



Revista Urología Colombiana

ISSN: 0120-789X

revistaurologiacolombiana@scu.org.co

Sociedad Colombiana de Urología
Colombia

Fernández, Nicolás; Zarante, Ignacio Manuel; Pérez Niño, Jaime
Síndromes genéticos con manifestaciones oncológicas del tracto genitourinario
Revista Urología Colombiana, vol. XVII, núm. 2, agosto, 2008, pp. 79-88
Sociedad Colombiana de Urología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120372012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Síndromes genéticos con manifestaciones oncológicas del tracto genitourinario

Fernández, Nicolás⁽¹⁾; Zarante, Ignacio Manuel⁽²⁾ y Pérez Niño, Jaime⁽³⁾

Residente primer año. Clínica Mayo, Rochester Minnesota. fernandez.nicolas@mayo.edu⁽¹⁾

Médico Genetista. Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. Bogota. izarante@javeriana.edu.co⁽²⁾

Médico Urólogo. Unidad de Urología, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. jaime.perez@javeriana.edu.co⁽³⁾

Resumen

La mayoría de los casos de manifestaciones malignas en el tracto genitourinario en la edad pediátrica son esporádicos siendo la neoplasia más frecuente, el tumor de Wilms'. De todos modos una minoría de los casos tienen una asociación a síndromes genéticos causados por la mutación de uno o más genes. Es por esto, la importancia de conocer las diferentes asociaciones y sus manifestaciones clínicas con el fin de identificar oportunamente las diferentes patologías para así tratarlas adecuadamente.

Palabras clave: Cáncer genitourinario, Neoplasias, Renal, Vejiga y Síndromes.

Genetic syndromes with oncologic manifestations at the genitourinary tract

Abstract

Most of the malignancies that develop in the genitourinary tract during the pediatric period are sporadic, being the most common the Wilms' tumor. Nonetheless, few of the cases are associated to genetic syndromes which are caused by a single point mutation or more complex ones. By knowing the clinical features of each of the different syndromes, may offer a better way to approach and treat the patient.

Key words: Genitourinary cancer, Neoplasms, Renal, Bladder y Syndromes.

Introducción

En la edad pediátrica, todo paciente con una masa abdominal en estudio, debe ser valorado y enfocando según su edad de presentación, síntomas asociados y hallazgos imaginológicos.¹ La gran mayoría de estas neoplasias son esporádicas y una pequeña cantidad se asocian a otras patologías. En el caso específico del cáncer renal, se considera que el 4% de todos

los tumores renales son heredados. La tendencia es a que ésta cifra se incremente pues los nuevos descubrimientos en la fisiopatología y comportamiento genético involucrados en el desarrollo del cáncer renal, demuestran una mayor proporción de carcinomas heredados y asociados a diferentes síndromes². En cuanto al tracto genitourinario, el órgano que con mayor frecuencia se afecta en estas neoplasias sindrómicas es el parénquima renal³. Dentro de las lesiones más frecuentes se encuentra el tumor de Wilms asociado a síndromes como el de Beckwith-Wiedemann, el WAGR, el

Denys-Drash entre otros. Es posible también encontrar neoplasias sindrómicas en la vejiga como lo es en el caso del síndrome de Costello y la enfermedad de Cowden.

El objetivo del presente artículo es abarcar la descripción de todos los casos de neoplasias del tracto genitourinario asociadas a síndromes cuya base radica en la mutación de uno o más genes.

Síndrome de Denys-Drash (SDD) (OMIM #194080)

Es un síndrome que se caracteriza por el desarrollo de esclerosis glomerular y mesangial tempranas, desarrollo de tumor de Wilms y disgenesia gonadal, dando como resultado de éste último, un pseudohermafroditismo masculino⁴. Es importante mencionar que el síndrome de Frasier comparte las mismas características que el SDD pero estos pacientes no desarrollan el tumor de Wilms. Sin embargo se han descrito casos de síndrome de Frasier con desarrollo de gonadoblastomas⁵.

El SDD tiene un patrón de herencia autosómico dominante de alta penetrancia. Aunque la mayoría de los casos se deben a mutaciones de novo puntuales, la penetrancia incompleta puede hacer que en algunos casos los padres sean portadores de la mutación sin que presenten el fenotipo característico del SDD⁶.

Es frecuente encontrar que estos pacientes desarrollen hipertensión y falla renal. Normalmente la falla renal se vuelve sintomática en los primeros 5 años siendo más frecuente en el primer año de vida^{7,8}. Para los 20 años, el 62,4% de los pacientes con SDD tienen falla renal⁹. Otros estudios reportan que de 64 pacientes, el 60% de éstos desarrollaron falla renal terminal antes de los 2 años de edad¹⁰.

El SDD se produce por una mutación puntual tipo missense en el gen supresor tumoral WT-1 ubicado en el locus 11p13¹¹. Esta mutación produce una inactivación del factor de transcripción que codifica para una alteración conformacional de sus dedos de zinc a nivel del aminoácido Gln 369^{12,13}. El gen WT-1 es un gen que se expresa durante la organogénesis del tracto urogenital, especialmente en el epitelio que dará origen a los podocitos¹⁴. Otros

órganos en los que se expresa éste gen durante la organogénesis son el bazo, corazón, glándulas adrenales, mesotelio, médula espinal y cerebro^{15,16}.

