

Wilms-Tumor

Valérie Schumacher, Barbara Leube, Brigitte Royer-Pokora

Institut für Humangenetik
und Anthropologie, Düsseldorf

Zusammenfassung

Wilms-Tumoren sind hochmaligne Nierentumoren und gehören zu den häufigsten soliden Tumoren des Kindesalters. Die meisten treten sporadisch und wenige familiär auf, wobei die genetische Prädisposition innerhalb einer Familie autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt wird. Die Ätiologie erweist sich als genetisch sehr heterogen. Neben dem WT1-Gen postuliert man für die Entstehung der sporadischen Formen drei weitere Gene und für die familiären Formen mindestens zwei andere Gene. Gelegentlich sind bestimmte kongenitale Anomalien wie Aniridie, Genitalfehlbildungen oder nephrotisches Syndrom mit einem erhöhten Risiko für Wilms-Tumor assoziiert. Eine molekulare Diagnostik kann hier helfen, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren und diese entsprechend auf Tumorwachstum zu untersuchen. Speziell bei Patienten mit terminalem Nierenversagen und einer konstitutionellen WT1-Mutation sollte eine bilaterale Nephrektomie zur Minimierung eines Tumorrisikos in Erwägung gezogen werden. In diesem Beitrag wird ein Überblick über den Stand der molekularen Pathologie und Diagnostik sowie über die Identifizierung von Hochrisiko-Patienten für Wilms-Tumor gegeben.

Schlüsselwörter

Wilms-Tumor, Fehlbildungssyndrome, Molekulargenetik

Summary

Wilms tumors are highly malignant renal tumors and belong to the most common solid tumors in childhood. Most of them occur sporadically and only a low percentage are familial with an autosomal dominant transmission and incomplete penetrance. At least four genes, including the WT1 gene, are involved in the tumorigenesis of the sporadic form and at least two further genes are involved in the familial form. This demonstrates the genetic heterogeneity of Wilms tumor. Some congenital anomalies like aniridia, genital anomalies and nephrotic syndrome are associated with an increased risk for Wilms tumor. In these cases molecular analysis can help to identify patients at high risk, who have to be screened regularly for tumor growth by their physician. Especially for patients with end-stage renal failure and a WT1 germline mutation bilateral nephrectomy has to be taken into consideration to minimize the tumor risk. This article gives an overview about the molecular pathology and diagnostics as well as the identification of patients at high risk for Wilms tumor.

Keywords

Wilms tumor, malformation syndrome, molecular genetics

Einleitung

Wilms-Tumoren oder Nephroblastome sind hochmaligne embryonale Mischgeschwulste der Nieren und gehören mit 7% zu den häufigsten soliden Tumoren des Kindesalters, die meist vor dem 5. Lebensjahr diagnostiziert werden. Mit einer Inzidenz von 1:10 000 treten sie gewöhnlich sporadisch und unilateral auf, nur 1-2% sind familiär. Bei verschiedenen kongenitalen Fehlbildungen findet man jedoch eine genetische Prädisposition und somit ein erhöhtes Risiko für Wilms-Tumor. Die Ätiologie des Wilms-Tumors ist genetisch sehr heterogen. Neben dem bisher einzigen klonierten Tumor-Suppressor-Gen WT1 auf Chromosom 11p13, (1,2), werden mindestens zwei weitere Wilms-Tumor-Gene postuliert. Histopathologisch entsteht der Tumor durch eine Entwicklungsstörung und massive Proliferation mesenchymaler Stammzellen, die zu unterschiedlichen Tumorphistologien führt. Man unterscheidet stromareiche, blastemreiche, epithelreiche und triphasische Tumoren.

Sporadische Wilms-Tumoren ohne assoziierte Fehlbildungen

1. Klinik

Klinisch manifestiert sich der Wilms-Tumor (WT) als asymptomatische abdominale Masse, die anfangs meist durch die vom Tumor selbst hervorgerufene Bauchschwellung auffällt. Dabei kann er unilateral (90-95%) oder bilateral (5-10%) auftreten. Durch ihr invasives Wachstum können Wilms-Tumoren in die Nierenvene bis in die Vena cava inferior oder gar bis in den

Tab 1 Wilms-Tumor-Genloci

Locus	Gen	Assoziation
11p13	WT1	5-10% sporadische WT, WAGR, DDS, selten familiäre WT
11p15	unbekannt (IGF2, H19, TSSC5, p57?)	LOH bei 10% der sporadischen WT, BWS
17p	p53	Mutationen assoziiert mit Anaplasie in 5% der sporadischen WT; Li-Fraumeni
16q	unbekannt	LOH bei 20% der sporadischen WT
7p	unbekannt	LOH bei 15% der sporadischen WT
1p	unbekannt	LOH bei 10% der sporadischen WT

