

Мутация гена *WT1* в 7-м экзоне у мальчика с нарушением формирования пола и двусторонней нефробластомой

Н.Р. Акрамов^{1,2}, И.В. Осипова³, А.М. Закирова², Э.И. Хаертдинов^{2,3}, Э.Л. Рашитова²

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

WT1 gene mutation in exon 7 in boy with disturbance of the sex formation and the bilateral nephroblastoma

N.R. Akramov^{1,2}, I.V. Osipova³, A.M. Zakirova², E.I. Khaertdinov^{2,3}, E.L. Rashitova²

¹Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Представлен случай наблюдения пациента с мутацией в 7-м экзоне гена *WT1* с двусторонней метакронной опухолью Вильмса, нарушением формирования пола в виде мошоночной формы гипоспадии и двустороннего абдоминального крипторхизма, без нефропатии. Ребенку были выполнены хирургические операции: левосторонняя нефрэктомия, резекция нижнего полюса правой почки, двусторонняя орхопексия и двухэтапная коррекция гипоспадии. Через 7 лет от начала лечения и через 3 года после завершающей операции состояние ребенка оценено как удовлетворительное. Представленный случай по результатам проведенного молекулярно-генетического исследования не имеет ранее описанных аналогов и требует дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: дети, мутация гена *WT1*, двусторонняя нефробластома.

Для цитирования: Акрамов Н.Р., Осипова И.В., Закирова А.М., Хаертдинов Э.И., Рашитова Э.Л. Мутация гена *WT1* в экзоне 7 у мальчика с нарушением формирования пола и двусторонней нефробластомой. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 94–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-94-97

The case of observing a patient with *WT1* gene mutation in exon 7 with bilateral Wilms metachronous tumor, disturbance of the sex formation in the form of scrotal hypospadias and bilateral abdominal cryptorchidism, without nephropathy, is presented. The child underwent surgical operations: left-sided nephrectomy, resection of the lower pole of the right kidney, bilateral orchiopexy and two-stage hypospadias correction. 7 years after the start of treatment and 3 years after the final operation, the condition of the child was estimated as satisfactory. The presented case by the results of the molecular genetic study has no previously described analogues and requires further observation.

Key words: children, *WT1* gene mutation, bilateral nephroblastoma.

For citation: Akramov N.R., Osipova I.V., Zakirova A.M., Khaertdinov E.I., Rashitova E.L. *WT1* gene mutation in exon 7 at the boy with disturbance of the sex formation and the double-sided nephroblastoma. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 94–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-94-97

С момента выхода в свет монографии «Mischqueschwulste der Niere», которую М. Вильмс опубликовал в 1899 г., наиболее частым солидным ново-

образованием мочевой системы у детей считается опухоль Вильмса – 10–26%, или 3,9–10,9 случая на 1 млн детей [1, 2]. В современной структуре опухолевой патологии заболевание встречается в 9% наблюдений у детей младше 1 года (4-е место) и лишь у 6% больных заболевание носит билатеральный характер [3]. Пик распространенности приходится на возраст младше 5 лет – 75,0% [4]. В настоящее время разработаны протоколы комплексного ведения пациентов с опухолью Вильмса (SIOP, NWTs) и при выявлении заболевания на ранних этапах результаты лечения успешны [5, 6]. Важно, что в этиологии данного онкологического заболевания имеет значение мутация гена *WT1*, расположенного на коротком плече 11-й хромосомы, в локусе 11p13 (позже были выявлены мутации и других генов).

С течением времени были описаны клинические случаи, обусловленные мутацией гена *WT1* и характеризующиеся сочетанием опухоли Вильмса и других

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Акрамов Наиль Рамилович – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. Республиканской клинической больницы, проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6076-0181

Закирова Альфия Мидхатовна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807
azakiroval@gmail.com

Хаертдинов Эльмир Ильшатovich – асп. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8776-0325

Рашитова Элина Ленаровна – препаратор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1450-8254
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Илья Вагизовна – зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

форм патологии с более тяжелым течением заболевания. В 1967 и в 1970 гг. один из таких синдромов с триадой проявлений: нефропатия, нарушение формирования пола и нефробластома – был представлен двумя специалистами и получил наименование синдром Denys–Drash [7, 8]. Синдром Frasier, также вызванный мутацией гена *WT1*, сочетает в себе нарушение формирования пола, нефротический синдром и гонадобластому [9]. Кроме того, нарушения в локусе 11p13 вызывают синдром WAGR, включающий опухоль Вильмса, анаридию, генитоурологические аномалии и умственную отсталость [10]. Все указанные заболевания имеют особенности клинических проявлений и течения.