Los pacientes con SDD tienen un riesgo mayor al 90% de desarrollar tumor de Wilms' en algún momento de sus vidas⁴. Lo más frecuente es que se presente a los 18 meses de edad y que su compromiso sea bilateral^{17,18}. De todos los tumores de Wilms, solo el 1% de éstos están asociados al SDD¹⁹. La mayoría de tumores de Wilms' esporádicos no presentan mutaciones a nivel del gen WT-1 por lo tanto se considera que debe haber otros genes implicados en su desarrollo²⁰.

En los pacientes con tumor de Wilms unilateral que desarrollan insuficiencia renal, es frecuente encontrar como comorbilidad asociada, el SDD o el antecedente de nefritis post-radiación²¹.

A nivel histológico, las lesiones en el SDD se originan intralobarmente mientras que en el síndrome de Beckwith- Wiedemann son perilobares²².

Síndrome WAGR (OMIM #194072)

Por sus siglas en inglés, este síndrome se compone de: tumor de Wilms, Aniridia, anomalías genitourinarias y retardo mental. Específicamente, las alteraciones genitourinarias mas frecuentemente descritas son gonadoblastoma y genitales ambiguos, hipospadias, criptorquidia, alteraciones uterinas. En éste síndrome las malformaciones genitourinarias, en especial en las niñas, no son tan frecuentes como las otras características fenotípicas del síndrome²³.

Descrito por primera vez en 1964^{24,25}, actualmente es uno de los síndromes más estudiados ya que las manifestaciones se deben a alteraciones poligénicas dadas por la cercanía entre cada uno de los genes. La diferencia con el síndrome de Denys-Drash es que en el SDD, la mutación es puntual y afecta solo el gen WT-1.

Se debe a una delección a nivel de 11p13 con un patrón de herencia autosómico dominante. Al afectar varios genes con ésta delección, las manifestaciones se verán en el fenotipo. Es el

caso de la aniridia producida por la delección del gen PAX-6. Las alteraciones en el desarrollo de los órganos en el tracto genitourinario y la aparición de nefroblastoma se deben a las mutaciones en el gen WT-1²⁶. El riesgo de los pacientes con síndrome de WAGR para desarrollar tumor de Wilms es del 45%²⁷.

Al igual que el síndrome de Denys-Drash, y como cualquier síndrome asociado a mutaciones del WT-1, la aparición de falla renal con el tiempo es muy frecuente²⁸. La aparición de nefroblastoma es en los primeros años de vida.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (OMIM #130650):

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un síndrome de sobrecrecimiento que se presenta en 1 de cada 13.700 nacidos vivos. Se caracteriza por hipoglucemia y macrosomía neonatal, defectos de la pared abdominal congénitos, organomegalias, macroglosia y hemihipertrofia. Algunos autores han reportado un aumento en la incidencia de casos de SBW relacionados con madres llevadas a fertilización in-vitro^{28,29}. En el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), el 4 a 7% de los casos cursan con algún tipo de neoplasias siendo el más frecuente el tumor de Wilms' presente en el 60% de los casos³¹.

Este síndrome se debe a una alteración en el imprinting genómico del locus 11p15.5. Normalmente ésta alteración compromete varios genes ubicados en este locus como lo son: el gen supresor tumoral WT-1, el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2), p57 (CDKN1C), H19 entre otros. La mayoría de los casos de SBW son esporádicos aunque un 15% son hereditarios³². Solo el 5% de todos los SBW presentan una mutación en un solo gen que por lo general es el p57³³. El gen IGF-2, es un gen de expresión paterna y tiene su mayor expresión en los tejidos con comportamiento de sobrecrecimiento. Animales transgénicos con sobreexpresión del IGF-2 desarrollan un fenotipo muy similar al SBW excepto porque no desarrollan tumores³⁴. El gen H19 por su parte es de expresión materna y sus mecanismos de acción no son aún completamente claros. Lo que si se sabe es que tiene cierto gra-

do de interacción con el gen IGF-2 con el cual hay un imprinting recíproco lo cual indica que una delección del H19 producirá una expresión bialélica del IGF-2³⁵. El gen H19 se expresa durante la embriogénesis y postnatalmente baja su expresión. Puede volver a expresarse cuando se desarrollan tumores³⁶.

El gen p57 codifica para una quinasa dependiente de ciclina. Este gen se ha visto mutado en casi el 40% de los casos de SBW hereditarios. Mutaciones en éste gen causan un fenotipo muy similar al del SBW como lo es la presencia del exoftalmus y displasia de la corteza adrenal³⁷.