Tab 2 Verteilung der WT1-Mutationen bei sporadischen Tumoren ohne Genitalfehlbildungen (nach (7))
Patienten mit WT1-Mutationen n=29

	Keimbahnmutationen	Somatische Mutationen
Anzahl der Mutationen	11/29 (38%)	18/29 (62%)
Anzahl unilateraler WT	6/11 (55%)	18/18 (100%)
Anzahl bilateraler WT	5/11 (45%)	0/18 (0%)
Kettenabbruchsmutationen	9/11 (82%)	14/18 (78%)

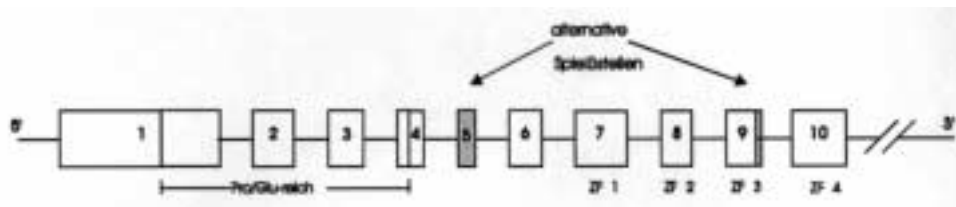


Abb 1 Struktur des WT1-Gens
Exons sind als Rechtecke dargestellt. Die alternativen Spleißstellen sind grau unterlegt.

ZF: Zinkfinger
Pro/Glu: Prolin-Glutamin-reiche Domäne

rechten Vorhof eindringen. Metastasen bilden sich vor allem in der Lunge und der Leber und bei 10-15% der Patienten sind die Lymphknoten befallen. Neben Röntgenuntersuchungen kommen Ultraschall und Computertomographie als bildgebende Verfahren in Betracht. In Deutschland werden über 90% aller Kinder in eine multizentrische und randomisierte Therapiestudie der SIOP/GPOH eingebracht (3), bei der durch Anwendung von Chemotherapie, Bestrahlung und operativer Tumorentfernung inzwischen eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80-90% erzielt wird.

2. Genetik

Cytogenetische und molekularbiologische Studien lassen darauf schließen, dass an der Entstehung von Wilms-Tumor mehrere Genorte beteiligt sind. Diese liegen auf den Chromosomen 11p13, 11p15, 17p, 16q, 7p, 1p (Tabelle 1; zusammengefasst bei (4)). Dabei scheinen die Loci 11p13 und 11p15 für die Tumorentstehung verantwortlich zu sein und die anderen für die Progression.

Bis heute ist erst ein Wilms-Tumor-Gen, das Tumor-Suppressor-Gen WT1, auf Chromosom 11p13 kloniert worden, welches in 5-10% der sporadischen Tumoren ohne assoziierte Fehlbildungen mutiert ist. Das WT1-Gen umspannt etwa 50 kbp genomischer DNA aus Chromosom 11p13 und besteht aus 10 kodierenden Exons (Abb.1). Durch die Anwesenheit

von zwei alternativen Spleißstellen, Exon 5 und neun Basen in Exon 9 (+/-KTS), werden vier verschiedene Transkripte synthetisiert.

3. Proteinstruktur und Funktion

Das WT1-Gen kodiert für ein 52-54 kDa Zinkfinger-Protein mit vier Zinkfingern und einer Prolin/Glutamin-reichen Domäne, welches als Transkriptionsfaktor an DNA bindet. Dabei scheinen sich die verschiedenen Spleißformen sowohl in ihrer DNA-Erkennungssequenz, als auch in der Fähigkeit ein Gen zu aktivieren oder zu hemmen zu unterscheiden (zusammengefasst bei (5)). Während der Embryogenese wird WT1 vor allem in der Niere und in den Gonaden exprimiert und persistiert postnatal in den Podozyten der Glomeruli und in bestimmten Zellen der Gonaden. Allen Zellen ist hierbei gemeinsam, dass sie eine Mesenchym-Epithelzell Differenzierung durchlaufen. Welche wichtige Rolle WT1 bei der Urogenitalentwicklung spielt, lässt sich an WT1-defizienten Mäusen zeigen. Diese sterben intrauterin ab und weisen schwerste Urogenitalfehlbildungen auf, wie z.B. das komplette Fehlen von Nieren und Gonaden (6).