Мы представляем клиническое наблюдение мальчика с мутацией гена *WT1*, двусторонней метакриальной опухолью Вильмса, нарушением формирования пола в виде мошоночной формы гипоспадии и двустороннего абдоминального крипторхизма, без нефропатии.

Клинический случай. Пациент родился 1 декабря 2011 г., второй ребенок в семье (первый мальчик не имеет урологического заболевания). После рождения у пробанда была выявлена экстрагенитальная патология в виде двустороннего крипторхизма и мошоночной формы гипоспадии. Ребенок готовился на плановое хирургическое лечение. Однако в возрасте 6 мес во время купания ребенка мама обнаружила опухолевидное образование в животе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена опухоль брюшной полости.

Ребенок был госпитализирован в Детскую республиканскую клиническую больницу. По результатам обследования установлен диагноз «нефробластома слева T3NXM0. Двусторонняя брюшная ретенция яичек. Гипоспадия, мошоночная форма». 25.06.12 ребенку в возрасте 7 мес жизни произведена операция по удалению опухоли почки с одновременным низведением левого яичка в мошонку. Гистологическое исследование опухоли: смешанная нефробластома. Послеоперационный период протекал без осложнений и было принято решение не проводить послеоперационную полихимиотерапию.

Через 8 мес на контрольной компьютерной томограмме брюшной полости в нижнем полюсе правой почки выявлен очаг округлой формы диаметром 10 мм, в связи с чем проведена коррекция диагноза: «нефробластома двусторонняя метакриальная T4NXM0. Двусторонняя брюшная ретенция яичек. Гипоспадия, мошоночная форма. 17.06.13 проведена вторая операция – резекция нижнего полюса правой почки с опухолью. В дальнейшем были выполнены реконструктивные операции на половых органах: двухэтапная правосторонняя орхопексия и двухэтапная уретропластика.

Ежегодно ребенок проходит диспансерное наблюдение в Республиканском центре детской

урологии-андрологии на базе ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». По состоянию на март 2019 г. по результатам контрольного УЗИ патологии брюшной полости не выявлено, отмечена викарная гипертрофия оставшейся части правой почки. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу: размер полового члена соответствует возрасту, меатус открывается на головке полового члена, мочеиспускание свободное и безболезненное; гонады расположены в мошонке, левое размеры яичко соответствуют возрасту, правое яичко гипоплазировано. Состояние мочевыделительной системы по данным биохимических анализов крови, анализов мочи оценено как удовлетворительное. Протеинурия не выявлена. Уровень мочевины и креатинина в крови в пределах физиологической нормы.

В октябре 2017 г. в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва) у пациента был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями почек, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Анализ ДНК проведен методом парно-концевого чтения (2×125) со средним покрытием не менее $70-100 \times$. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов с известным клиническим значением.

По заключению лаборатории выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 7-м экзоне гена *WT1* (chr11:32417947G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 369-м кодоне (p.Arg369Ter, NM_024426.4). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, она расценена как вероятно патогенная.

Обсуждение

Ключевым фактором в развитии синдромов Denys–Drash, Frasier и WAGR являются мутации в гене *WT1*. Важная роль этого гена в формировании мочеполовой системы была доказана в эксперименте на мышах: воздействие на ген приводило к отсутствию гонад и почек. Ген-супрессор *WT1* состоит из 10 экзонов и 9 интронов, имеет две функциональные области: транскрипционно-регулирующую (экзоны с 1-го по 6-й) и домен «цинковых пальцев» (экзоны с 7-го по 10-й).

При синдроме Denys–Drash мутации гена *WT1* чаще регистрируются в 8-м и 9-м экзонах. Реже встречаются мутации в других начальных экзонах локуса 11p13. В литературе представлено немного таких случаев, а классическая триада клинических проявлений неполная. Так, W. Brueining и соавт. [11] в 1992 г. описали случай мутации

в 7-м экзоне у пациента женского рода с нефропатией, но без онкологической патологии и нарушения формирования пола.