Al tratarse de un síndrome de sobrecrecimiento, es posible que éstos pacientes desarrollen varios tipos de neoplasias durante sus vidas siendo la más frecuente el tumor de Wilms con el 60% de los tumores en éstos pacientes. La incidencia de neoplasias en general para estos pacientes es del 4 al 7%³⁸. En un estudio de análisis de imprinting, se detectó que los pacientes con alteraciones del imprinting tenían 3,5 a 5 veces más riesgo de desarrollar cáncer que los pacientes sanos³⁹. Otras neoplasias descritas son carcinomas adrenales, hepatoblastomas, neuroblastomas, rabdomiosarcomas⁴⁰. El riesgo relativo para desarrollar tumor de Wilms en pacientes con SBW es de 816 con un intervalo de confianza del 95%⁴¹. Normalmente se manifiesta más temprano que los casos de tumor de Wilms esporádicos. En el NWTS 4, se reportó que la mayoría de pacientes con SBW fueron diagnosticados en un estadio más temprano de la lesión comparativamente con los casos de tumor de Wilms esporádico³⁸. El desarrollo de carcinoma adrenal se debe a la sobreexpresión del gen que codifica para el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-2). Este gen esta estrechamente involucrado el proceso de diferenciación de las glándulas adrenales^{42,43}.

Enfermedad de von Hippel-Lindau (OMIM # 193300):

La enfermedad de von Hippel-Lindau (EvHL) es un desorden autosómico dominante que afecta a uno de cada 40.000 individuos⁴⁴. Se caracteriza por la presencia de hemangioblastomas a nivel de la retina y del sistema nervioso

central en 65% de los casos⁴⁵, presencia de quistes a nivel del páncreas y en riñones. Es posible también que se desarrolle carcinoma de células renales (70%) y tumores del saco endolinfático, angiomiolipomas renales al igual que cistadenomas en el epidídimo y feocromocitomas (20%)^{46,47,48}. Los hemangioblastomas en retina son por lo general los que causan los primeros síntomas en ésta enfermedad mientras que los quistes renales son la forma más frecuente de afección en la EvHL, presentes en el 75% de los casos. Normalmente los quistes son de ubicación cortical^{49,50}. El riesgo de desarrollar una neoplasia en la vida es del 70%⁴⁸.

Esta enfermedad se debe a una mutación que afecta los dos alelos del gen que codifica para un supresor tumoral ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 en la banda 25-6⁴⁶. Es el defecto genético más frecuente asociado al desarrollo de carcinoma renal hereditario y esporádico⁵¹. Se expresa en diferentes tejidos como la piel, tracto respiratorio, tracto urogenital, intestino delgado y grueso^{52,53}. Este mismo gen supresor tumoral es el que muta en 56% en los casos de carcinoma de células renales esporádico^{51,54}. Se ha descrito que algunos de los casos descritos como esporádicos son realmente hereditarios de alguno de los dos padres afectados por un mosaïcismo^{55,56}. Este gen es importante en la tumorigénesis más no en la progresión pues una delección del 3p25 no tiene ningún efecto en el estadiaje ni grado del tumor^{57,58,59}. Este gen produce una proteína que induce la expresión de genes que se activan ante la hipoxia^{60,61,62}.

Se han descrito diferentes mutaciones del gen de la EvHL que dan una expresión fenotípica diferente relacionada con el riesgo de desarrollar feocromocitoma. En el caso que las mutaciones terminen en un pérdida de función, la expresión fenotípica será el cuadro típico de la EvHL sin la presencia de feocromocitoma. A ésta se le llama tipo I y las mutaciones son microinserciones, mutaciones nonsense y delecciones. En la tipo II hay mayor riesgo de desarrollar feocromocitoma y se divide en IIA que se asocia a un bajo riesgo de desarrollar carcinoma de células renales pero alta probabilidad de presentar feocromocitoma, en IIB tiene alto riesgo de desarrollar tanto carcinoma de células renales como feocromoci-

toma y en IIC solo presenta feocromocitoma⁶³. Las mutaciones en el tipo II son por lo general missense lo cual produce una alteración en la función más no una pérdida de la misma⁶⁴.

El compromiso renal se ve en el 38% de los pacientes con EvHL⁶⁵. Estos pacientes tienen un riesgo del 70% de desarrollar un carcinoma de células renales en algún momento de sus vidas. El curso natural del desarrollo de la lesión incluye la aparición de los quistes una vez se produce la mutación en los dos alelos. Alguno de los quistes posiblemente sufra una transformación maligna que de origen a la lesión neoplásica⁶⁶. Una vez se manifiesta tiene una mortalidad del 50%⁶⁷. De todos modos es mejor el pronóstico a 10 años de los pacientes con EvHL que cursan con carcinoma de células renales que los casos esporádicos de carcinoma de células renales⁶⁸. No solo se comporta de una forma más agresiva sino también se manifiesta 2 décadas más temprano que los casos de carcinoma de células renales esporádicos. La edad promedio de presentación es de 37 años en pacientes con la EvHL mientras que en los casos esporádicos es de 61 años. Hay reportes de pacientes con EvHL con carcinomas de células renales que se manifiestan a los 16 años⁶⁹. El compromiso suele ser bilateral y multifocal en 87% de los casos y el patrón histológico más frecuente es el de células claras⁷⁰. La manifestación clínica más frecuente es la de una masa abdominal, en algunos casos, dolorosa. Se puede asociar a hematuria lo cual si es en la edad pediátrica descarta el tumor de Wilms pues es menos frecuente que éste último se manifieste con hematuria^{1,48}.