4. Molekulargenetische Diagnostik

Bei der molekulargenetischen Untersuchung des WT1-Gens findet man bei 5-10% der sporadischen Wilms-Tumoren ohne assoziierte Fehlbildungen intragenetische Mutationen, wovon etwa 38% in der Keimbahn und 62% somatisch vorliegen (zusammengefasst in Tabelle 2 und bei (7)). Unter den Patienten mit Keimbahnmutatio-

nen haben 45% einen bilateralen Tumor entwickelt, wohingegen alle Patienten mit einer somatischen Mutation einen unilateralen Tumor hatten. Für bilaterale Tumoren geht man davon aus, dass sie durch Keimbahnmutationen entstanden sind. Vermutlich haben Patienten mit bilateralen Wilms-Tumoren, bei denen keine WT1-Mutation nachweisbar ist, eine Keimbahnmutation in einem noch unbekanntem Gen.

Aufgrund fehlender Angaben zur Klinik von Wilms-Tumor-Patienten ohne WT1-Mutationen ist es nicht möglich, aus der Literatur zu bestimmen, wie hoch jeweils bei bilateralen und unilateralen Tumoren die Häufigkeit für WT1-Keimbahn bzw. somatische Mutationen ist. In einer Studie von 51 Wilms-Tumoren, in der wir auf stromareiche und triphasische Tumoren selektiert hatten, fanden wir bei unilateralen Wilms-Tumoren 8,7% Keimbahnmutationen (4/46) und 6,5% somatische Mutationen (3/46) (8). Unter den bilateralen Wilms-Tumoren hatten 80% eine Keimbahnmutation (4/5). Wahrscheinlich sind diese Zahlen nicht repräsentativ, da es sich um ein selektiertes Patientengut handelt. Auffällig hoch ist hier die Gesamthäufigkeit von WT1-Mutationen mit 21%, wovon 72% konstitutionell waren. Dies lässt vermuten, dass die funktionelle Inaktivierung von WT1 die Genese von stromareichen Wilms-Tumoren induziert und dass vermutlich Veränderungen in anderen Genen oder eine fehlregulierte WT1-Expression zu blastemreichen und epithelreichen Wilms-Tumoren führt.

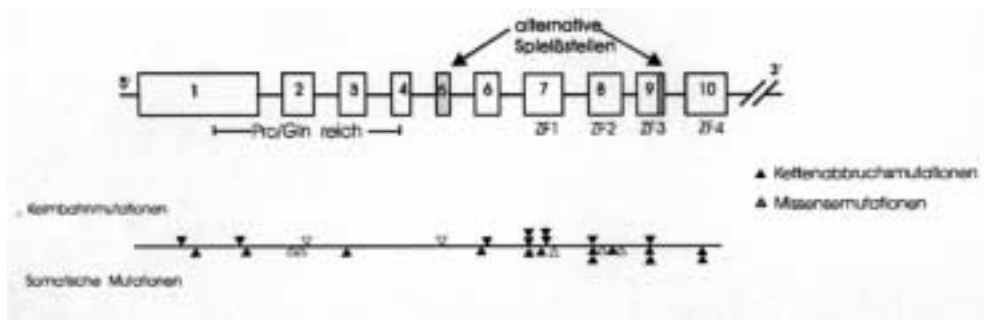


Abb 2 Lage der WT1-Mutationen bei isolierten Wilms-Tumoren

Betrachtet man sich die Art und die Lage der WT1-Mutationen, so fällt auf, dass es sich hierbei meist um Kettenabbruchmutationen handelt, die über das gesamte Gen verteilt sind, wobei eine Häufung in Exon 7 und 8 festzustellen ist (siehe Abb. 2). Hierbei fehlen Teile oder die gesamte DNA-bindende Zinkfinger-Region.

Durch den Nachweis einer WT1-Mutation lässt sich die Diagnose Wilms-Tumor bei zweifelhaften Fällen bestätigen. Außerdem ist das Vorhandensein einer Keimbahnmutation mit einem erhöhten Risiko verbunden, in der kontralateralen Niere einen zweiten Tumor zu entwickeln, weshalb die Patienten regelmäßig durch Ultraschall untersucht werden sollten.

5. Genetische Beratung

Zu Geschwistern liegen keine ausreichenden empirischen Zahlen vor, erfahrungsgemäß ist das Wiederholungsrisiko eher als gering zu beurteilen (<1%). Inwieweit Lateralität die Wiederholungswahrscheinlichkeit beeinflusst, ist auf empirischer Basis ebenfalls unklar. Bei Kindern von Patienten mit einseitigem, sporadischem Wilms-Tumor wurde nur in einem von 270 Nachkommen (zusammengefasst bei (9)) ebenfalls ein Wilms-Tumor gefunden. Empirische Daten von Nachkommen von bilateralen Fällen sind nicht bekannt. Eine de-novo entstandene Mutation kann mit einer bis zu 50%igen Wahrscheinlichkeit an die nächste Generation weitergegeben werden. Bei vererbten Mutationen kann auch eine Weitergabe an andere Geschwister erfolgen. Es gibt aber

