

## TUMOR DE WILMS, NEFROPATIA Y ANORMALIDADES GENITALES (SINDROME DE DENYS-DRASH), REPORTE DE UN CASO

Gilbert Madrigal Campos, Guillermo Rincon Luque, Rainer Chaves Solano\*

### RESUMEN

El Síndrome de Denys-Drash se caracteriza por nefropatía, tumor de Wilms y Pseudohermafroditismo. Se revisa el caso de un paciente masculino, con cariotipo XY, portador de alteraciones genitales, caracterizadas por micropene con chordee y escroto bífido, tumor de Wilms y nefropatía. El cuadro inició al año y dos meses con hematuria microscópica, proteinuria, hipertensión arterial y masa palpable (Tumor de Wilms). El paciente continúa con proteinuria posterior a nefrectomía. La histología del riñón extirpado mostró una proliferación mesangial focal y blastomas. A los siete años se realiza nueva nefrectomía por tumor de Wilms, resistente a quimioterapia. Se recluta en el programa de hemodiálisis crónica pero desarrolló metástasis y falleció a la edad de 8 años. Este representa, por sus características, el primer caso reportado de Denys-Drash en Costa Rica. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1995; 16-4: 67-71).

**Palabras Clave:** Drash Syndrome, Pseudohermafroditism, Wilms Tumor.

### INTRODUCCION

El tumor de Wilms es el tumor de riñón más frecuente en el niño mayor de un año de edad. En Costa Rica ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos, representando el 7%

de las neoplasias en la infancia. El 85% de los tumores se presentan en Costa Rica entre las edades de 0 a 7 años.

La asociación de nefropatía, tumor de Wilms y anomalías urogenitales, fue descrita por primera vez en 1967 por Denys y col.(2). En 1969 Drash y colaboradores describen dos casos. "El primero presenta un cuadro de hipertensión arterial, proteinuria, y hematuria microscópica, asociados a tumor de Wilms y genitales ambiguos. El segundo niño, también con hipertensión arterial, asociados a enfermedad glomerular focal, degeneración tubular y fibrosis intersticial, con unos genitales que solo tenía un clítoris alargado. Ambos pacientes progresaron a enfermedad renal terminal rápidamente (3).

Actualmente existen muchas notificaciones en la literatura sobre el Síndrome Denys-Drash, el cual se caracteriza por pseudohermafroditismo, glomerulopatía, tumor de Wilms y alteración en el gen supresor *WT1* del cromosoma 11p13 (4). Pueden existir por lo menos tres subtipos de presentación clínica (4):

1. Pacientes con las tres alteraciones (nefropatía pseudohermafroditismo y tumor de Wilms).
2. Pacientes con nefropatía y pseudohermafroditismo.
3. Pacientes con nefropatía y tumor de Wilms.

Motiva esta publicación la descripción del cuadro clínico de un paciente seguido en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, que presentaba tumor de Wilms bilateral, nefropatía y anomalías genitales.

\* Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Niños de Costa Rica.

presentaba tumor de Wilms bilateral, nefropatía y anomalías genitales.

#### *Reporte del caso*

Paciente masculino, en control desde un año de edad en el Hospital Nacional de Niños, hasta los 8 años y medio cuando falleció. Hijo de una madre de 42 años, G<sub>2</sub>P<sub>2</sub>A<sub>0</sub> con un embarazo sin patología, parto por cesárea anteriores, clasificado como un recién nacido término adecuado para la edad gestacional, con un peso al nacer de 4.000 g. Durante su primer año, el paciente tuvo un desarrollo ponderoestatural normal. Al año de edad, consulta por primera vez por hiporexia y decaimiento general, y la única anomalía que se encuentra en esta ocasión es un micropene con querde, con un meato uretral normal, y un escroto bifido, con ambos testículos en buena posición. No se recogió historia familiar de enfermedad renal o endocrinológica. Su cariotipo fue XY.

Examinando nuevamente al mes siguiente (edad 1 año, 1 mes), se le encontró una hernia inguinal izquierda y varicocele gigante del mismo lado, en este momento el niño pesa 10 Kg y mide 75 cm, el pene mide 1 cm. Entre los exámenes, se le realizó un urianálisis que revela proteinuria sin glucosuria, con eritrocitos incontables. La radiografía de abdomen no mostraba masas o calcificaciones.

Consulta al mes siguiente por hematuria macroscópica, PA 129/75, luce en buen estado general; en esta ocasión se le palpa una tumoración irregular, dura, que abarcó el flanco izquierdo, cruza la línea media, llegando a la tosa lumbar izquierda. Se comprobó por ultrasonido que la masa estaba en riñón izquierdo. En el pielograma endovenoso, la imagen radiológica fue compatible con un tumor de Wilms, por lo cual se llevó a cirugía y se le realizó

una resección del tumor y nefrectomía izquierda. Se tomó también biopsia de ganglio paraaórtico. La biopsia mostró un riñón con leve proliferación focal mesangial glomerular. El túbulo, intersticio y los vasos fueron normales. Hasta este momento el niño mantenía pruebas de función renal normales, cultivos de orina estériles, persistiendo la proteinuria en los uroanálisis, a pesar de la nefrectomía izquierda.