Ф. Aubert и соавт. [12] в 2003 представили несколько наблюдений, в том числе с мутацией в гене *WT1* в 3, 4 и 7-м экзонах. В частности, у одного пациента с кариотипом 46 XY в 7-м экзоне была выявлена точковая мутация, которая привела к формированию стоп кодона. Клинически заболевание проявлялось двусторонним паховым крипторхизмом (при этом в 19-месячном возрасте отмечалась гипоплазия яичек, а в 16 лет – тестикулярная недостаточность), женским строением гениталий в виде влагалища (матка отсутствовала), двусторонней опухолью Вильмса без нефротического синдрома (были выполнены односторонняя нефрэктомия и резекция контралатеральной почки) [12]. А. Takata и соавт. [13] также упоминают в своем исследовании двух пациентов с мутацией в 7-м экзоне: один пациент мужского пола (46 XY) с манифестацией нефротического синдрома в возрасте 2 лет с быстрым прогрессированием до терминальной стадии, но без опухоли Вильмса и нарушения формирования пола; второй (кариотип 46 XY) – с клиническими проявлениями нефропатии, нарушением формирования пола с женскими гениталиями и без опухоли Вильмса [13]. В литературе имеются другие описания мутаций гена *WT1* в нехарактерных экзонах, но имеющих схожую симптоматику с синдромом Denys–Drash [14–17].

Представленные сообщения о клинических случаях, связанных с различными мутациями гена *WT1* и имеющих неклассические проявления, позволяют объединить их термином «неполный синдром Denys–Drash», как предложили N. Bardeesy и соавт [18]. Авторы в 1994 г. использовали данный термин при описании пациентов с нефропатией, нарушением формирования пола или опухолью Вильмса [13, 18]. Кроме того, имеются публикации случаев неполного синдрома Frasier, но при этом ключевым проявлением служит нефротический синдром как наиболее тяжелый фактор, не поддающийся медикаментозной терапии и купирующийся только после пересадки почки.

В аналитических многоцентровых исследованиях [12–14, 17] четко прослеживаются клинические описания нефропатии с нарушением формирования пола и/или опухолью Вильмса. Во всех случаях ведущим является нефротический синдром. Наблюдение классического синдрома Denys–Drash представили J. Weaver и соавт. [19] из детской больницы Вашингтона. У пациента с кариотипом 46 XY были диагностированы дисгенезия гонад, терми-

нальная стадия болезни почек и двусторонняя опухоль Вильмса. Диагноз подтвержден при выявлении мутации *WT1* в 8-м экзоне в зоне 2 «цинкового пальца»; выполнены билатеральная нефрэктомия и билатеральная гонадэктомия [19].

По сообщениям некоторых авторов, при мутациях в нехарактерных экзонах нефротический синдром может манифестировать позже или не проявляться. К примеру, специалисты из детской больницы Денвера (США) описали случай мутации в 6-м экзоне гена *WT1* у пациента с кариотипом 46 XY, неполным синдромом нечувствительности андрогенов, двусторонней опухолью Вильмса (были выполнены левосторонняя нефрэктомия и правосторонняя резекция почки) без нефротического синдрома [20]. Отсутствие нефропатии также отмечено группой исследователей из Германии [21] – у 3 из 53 больных, вошедших в исследование, отсутствовала протеинурия. У 2 пациентов с кариотипом 46 XY имели мутация в 1-м экзоне и двусторонняя опухоль Вильмса. В одном случае у пациента с мутацией во 2-м экзоне и с нарушением формирования пола (кариотип 46 XY) онкологическая патология отсутствовала.

Сообщается о больном с мутацией в 6-м экзоне гена *WT1* с нестандартной клинической картиной [22]. В связи с выявлением односторонней опухоли Вильмса ему была выполнена нефрэктомия. Позже был обнаружен патологический процесс в единственной оставшейся почке, но после гистологического исследования онкологический процесс был исключен и диагностирована дисплазия почечной ткани. Однако в возрасте 15 лет были установлены признаки нефропатии, которые со временем усилились. Потребовался гемодиализ, затем пересадка почки.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость генетического исследования у больных с опухолью Вильмса и нефропатией. M.J. Finken и соавт. [23] предлагают пересмотреть предложения, высказанные В. Kohler и соавт. [24], и проводить генетические исследования всем пациентам с дисгенезией гонад, даже в отсутствие патологии почек, а не только больным с кариотипом 46 XY, дисгенезией гонад, структурными изменениями почек и/или протеинурией.