El seguimiento de los pacientes con la enfermedad debe ser muy minucioso⁷¹. Se recomienda hacer ultrasonografías testiculares y abdominales de control anuales a partir de la adolescencia y una tomografía abdominal bianual⁷². Con éste protocolo de profilaxis, la mayoría de los casos se diagnostican en su fase presintomática. En caso de encontrar una lesión sólida de 3 cm. o más, está indicada la resección, mientras que si es una lesión quística, se puede controlar mediante seguimiento pues el riesgo de malignización es bajo^{73,74}. Lesiones sólidas de más de 7 cm tienen un mayor riesgo de presentar metástasis.

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (OMIM #135150)

El síndrome de BHD tiene un patrón hereditario autosómico dominante y se caracteriza por presentar lesiones en piel como fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones. Es importante saber que el síndrome de Hornstein-Knickenberg es el mismo síndrome de BHD⁷⁵. Otras manifestaciones son el desarrollo de lesiones tumorales a nivel renal, colonico y la presencia de quistes a nivel pulmonar⁷⁶. Los tipos histológicos relacionados con el síndrome de BHD son el carcinoma de células cromóforas (34%), el oncocitoma renal (5%), de células claras (9%) y el papilar (2%). El 50% de los casos son una mezcla entre células cromóforas y oncocitoma⁷⁷. El comportamiento de éstos tumores también sigue un patrón autosómico dominante mucho más marcado en los casos de oncocitomas que en el papilar⁷⁸. Normalmente el compromiso suele ser bilateral⁷⁹. El odds ratio para desarrollar tumores renales en el síndrome de BHD ajustado por edad es de 6,9 con un intervalo de confianza del 95%⁸⁰.

Este síndrome se debe a mutaciones germinales en el 17p11.2 tipo frameshift o nonsense que causan una alteración en la funcionalidad de la proteína foliculina. Esta proteína interactúa con una proteína-quinasa dependiente de AMPc. Al parecer las funciones de la foliculina incluyen el la homeostasis del control energético celular⁸¹.

Esclerosis Tuberosa (OMIM #191100)

La esclerosis tuberosa (ET) es una condición autosómica dominante que se manifiesta con la presencia de hamartomas en varios órganos. La incidencia es de 1 en 10.000. El 61% de los pacientes presentan algún tipo de compromiso renal siendo lo más frecuente el angiomiolipoma^{82,83}. En pacientes con ET, la principal causa de muerte es la falla renal causada secundariamente por las lesiones tumorales que afectan la estructura y función renal. Existe un riesgo mayor que el de la población general de desarrollar carcinoma renal sin embargo no debe considerarse ésta enfermedad como procarcinogénica. Se ha

descrito casos de tumor de Wilms's asociado a ET siendo algo muy infrecuente⁸⁴.

La ET se produce por dos mutaciones principalmente: Por el gen TSC-1 ubicado en el locus 9q34 y por el TSC-2 ubicado en 16p13. Un tercio de los casos son hereditarios con una alta penetrancia⁸⁵. El gen TSC-2, es un gen supresor tumoral que codifica para una proteína llamada tuberina, encargada de la proliferación y crecimiento celular⁸⁶. Los casos esporádicos se relacionan más frecuente con una mutación del TSC-2 y por lo general la expresión fenotípica suele ser más severa⁸⁷.

Deleciones del brazo largo del cromosoma 9 son la alteración citogenética más frecuente en el carcinoma de células transicionales presente en más del 50% de los tumores vesicales superficiales o infiltrantes^{88,89}. Se ha demostrado que la pérdida de heterogeneidad del cromosoma 9 ocurre antes que el tumor infiltre y haga metástasis en especial en el tumor papilar y de células transicionales.

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (OMIM #312870):

Descrito por primera vez en el año de 1975,⁹⁰ este es un síndrome ligado a X caracterizado por sobrecrecimiento. La causa de éste síndrome es una deleción tipo missense en la mayoría de los casos, que afecta el locus del gen GPC-3. Este gen codifica para los proteoglicanos (Heparan-sulfato entre otros) involucrados en el crecimiento celular. El locus está ubicado en el Xq26.

El síndrome de SGB, se asocia a sobrecrecimiento pre y postnatal visceral, a defectos congénitos cardíacos y esqueléticos e hipotonía. Aunque no es parte de la presentación más frecuente, el síndrome de SGB se asocia con un riesgo del 9% de desarrollar tumores embrionales como el tumor de Wilms y el neuroblastoma⁹¹. Otras alteraciones a nivel urinario son la presencia de hidronefrosis congénita⁹².

Enfermedad de Cowden (OMIM #158350).