Posterior a la cirugía se le inicia tratamiento con actinomicina D. El niño continuó en buen estado general y a los tres años de edad tiene un peso de 17Kg y una talla de 99cm, con buena actividad física. A los 4 años, se le encontró una segunda masa en la fosa renal derecha y con el ultrasonido y el pielograma endovenoso se demostró la presencia de otro tumor renal de ese lado. Se le realizó laparotomía, encontrándose que el tumor envuelve los cálices y el hilio, no se resecó debido a su gran tamaño. Se le tomó una biopsia que muestra un riñón con tumor de Wilms; no existía riñón libre de tumor. Se le inicia ciclofosfamida, vincristina y epirrubina y se egresa. Continuó con función renal normal; el tumor disminuyó de tamaño.

A los 8 años de edad se le realizó un ultrasonido del riñón restante, encontrándose recidiva del tumor, realizándose una nueva laparotomía. Se le practicó una nefrectomía derecha. Presentó evidencia de diseminación ganglionar y a los vasos renales. Se reclutó en el programa de hemodiálisis crónica y se continuó con terapia antineoplásica.

El estudio histológico del segundo riñón extraído, además del tumor, mostró áreas atróficas e inflamadas con daño túbulo intersticial, con glomérulos obsoletos y esclerosados. Además existía daño vascular.

Ese mismo año presentó cuadro de obstrucción intestinal por lo que se le realizó nueva laparotomía y con evidencia

de implantes peritoneales del tumor. En la radiografía de tórax se observaron metástasis pulmonares múltiples. El niño falleció meses después.

### DISCUSION

El Síndrome de Denys -Drash está caracterizado por la presencia de nefropatía asociada a pseudohermafroditismo y tumor de Wilms, siendo el común denominador la nefropatía (5). Después de su descripción, se han notificado más de 60 casos en la literatura mundial. Este caso es el primero descrito en Costa Rica.

#### *Nefropatía*

Dentro de las alteraciones renales hay presencia de proteinuria. En muchos de los niños esta progresa a síndrome nefrótico (4), y en algunas revisiones se ha visto que la proteinuria es temprana, en menores de 2 años de edad (5). La hematuria es rara. La Hipertensión Arterial (HTA) se presentó en 10 de los 12 casos revisados por Jadresic y Col. (5).

Pueden existir anomalías del tracto urinario, como en el sistema pielocalicial caracterizado por cálices embotados, no dilatados, sin evidencia de obstrucción y en muy pocos casos se ha reportado reflujo vesicoureteral (5).

La histología incluye principalmente un grado variable de esclerosis mesangial difusa o focal, que se asoció en el estudio de Jadresic y Col. (5), con atrofia de la corteza subcapsular, y pequeños glomérulos inmaduros encontrados usualmente en los riñones fetales. Muchos de estos túbulos presentaban atrofia y pérdida de la sustancia intermedia tubular y marcada fibrosis intersticial. En la corteza media, se ha encontrado expansión de la matriz mesangial por fibrillas y material

argirofílico con una reacción positiva al reactivo de Schiff (5). También han sido descritos depósitos de complemento e inmunoglobulinas, pero no se conoce su significado.

Estos niños pueden desarrollar insuficiencia renal terminal en aproximadamente 3 años. Se ha relacionado a un aumento de la mortalidad por trasplante en un 21,4%, según Tejanis y Col., en el estudio cooperativo realizado sobre mortalidad postrasplante (6).

#### *Anormalidades Genitales*

Las alteraciones sexuales incluyen hipospadias penescrotal con criptorquidea bilateral o un clítoris alargado con labios fusionados y hasta la presencia de un sinus urogenital en pacientes con cariotipo 46 XY. En muchos pacientes con cariotipo 46 XX no hay alteraciones genitales, pero puede existir alteración de órganos reproductivos internos, que puede incluir atresia vaginal y uterina, con bandas ováricas o disgenesia testicular (4, 5). Jadresic y col. reportó 9 pacientes con malformaciones genitales de un total de 12, de los cuales tres tenían un cariotipo 46 XY con ambigüedad sexual y cuatro 46XX fenotípicamente mujeres, pero con malformaciones en las estructuras müllerianas y wolfianas, y hasta con estrías ováricas (5).

#### *Tumor de Wilms*

El tumor de Wilms en estos pacientes se presenta más tempranamente que otros en niños (promedio de 1,25 años de edad) (5), y existe una mayor incidencia de tumores bilaterales, en algunas series hasta en un 42%, en comparación con pacientes sin las anomalías del Síndrome de Denys-Drash que presentan tumor de Wilms bilateral (4-6%) (1). No existe diferencia

histológica entre el tumor de Wilms en dicho síndrome y los tumores de Wilms en otros pacientes.