Заключение

Представленный нами клинический случай не имеет ранее описанных аналогов и требует дальнейшего наблюдения. Для более полного понимания тактики ведения пациентов с мутациями гена *WT1* необходимо расширение международных баз данных по мутациям указанного гена.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. National Wilms' Tumor Study Committee. Wilms' tumor: status report, 1990. *J Clin Oncol* 1991; 9: 877–887. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.5.877
2. Stefan D.C. Patterns of distribution of childhood cancer in Africa. *J Trop Pediatr* 2015; 61(3): 165–173. DOI: 10.1093/tropej/fmv005
3. Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. *Онкопедиатрия* 2017; 4(4): 283–289. [Kulyova S.A., Imyanitov E.N. Wilm's Tumor: Syndrome-based and Molecular Diagnostics. *Onkopediatriya* 2017; 4(4): 283–289 (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814.
4. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014; 64: 83–103. DOI: 10.3322/caac.21219
5. Green D.M. The treatment of stages I–IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1366–1372. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.008
6. Weirich A., Ludwig R., Graf N., Abel U., Leuschner I., Vujanic G.M. et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 2004; 15: 808–820. DOI: 10.1093/annonc/mdh171
7. Denys P., Malvaux P., van den Berghe H., Tanghe W., Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Franc Pediatr* 1967; 24: 729–739.
8. Drash A., Sherman F., Hartmann W.H., Blizard R.M. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76: 585–593. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80409-7
9. Frasier S.D., Bashore R.A., Mosier H.D. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr* 1964; 64: 740–745. DOI: 10/1016/s0022-2476(64)80622-3
10. 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* 1964; 270: 922–927. DOI: 10.1056/NEJM196404302701802
11. Bruening W., Bardeesy N., Silverman B.L., Cohn R.A., Machin G.A., Aronson A.J. et al. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. *Nat Genet* 1992; 1(2): 144–148. DOI: 10.1038/ng0592-144
12. Auber F., Lortat-Jacob S., Sarnacki S., Jaubert F., Salomon R., Thibaud E. et al. Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (Drash, Frasier syndromes). *J Pediatr Surg* 2003; 38(1): 124–129. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50025
13. Takata A., Kikuchi H., Fukuzawa R., Ito S., Honda M., Hata J. Constitutional WT1 correlate with clinical features in children with progressive nephropathy. *J Med Genet* 2000; 37(9): 698–701. DOI: 10.1136/jmg.37.9.698
14. da Silva T.E., Nishi M.Y., Costa E.M., Martin R.M., Carvalho F.M., Mendonca B.B., Domenice S. A novel WT1 heterozygous nonsense mutation (p.K248X) causing a mild and slightly progressive nephropathy in a 46,XY patient with Denys–Drash syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(8): 1311–1315. DOI: 10.1007/s00467-011-1847-4
15. Fukuzawa R., Sakamoto J., Heathcott R.W., Hata J.I. A necropsy case of Denys–Drash syndrome with a WT1 mutation in exon 7. *J Med Genet* 2002; 39(8):e48. DOI: 10.1136/jmg.39.8.e48
16. Jeanpierre C., Bérout C., Niaudet P., Junien C. Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(1): 271–274. DOI: 10.1093/nar/26.1.271
17. Little M., Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997; 9(3): 209–225. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:3<209::AID-HUMU2>3.0.CO;2-2
18. Bardeesy N., Zabel B., Schmitt K., Pelletier J. WT1 mutations associated with incomplete Denys–Drash syndrome define a domain predicted to behave in a dominant-negative fashion. *Genomics* 1994; 21(3): 663–664. DOI: 10.1006/geno.1994.1333
19. Weaver J., Rove K.O., Meenakshi-Sundaram B., Vricella G.J. Genetic testing proves crucial in case of ambiguous genitalia and renal masses. *Urology* 2019; 125: 194–196. DOI: 10.1016/j.urology.2019.03.011
20. Chiang P.W., Aliaga S., Travers S., Spector E., Tsai A.C. Case report: WT1 exon 6 truncation mutation and ambiguous genitalia in a patient with Denys–Drash syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 103–106. DOI: 10.1097/MOP/0b013e-3282f357eb
21. Lehnhardt A., Karnatz C., Ahlenstiel-Grunow T., Benz K., Benz M.R., Budde K. et al. Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous mutations in Wilms tumor suppressor gene 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 825–831. DOI: 10.2215/CJN.10141014
22. Dattolo P., Allinovi M., Iatropoulos P., Michelassi S. Atypical clinical presentation of a WT1-related syndrome associated with a novel exon 6 gene mutation. *BMJ Case Rep* 2013; 27; 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009543
23. Finken M.J., Hendriks Y.M., van der Voorn J.P., Veening M.A., Lombardi M.P., Rotteveel J. WT1 deletion leading to severe 46,XY gonadal dysgenesis, Wilms tumor and gonadoblastoma: case report. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(3): 211–216. DOI: 10.1159/000368964
24. Köhler B., Biebermann H., Friedsam V., Gellermann J., Maier R.F., Pohl M. et al. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1131–E1136. DOI: 10.1210/jc.2010-2804

Поступила: 28.10.19

Received on: 2019.10.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.