También conocido como enfermedad hamartomatosa múltiple, la EC, se caracteriza por

la predisposición a desarrollar múltiples tumores hamartomatosos en piel y mucosas. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia incompleta⁹³. Su incidencia es de 1 en 200.000. Se manifiesta a cualquier edad de la vida y los criterios diagnósticos son: Macrocefalia, tumores a nivel cerebral, endometrio seno y piel principalmente. En piel las lesiones descritas son triquilemomas, queratosis acral y papulas papilomatosas presentes en más del 90% de los casos. Se debe a una mutación en el gen PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) o también conocido como MMAC-1, ubicado en el locus 10q23.31. Esta mutación esta presente en el 80% de los casos de EC que cumpla con los criterios mayores. Este gen se ha identificado en muchas otras patologías tumorales y se considera un gen implicado en el ciclo celular, migración y muerte celular⁹⁴.

Existen criterios menores como lo son la presencia o desarrollo de tumores tiroideos, gastrointestinales y genitourinarios principalmente tumor se células transicionales. Se ha descrito también el desarrollo de adenocarcinomas de células renales⁹⁵. La lesión en genitales femeninos mas frecuente son los quistes en ovarios⁹⁶.

Algunos reportes en la literatura han demostrado la presencia de carcinoma de células renales en pacientes con EC.

Igualmente, en el 55% de los casos con EC, anomalías en el sistema reproductor femenino como lo son el desarrollo de teratomas, quistes ováricos y carcinoma cervical. En los hombres se ha descrito la presencia de hidroceles y varicoceles⁹⁷.

Otros síndromes con manifestaciones tumorales:

Síndrome de Sotos (OMIM #117550)

Descrito por primera vez en 1964, con la presentación de 5 pacientes con características de acromegalia, sobrecrecimiento y retardo mental no progresivo⁹⁸. Es un síndrome que se presenta en la mayoría de los casos de novo con un patrón hereditario dominante. Se

debe a una mutación en el gen NSD-1 ubicado en 5q35. En el 10% de los casos no japoneses con SS, se ve la mutación en el NSD-1, mientras que en los casos japoneses esta en el 50% de los casos⁹⁹. Este gen codifica para una histona-metiltransferasa involucrada en el proceso de transcripción celular.

Estos pacientes tienen un riesgo del 3,9% de desarrollar lesiones tumorales¹⁰⁰.

Los pacientes con SS, tienen un riesgo aumentado de desarrollar tumor de Wilms comparados con el resto de la población general.

Síndrome de Perlman (OMIM #267000)

Es un síndrome caracterizado por la presencia de hamartomas renales, nefroblastomatosis, ascitis fetal, macrosomía y tumor de Wilms¹⁰¹.

Síndrome de Muir-Torre (OMIM #158320)

Es una enfermedad que se caracteriza por el desarrollo de tumores sebáceos en la piel asociados a la presencia de múltiples neoplasias internas¹⁰². En el 22% de los pacientes se presentan tumores en el tracto genitourinario seguidos en frecuencia después de los del tracto gastrointestinal (61%)¹⁰³.

Síndrome de Costello (OMIM #218040)

Es un síndrome caracterizado por alteraciones cardiovasculares, faciales. En éste síndrome se ha descrito el desarrollo muy temprano de tumores vesicales siendo el más frecuente el de células transicionales^{104,105}. Este síndrome se debe a una alteración en el gen KRAS-2 con un patrón de herencia autosómico recesivo¹⁰⁶.

Referencias

1. Fernández N, Pérez J. Masas malignas de origen renal en edad pediátrica: aproximación radiológica y diagnósticos diferenciales. *Universitas medica*. 2007; 48 (4): 414 – 136.
2. Choyke P, Glenn G, Walther M, Zbar B, Linehan W. Hereditary renal cancers. *Radiology*. 2003; 226: 33 – 46.
3. Keaney CM, Springate JE. Cancer and the kidney. *Adolesc Med*. 2005; 16: 121 – 148.

Tabla 1.
Síndromes genéticos asociados a tumores del tracto genitourinario.

Síndrome	Locus	Gen mutado	Clínica	Tipo tumoral en tracto genitourinario
Síndrome de WAGR	11p13	WT-1, PAX-6	Tumor de Wilms, aniridia, anomalías en genitales y retardo mental	Tumor de Wilms (>20%), gonadoblastomas
Síndrome de Denys-Drash	11p13	WT-1	Esclerosis glomerular, disgenesia gonadal (seudohermafroditismo)	Tumor de Wilms (>20%)
Síndrome de Perlman				Tumor de Wilms (>20%)
Síndrome de Sotos	5q35	NSD-1	Facies de acromegalia, sobrecrecimiento, retardo mental	Tumor de Wilms (3,9%)
Anemia de Fanconi				Tumor de Wilms (>20%)
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	11p15.5	WT-1, IGF-2, p57, H-19.	Hemihipertrofia, hipoglucemia, organomegalias	Tumor de Wilms (5 – 20%), tumores adrenales
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	Xq26	GPC-3	Sobrecrecimiento, defectos cardíacos congénitos y esqueléticos.	Tumor de Wilms (5 – 20%)
Enfermedad de von Hippel-Lindau	3p25, 11q13	VHL, CCND-1, PRAD-1, BCL-1, Cyclin D1.	Hemangioblastomas retinales y en SNC, Quistes renales y en páncreas.	Carcinoma de células renales, angiomiolipomas renales, cistadenomas en epidídimo y feocromocitomas
Esclerosis tuberosa	9q34, 16p13	TSC-1, TSC-2	Múltiples hamartomas	Angiomiolipomas renales
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	17p11.2,	FLCN,	Fibrofoliculomas, tricrodiscomas, acrocordones,	Carcinoma de células cromofobas, oncocitoma renal, carcinoma de células claras y carcinoma papilar.
Enfermedad de Cowden	10q23.31	PTEN (MMAC-1)	Macrocefalia, hamartomas, lesiones en piel.	Carcinoma de células transicionales. Adenocarcinoma de células renales.