#### *Alteraciones en Gene Wt1*

Recientemente se ha descubierto en estos pacientes una alteración en el gen *Wt1*. Existen varias teorías, pero la más aceptada es la teoría del doble golpe.

Brevemente, la hipótesis del doble golpe propone dos alteraciones genéticas que limitan el desarrollo de estas malignidades. Si la mutación inicial está presente en la línea germinal del niño (mutación constitucional), o como resultado de transmisión paterna (Tumor de Wilms familiar) o como una consecuencia de una mutación de novo en la línea germinal, el número de células que pueden incurrir en una segunda mutación (propuesta en el modelo del doble golpe) es muy alta porque todas las células llevan el primer suceso. Si estas mutaciones menoscaban la actividad de un gen supresor de tumor, las células llegan a ser transformadas. Como consecuencia, puede desarrollarse un tumor tempranamente en pacientes que acarrean una mutación en la línea germinal, y el riesgo de tener tumores múltiples es alto (5).

Es importante recalcar que dicho gen tiene relación con la formación de los genitales, por lo cual su alteración se presenta como pseudohermafroditismo masculino principalmente, y como alteración de los genitales internos en la mujeres.

#### *Asociación del Síndrome de Drash y el Caso Reportado*

Nuestro paciente presenta varias características de dicho síndrome. La presencia de proteinuria antes de los dos años de edad, sugiere una alteración del nefrón, lo cual es frecuente a esta edad en pacientes con Síndrome de

Denys-Drash. La biopsia renal mostró proliferación mesangial focal, con presencia de blastomas. El paciente desarrolló un tumor de Wilms, a la edad de 1 año y 2 meses, más temprano que el promedio de los pacientes que tienen esta tumoración, y el tumor era bilateral, todo lo cual es más frecuente en los niños con Síndrome de Denys-Drash. La hipertensión arterial fue otro dato importante para el diagnóstico. El escroto bífido y el micropene con chordee corresponden a las alteraciones morfológicas encontradas por nosotros en los genitales del niño.

#### **ABSTRACT**

The Denys-Drash syndrome is characterized by the association of nephropathy, Wilm's tumor and pseudohermafroditism. This is to report an 8 y/o male, with XY Karyotype, with genital malformations, characterized by micropene with chordee, bifid scrotum, Wilm's tumor and nephropathy. Clinical manifestations, started at 1 y and 2 m of age with proteinuria, microscopic hematuria, arterial hypertension and a left side palpable abdominal mass (Wilm's tumor). Patient continued with proteinuria after the nephrectomy. The removed kidney confirmed the Wilm's tumor and a focal mesangial proliferation, in the non tumoral renal tissue. 7 years later, a second nephrectomy was done due to a recurrence of the Wilm's tumor in the remaining kidney, resistant to chemotherapy. He was then enrolled in the chronic dialysis transplant program, but he developed multiple metastasis and died at the age of 8 years. We don't know of any other reported case of Denys-Drash syndrome in Costa Rica.

## REFERENCIAS

1. R Habib, C. Loirat, M.C. Gubler, P. Niaudet, A. Bensman, M. Levy and M. Broyer. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms's tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion-Report of 10 cases, *Clinical Nephrology* 1985; 24: 269-278.
2. Denys P, Malvaux P, Van de Berge H, Tangué W, Poesman W. Association d'un syndrom anatomopathologique: De pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'une tumeur de Wilms, d'un mosaïcisme XX/XY, *Arch. Franc. Pediat* 1967: 24:729-39.
3. Drash A, Sherman F, Hartmann W. H, Blizzard R. A. syndrome of pseudohermafroditism, Wilms's tumor hypertension, and degenerative renal disease. *The Journal of Pediatrics* 1970, 76(4):585-593.
4. Coppes M.J. Huff V, Pelletir J. Denys-Drash syndrome: Relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT 1: *The Journal of Pediatrics* 1993, 123(5):673-678.
5. Jadresic L, Leake J. Gordon I, Dillon M.J. Grant D.B. Pritchard j, Risdon R.A. Barratt T.M. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities (Drash syndrome). *The Journal of Pediatrics* 1990: 117(5);717-725.
6. Tejani a, Sullivan E, Alexander s, Fine R, Harmon W, Lilienfeld D. Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American children. *Transplantation* 1994;57(4):-547-53.
7. Chattás A. J. Delgado N. Gallo GE, Schwatzman E, Canepa C, Sojo E.T. Asociación de tumor de Wilms, pseudohermafroditismo y nefropatía glomerular. *Bol. Med Hosp. Infant Mex*, 1979; 26(6):1203- 1211.
8. Manivel J. C, Sibley R.K. Dehner L.P. Complete and Incomplete Drash Syndrome.- *Human Pathology*, 1987, 18(1): 80- 89.
9. Eddy A, mauer (Drash syndrome): Frequency in end-stage renal failure. *The Journal of Pediatrics*, 1985, 106(4):584-587.
10. *Pediatric Kidney Disease*, Edelman, segunda edición, Little Brown, 12992.
11. *Pediatric Nephrology*, 13 ava edición, Willian Wilkins, 1994.