



## Aggiornamento sulla sindrome di WAGR/WAGRO

Dalla 3° Conferenza Europea sull'Aniridia  
Duisburg (Germania), 26-28 agosto 2016

A cura di:

**Alessandra Del Longo**, Medico Oculista  
**Silvana Penco**, Genetista  
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano

## PREMESSA

WAGR è l'acronimo che definisce la sindrome: tumore di Wilms - Aniridia - Anomalie Genitourinarie - Ritardo mentale. Quando la sindrome include l'Obesità ad esordio adolescenziale si parla di Sindrome di WAGRO. La prevalenza della Sindrome WAGR varia da 1:500.000 a 1:1.000.000.

La diagnosi di questa sindrome è sia clinica che molecolare: infatti, davanti al sospetto clinico di WAGR/WAGRO viene richiesta la valutazione della delezione del braccio corto del cromosoma 11, indagine che viene effettuata su un semplice prelievo venoso.

La gravità delle manifestazioni cliniche della patologia dipende dalle dimensioni della delezione e dal numero e tipo dei geni che questa include. Spesso la sindrome di WAGR viene descritta anche come "sindrome da geni contigui" perché deriva dalla perdita di una serie di geni ravvicinati.

Circa lo 0.7% dei tumori di Wilms sono riconducibili alla sindrome WAGR e per contro persone con questa sindrome hanno una probabilità che varia dal 45 al 60% di sviluppare il tumore renale di Wilms. Questo tumore spesso è diagnosticato in età pediatrica, ma a volte anche in età adulta.

Nel 5% dei casi di tumori di Wilms viene identificata una mutazione a livello germinale, e in questi casi spesso il tumore è bilaterale; il 10% dei casi è sporadico e necessita di una attenta valutazione nella ricerca di mutazioni somatiche per poter correlare il fenotipo clinico con il tipo di mutazioni presenti nel tessuto tumorale e consentire una migliore stratificazione dei casi.

L'interessamento oculare comporta la presenza di Aniridia, totale o parziale. Spesso sono presenti altri problemi oculari che possono essere congeniti o svilupparsi negli anni: nistagmo, glaucoma, cataratta, cheratopatia.

Il rischio di sviluppare glaucoma è molto elevato, da qui la necessità di controlli periodici della pressione oculare dalla nascita. La cheratopatia, legata al deficit di cellule limbari, porta alla formazione di un panno di neovascolarizzazione che inizialmente interessa la parte periferica ma può progredire verso il centro, creando problema nella visione in quanto altera la trasparenza naturale della cornea.

Le anomalie del tratto Genito-urinario sono più frequentemente identificate nei maschi (l'anomalia più comune è il criptorchidismo) e questo sembra essere legato a questioni anatomiche che rendono maggiormente evidenti difetti che nella femmina devono essere ricercati con opportune indagini strumentali.

Inoltre, in entrambi i tipi, WAGR e WAGRO, può essere presente Ritardo mentale e/o disturbi comportamentali.

E' importante sottolineare che la diagnosi di questa sindrome non comporta la presenza contemporanea di tutti i segni clinici compresi nell'acronimo: per esempio, si può avere diagnosi di WAGR anche in assenza di anomalie genito-urinarie. Per contro si devono tenere in considerazione anche altre possibili patologie associate quali ad esempio la sindrome di Potocki-Shaffer.

# RELAZIONE

Le novità emerse durante il 3° Congresso Europeo sull'Aniridia sono notevoli. Ciò che ci è sembrato degno di particolare attenzione è innanzitutto la realizzazione di un Registro Mondiale per la raccolta di tutti i casi diagnosticati con il corrispettivo difetto genetico e la valutazione clinica ad esso associata.

Questo rappresenta uno strumento fondamentale per capire quanti diversi fenotipi clinici esistono, consentendo quindi di fornire valutazioni prognostiche più accurate e affidabili.

Inoltre, il sito web [www.wagr.org](http://www.wagr.org) che contiene il registro e che è consultabile da tutti, fornisce anche l'elenco degli esami che il paziente dovrà effettuare durante l'arco della sua vita. Questo dovrebbe garantire un trattamento completo ed omogeneo per tutti i pazienti affetti da questa sindrome indipendentemente dal grado di esperienza del centro clinico che segue il paziente, anche se rimane valido il concetto che è sempre preferibile identificare un centro specializzato nella conoscenza delle problematiche legate alla sindrome.

Nell'ambito del tumore di Wilms oggi sappiamo che oltre il 95% dei casi può essere curato, tuttavia non ci sono indicazioni precise sull'età alla quale terminare di effettuare i controlli preventivi. Attualmente l'indicazione è di eseguire trimestralmente la valutazione attraverso un'ecografia renale, possibilmente presso centri specializzati.

Per quanto riguarda gli aspetti legati al ritardo mentale e/o disturbi comportamentali, si è visto che questi includono problematiche dello spettro autistico che influenzano la comunicazione e le interazioni sociali; possono inoltre essere presenti disturbi psichiatrici che includono depressione, ansietà, disordini ossessivi compulsivi (OCD) e disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD).

Da notare che, a volte, in alcuni pazienti WAGR/WAGRO sono riconoscibili dismorfismi facciali.

Infine, dallo studio di modelli animali, appare un importante coinvolgimento del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e del suo recettore (BDNFR). Infatti sembrerebbe che difetti genetici in BDNF e/o nel suo recettore, che portano ad una insufficiente quantità di questo importante segnale, possano essere responsabili di comportamenti anomali osservati nei soggetti WAGR/WAGRO quali iperfagia, obesità ad esordio adolescenziale, disabilità intellettuale e alterata percezione del dolore fisiologico (nocicezione). Questa scoperta aprirebbe la strada a possibili terapie in grado di ripristinare la quantità corretta di BDNF consentendo così di trattare l'obesità e le problematiche di neurosviluppo.

Sicuramente la strada per la cura delle diverse problematiche che caratterizzano questa complessa sindrome è ancora lunga ma queste recenti scoperte pongono pietre miliari e aprono alla speranza di terapie personalizzate e definitive.