- Khoury JD. Nephroblastic neoplasms. Clin Lab Med. 2005; 25: 341 - 361.
- Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms' tumour. J Med Genet. 2006; 43: 705-715.
- Coppes MJ, Liefers GJ, Higuchi M, Zinn AB, Balfe W, Williams B. Inherited WT1 mutation in Denys-Drash syndrome. Cancer Res. 1992; 52: 6125 - 6128.
- Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. J Med Genet. 1994; 31(6): 471 - 477.
- Patek CE, Little MH, Fleming S, Miles C, Charlier JP, Clarke AR, Miyagawa K, et al. A zinc finger truncation of murine WT1 results in the characteristic urogenital abnormalities of Denys-Drash syndrome. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96: 2931 - 2936.
- Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. Cancer Res. 2000; 60: 4030 - 4032.
- Jadresic L, Leake J, Gordon I, et al. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms' tumor and genital abnormalities (Denys-Drash syndrome). J Pediatr. 1990; 117: 717 - 725.
- Roger-Pokora B, Beber M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms' tumor development. Am J Med Genet. 2004; 127: 249 - 257.
- Ohta S, Ozawa T, Izumino K, et al. A novel missense mutation of the WT-1 causing Denys-Drash syndrome with exceptionally mild renal manifestations. J Urol. 2000; 163: 1857 - 1858.
- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. Cell. 1991; 67: 437 - 447.

14. Natoli TA, Liu J, Eremita V, Hodgens K, Li C, et al. A mutant form of the Wilms' tumor suppressor gene WT1 observed in Denys-Drash syndrome interferes with glomerular capillary development. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2058 - 2067.
15. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 194 - 197.
16. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993; 74: 679 - 691.
17. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe, et al. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pédiatr.* 1967; 24: 729 - 739.
18. Perotti D, Mondini P, Giardini R, Ferrari A, Massimino M, Gambirasio F, et al. No evidence of WT1 involvement in a Burkitt's lymphoma in a patient with Denys-Drash syndrome. *Ann Oncol.* 1998; 9: 627 - 631.
19. Rudin C, Pritchard J, Fernando ON, Duffy PG, Trompeter RS. Renal transplantation in the management of bilateral Wilms' tumour (BWT) and of Denys-Drash syndrome (DDS). *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1506 - 1510.
20. Dharni V, Ruteshouser EC, Rosen S, et al. Pulmonary dysplasia, Denys-Drash syndrome and Wilms' tumor 1 gene mutation in twins. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 227 - 231.
21. Keaney CM, Springate JE. Cancer and the kidney. *Adolesc Med.* 2005; 16: 121 - 148.
22. Paltiel HJ. Sonography of pediatric renal tumors. *Ultrasound Clin.* 2007; 2: 89 - 104.
23. Fischbach B, Trout K, Lewis J, Luis C, Sika M. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005; 116: 984 - 988.
24. Miller, R. W.; Fraumeni, J. F., Jr.; Manning, M. D. : Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *New Eng. J. Med.* 270: 922-927, 1964.
25. DiGeorge AM, Harley RD. The association of aniridia, wilms' tumor, and genital abnormalities. *Trans AM Ophthalmol Soc.* 1965; 63: 64 - 69.
26. Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE. Genetic events in the Development of Wilms' tumor. *N Engl J Med.* 1994; 331(9): 586 - 590.
27. 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; 108: 285 - 289.
28. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes.
29. Young L, Fernández K, McEvoy T, Butterwith S, Gutierrez C, Carolan C, et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat Genet* 2001; 27: 153 - 154.
30. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet.* 2003; 40: 62-64.
31. Porteus MH, Narkool P, Neuberger D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, Diller L. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: A report from the National Wilms' tumor study group. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2026 - 2031.
32. Bliet J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam R, Alders M, Westerveld A, Mannens M. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: Occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Human Mol Genet.* 2001; 10(5): 467-476.
33. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet. C Semin. Med Genet.* 2005; 137: 12 - 23.
34. Sun FL, Dean WL, Kelsey G, Allen ND, Reik W. Transactivation of igf2 in mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature.* 1997; 389: 809-815.
35. Ripoché MA, Kress C, Poirier F, Dandolo L. Deletion of the H19 transcription unit reveals the existence of a putative imprinting control element. *Genes Dev.* 1997; 11: 1596-1604.
36. Ariel I, de Groot N, Hochberg A. Imprinted H19 gene expression in embryogenesis and human cancer: the oncofetal connection. *AM J Med Genet.* 2000; 91: 46-50.
37. Hatada I, Nabetani A, Morisaki H, Xin ZH, Ahishi S, Tonoki H, Niikawa N, Inoue M, Komoto Y, Okada A, et al. New p57kip2 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Genet.* 1997; 100: 681-683.
38. Porteus MH, Narkool P, Neuberger D, Guthrie K, Breslow N, et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: A report from the National Wilms tumor study group. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2026 - 2031.
39. Klein G. Surveillance team against cancer. *Nature.* 2005; 434(7030): 150.
40. Sotelo-Avila C, Gonzales-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *J Pediatr.* 1980; 96: 47 - 50.
41. DeBaun MR, Tucker MA: Risk of cancer during the first four years of life in children from Beckwith-Wiedemann syndrome registry. *J Pediatr.* 1998; 132: 398 - 400.
42. Phan AT. Adrenal cortical carcinoma-review of current knowledge and treatment practices. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007; 21: 489 - 507.
43. Ilvesmaki V, Cari AI, Miettinen PJ, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors in adrenal tumors: high IGF-II expression in functional adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(3): 852 - 858.
44. Maher ER, Yates JR, Ferguson-Smith MA. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 1990; 27: 311 - 314.
45. Cohen D, Zhou M. Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. *Clin Lab Med.* 2005; 25: 259 - 277.
46. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine.* 1997; 76: 381 - 391.
47. Neuman HP, Zbar B. Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 1997; 51: 16 - 26.
48. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, Hernanz-Schulman M. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics* 2000; 20: 1585 - 1603.
49. Levine E, Collins DL, Horton WA, Schmike RN. CT screening for the abdomen in von Hippel-Lindau disease. *Am J Rad.* 1982; 139: 505 - 510.
50. Weber TM, Sonography of benign renal cystic disease. *Radiol Clin N Am.* 2006; 44: 777 - 786.
51. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994; 7: 85 - 90.
52. Corless CL, Kibel AS, Iliopoulos O, et al. Immunostaining of the von Hippel-Lindau gene product in normal and neoplastic human tissues. *Hum Pathol.* 1997; 28: 459 - 464.

