych cytogenetycznych badań chromosomu 11 ze znakowanymi fluorescencyjnie sondami (metoda FISH). W przypadku dodatniego wyniku testów dziecko powinno pozostawać pod stałą opieką nefrologiczną, onkologiczną, neurologiczną i okulistyczną, ze względu na duże ryzyko rozwoju guza. Zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych jamy brzusz-

nej w odstępach trzymiesięcznych przynajmniej do 6. roku życia oraz badań fizykalnych co pół roku do 8. roku życia. W dalszych latach wskazane są kontrolne badania palpacyjne jamy brzusznej oraz w kierunku nadciśnienia tętniczego i hematurii (4). Wykazanie obecności obustronnego nerczka zarodkowego we wczesnym stadium zaawansowania może pozwolić na ograniczenie zabiegu operacyjnego do częściowej nefrektomii, co zmniejsza ryzyko leczenia nerkozastępczego z następczym przeszczepem nerki. U dzieci z ujemnym wynikiem badań genetycznych rekomendowane jest dalsze poradnictwo okulistyczne i genetyczne. W przypadku obserwowanej przez nas 14-miesięcznej pacjentki z beztęczówkowością, chociaż zaawansowane guzy nerek nie budziły wątpliwości co do rozpoznania klinicznego, stopnia rozwoju choroby i kwalifikacji do leczenia onkologiczno-chirurgicznego, przeprowadzono molekularne badania cytogenetyczne, które potwierdziły wrodzony sporadyczny charakter stwierdzonych zmian chorobowych.

Reasumując, można stwierdzić, że wczesna i właściwie skierowana diagnostyka u dzieci z anirią zwiększa szanse na wykrycie zespołu WAGR i w znaczący sposób może przyczynić się do wczesnego wykrycia nowotworu nerki.

#### Piśmiennictwo:

1. Apoznański W, Szydelko T: *Współczesne poglądy na powstawanie i leczenie nerczaka płodowego*. Urologia Polska 1999, 52, 1-5.
2. Pinna A, Carta A, Mannazzu MC, Dore S, Balata A, Carta F: *WAGR Syndrome with Deletion of Chromosome 11p11.2-13*. JAAPOS 2004, 4, 396-397.
3. van Heyningen V, Hoovers JMN, de Kraker J, Crolla JA: *Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion*. J Med Genet 2007, 44, 787-790.
4. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M: *WAGR Syndrome: A Clinical Review of 54 Cases*. Pediatrics 2005, 116, 984-988.
5. Jotterand V, Boisjoly HM, Harnois C, Bigonnesse P, Laframboise R, Gagne R, St-Pierre A: *11p13 Deletion, Wilms' tumour, and aniridia: unusual genetic, non-ocular and ocular features of three cases*. Br J Ophthalmol 1990, 74, 568-570.
6. Ko EY, Ritchey ML: *Current management of Wilms' tumor in children*. J Pediatr Urol 2009, 5, 56-65.
7. Traboulish EI, Ellison J, Sears J, Maumenee IH, Avallone J, Mohny BG: *Aniridia with preserved visual function: a report of four cases with no mutation in PAX6*. Am J Ophthalmol 2008, 145, 760-764.
8. Gupta SK, Becker I, Tremblay F, Guernsey DL, Neumann PE: *Genotype/ Phenotype Correlation in Aniridia*. Am J of Ophthalmol 1998, 126, 203-210.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.12.2009 r. (1192)  
Zakwalifikowano do druku 04.10.2010 r.

#### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Beata Orawiec  
Klinika Okulistyki Dziecięcej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Sporna 36/50  
91-738 Łódź  
borawiec@interia.pl