53. Sakashita N, Takeya M, Kishida T, et al. Expression of von Hippel-Lindau protein in normal and pathological human tissues. *Histochem J*. 1999; 31: 133 - 144.
54. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260: 1317 - 1320.
55. Murgia A, Martella M, Vinanzi C, Polli R, Perllongo G, Opocher G. Somatic mosaicism in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2000; 15: 114.
56. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Molecular Pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(6): 337 - 343.
57. Wu SQ, Hafez GR, Xing W. The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer*. 1996; 77: 1154 - 1160.
58. Teysier JR, Ferre D. Chromosomal changes in renal cell carcinoma. No evidence for correlation with clinical stage. *Cancer Genet Cytogenet*. 1990; 45: 197 - 205.
59. Jones TD, Eble JN, Cheng L. Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med*. 2005; 25: 279 - 303.
60. George DJ, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 419 - 421.
61. Yang H, Kaelin G. Molecular pathogenesis of the von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications for oxygen sensing. 2001; 12: 447-455.
62. Kaelin WG. The von hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10: 6290 - 6295.
63. Maher ER, Webster AR, Richards FM, et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet*. 1996; 33: 328 - 332.
64. Woodward ER, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocrine Rel Cancer*. 2006; 13: 415-425.
65. Fill WL, Lamiell JM, Poik NO. Radiographic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Radiology*. 1979; 133: 289-295.
66. Kaelin WG. The von Hippel-Lindau Gene, kidney cancer, and oxygen sensing. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2703 - 2711.
67. Horton WA, Wong V, Eldridge R. Von Hippel-Lindau disease: clinical and pathological manifestations in nine families. *Arch Intern Med*. 1976; 136: 769 - 777.
68. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998; 160: 1248 - 1254.
69. Keeler LL, Klauber GT. Von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma in a 16-year-old boy. *J Urol*. 1992; 147: 1588 - 1591.
70. Keaney CM, Springate JE. Cancer and the kidney. *Adolesc Med*. 2005; 16: 121 - 148.
71. Choyke PL, Glenn GM, Walter MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. von Hippel-Lindau disease: Genetic, Clinical, and imaging features. *Radiology*. 1995; 194: 629-642.
72. Walsh P, Retik A, Vaughan E, editors. *Campbell's urology*. 8th edition. London: WB Saunders; 2002.
73. Choyke PL, Glenn GM, Walter MM, et al. Natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159: 1229 - 1234.
74. Kocakoc E, bhatt S, Dogra VS. Renal multidetector Row CT. *Radiol Clin N Am*. 2005; 43: 1021 - 1047.
75. Schulz t, Hatschuh w. Birt-Hogg-Dube syndrome and Hornstein-Knickenberg syndrome are the same: different sectioning technique as the cause of different histology. *J cutan Pathol*. 1999; 26: 55 - 61.
76. Roth JS, Rabinowitz Ad, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal cell carcinoma in the Birth-Hogg-Dubè syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 1055 - 1056.
77. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2: 157 - 164.
78. Toro J, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, et al. Birth-Hogg-Dubè syndrome. A novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1195 - 1202.
79. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1542 - 1552.
80. Zbar Berton Alvord G, Glenn G, Turner M, Pavlovich C, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubè syndrome. *Cancer Epidemiol Biom Prevention*. 2002; 11: 393 - 400.
81. Baba M, Furihata M, Hong SB, Tessarollo L, Haines D, et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dubè gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 140 - 154.
82. Cook, J. A.; Oliver, K.; Mueller, R. F.; Sampson, J. : A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J. Med. Genet*. 1996; 33: 480-484.
83. Ewalth DH, Scheffield E, Sparangana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141 - 145.
84. Grether, P.; Carnevale, A.; Pasquel, P.: Wilms' tumor in an infant with tuberous sclerosis. *Ann. Genet*. 1987; 30: 183-185.
85. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JR. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*. 1989; 26: 28 - 31.
86. Soucek T, Pusch O, Wienecke R, DeClue JE, Hengstschlager M. Role of the tuberous sclerosis gen-2 induces quiescent cells to enter S phase. *J Biol Chem*. 1997; 272: 29301 - 29308.
87. Debora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC-2, compared with TSC-1 diseases in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 64 - 80.
88. Knowles M, Habuchi T, Kennedy W, Cuthbert-Heavens D. Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene TSC-1 in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res*. 2003; 63: 7652-7656.
89. Myao N, Tsai Y, Lerner S, Olumi A, Spruck C, Gonzales-Zuleta M, Nichols P, et al. Role of chromosome 9 in bladder cancer. *Cancer Res*. 1993; 53: 4066-4070.
90. Simpson JL, Landey S, New M, German J. A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1075; 11: 18-24.
91. Hughes-Benzie RM, Hunter AGW, Allanson JE, Mackenzie AE, Simpson-Golabi-Behmel syndrome associated with renal dysplasia and embrional tumor. *Am J Hum Genet*. 1992; 43: 428-435.

92. Mariani S, Lughetti L, Bertorelli R, Coviello D, Pellegrini M, Forabosco A, Bernasconi S. Genotype/Phenotype correlations of males affected by Simpson-Golabi-Behmel syndrome with GPC3 gene mutations: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 225-232.
93. Yavuz K, Mustafa S, Hande K, Diclehan O, Ekrem U, et al. Thyroid medullary carcinoma in a teenager with cowden syndrome. *The Laryngoscope.* 2007; 117(7): 1180-1182.
94. Uppal S, Mistry D, Coatesworth P. Cowden disease: a review. *Int J Clin Pract.* 2007; 61 (4): 645 – 652.
95. Haibach H, Burns TW, Carlson HE, Burman KD, Deftos LJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Am. J. Clin. Path.* 1992; 97: 705-712.
96. Miller C, Cowden disease. www.emedicine.com/derm/topic86.htm.
97. Starink TM. Cowden's disease: analysis of fourteen new cases. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 1127-1141.
98. Sotos J F, Dodge PR, Muirhead D, Crawford J D, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *New Eng. J. Med.* 1964; 271: 109-116.
99. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Chandler K, Clarke A, Collins A, et al. Multiple mechanisms are implicated in the generation of 5q35 microdeletions in Sotos syndrome. *J Med Genet.* 2005; 42: 307-313.
100. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Overgrowth syndromes and postnatal onset obesity syndromes. In: *Syndromes of the Head and Neck.* : New York: Oxford Univ. Press (3rd ed.) 1990. Pp. 323-352.
101. Perlman, M, Goldberg G, Bar-Ziv, J, Danovitch G. Renal hamartomas and nephroblastomatosis with fetal gigantism: a familial syndrome. *J. Pediatr* 1973; 83: 414-418.
102. Sotos J F, Dodge PR, Muirhead D, Crawford J D, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *New Eng. J. Med.* 1964; 271: 109-116.
103. Akhtar S, Oza K, Khan S, Wright, J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J. Am. Acad. Derm* 1999; 41: 681-686.
104. Franceschini, P.; Licata, D.; Di Cara, G.; Guala, A.; Bianchi, M.; Ingrosso, G.; Franceschini, D. : Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *Am. J. Med. Genet.* 86: 174-179, 1999.
105. Gripp, K. W.; Scott, C. I., Jr.; Nicholson, L.; Figueroa, T. E.: Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 90: 256-259, 2000.
106. Berberich, M. S.; Carey, J. C.; Hall, B. D.: Resolution of the perinatal and infantile failure to thrive in a new autosomal recessive syndrome with the phenotype of a storage disorder and furrowing of palmar creases. (Abstract) *Proc. Greenwood Genet. Center* 10: 78 only, 1991.