noch keine prospektiven Studien, die die Manifestationswahrscheinlichkeit eines isolierten Wilms-Tumor bei Mutationsträgern abschätzt. Die Tatsache, dass bei 4 von 5 berichteten Fällen die vererbten WT1-Keimbahnmutationen von tumorfreien Eltern stammten, schließt jedoch eine vollständige Penetranz aus (10,11,12,13,14). Die niedrige Anzahl an dokumentierten Transmissionen könnte aber auch darin begründet liegen, dass bisher nur selten beide Eltern untersucht wurden. Die umfassendste Zusammenstellung von Jeanpierre et al. (1998) über 70 Keimbahnmutationen in WT1 enthält nur 20 Analysen beider Eltern und davon immerhin 3 Transmissionen. Bei Untersuchungen auf Keimbahnmutationen sollten die möglichen Ergebnisse und deren Konsequenzen im Rahmen einer Beratung vorab dargelegt werden (nach den Richtlinien der Bundesärztekammer: informed consent, Recht auf Nicht-Wissen, Zeit für Entscheidung, Beratung-Diagnostik-Beratung, interdisziplinäres Vorgehen mit verbindlicher Beteiligung der Humangenetik bei gesunden Verwandten (15)). Wenn überhaupt eine pränatale Untersuchung in Betracht gezogen wird, sollten folgende Punkte bekannt sein bzw. adäquat vermittelt werden: die unklare Höhe des Wilms-Tumor-Risikos bei Mutationsträgern, die hohen Heilungschancen (s.o.) des Wilms-Tumors und gute Screeningmöglichkeiten von Risikopersonen über Ultraschall, wobei allerdings das Risiko unnötiger chirurgischer Eingriffe bei seltenen falsch-positiven Untersuchungsergebnissen nicht ganz auszuschließen ist (16).

Wilms-Tumoren mit assoziierten Fehlbildungen

Gewöhnlich tritt der Wilms-Tumor sporadisch und ohne assoziierte Fehlbildungen auf. Bei verschiedenen kongenitalen Anomalien findet man jedoch eine genetische Prädisposition und somit ein erhöhtes Risiko, an einem Wilms-Tumor zu erkranken. Die Häufigkeit für kongenitale Anomalien bei Wilms-Tumor-Patienten liegt bei etwa 15% (17). Die im Folgenden dargestellten Diagnostik-Verfahren sollen helfen, Hochrisiko-Patienten ausfindig zu machen (zusammengefasst in Tabelle 3), um sie regelmäßig durch eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zu überwachen.

Genetische Beratung

Für die genetische Beratung dieser Patienten bzw. ihrer Eltern gilt prinzipiell das gleiche, wie für Patienten mit Wilms-Tumoren ohne Fehlbildungen. Die Unterscheidung zwischen Mutation im Tumor und konstitutioneller Mutation fällt jedoch weg, d.h. jede gefundene WT1-Mutation wird bei diesen Patienten in der Keimbahn vorliegen. Wenn noch kein Wilms-Tumor aufgetreten ist, sollte eine genetische Beratung vor Untersuchung des Patienten allerdings dringend empfohlen werden, da diese Analyse eine Mittelstellung zwischen post- und präsymptomatischer Diagnostik einnimmt (s.o. Richtlinien der Bundesärztekammer).

1. Urogenitalfehlbildungen

Klinik

Mit einer Häufigkeit von 4-8% zählen die urogenitalen Fehlbildungen zu den häufigsten kongenitalen Anomalien

Tab 3 Wilms-Tumor und assoziierte kongenitale Fehlbildungen

	Urogenital- fehlbildungen	Aniridie	WAGR	DDS	ICNS (DMS)	Frasier-Syndrom	BWS
OMIM		106200	194072	194080	256370	136680	130650
Häufigkeit unter WT-Patienten	4-8%	1%	1-2%	2%	?	?	0,5%
WT-Risiko	30-50% (?)	50% (?)	50%	90%	90% (?)	gering	3-5%
Genetik/ Vererbungsmodus	sp.; kon. de-novo	30% sp.; kon. de-novo; 70% familiär (AD)	sp.; kon. de-novo; selten familiär (AD)	sp.; kon. de-novo	85% sp.; kon. de-novo	sp.; kon. de-novo; selten familiär	sp.; kon.var. de-novo; 15% familiär (AD Penetranz)
Chromosomaler Locus	11p13	11p13	11p13	11p13	11p13	11p13	11p15
Gen	WT1	Pax6/(WT1)	WT1/Pax6	WT1	WT1	WT1	IGF2?, KVLQT1?, p57 in 10%
Mutationsart	Nonsense	Deletion, Punktmutation	Deletion	Missense	Missense	Spleißmutation	UPD, Punktmutation
Diagnostik	WT1-Genanalyse	Cytogenetik, FISH, Pax6-Gen- analyse	Cytogenetik, FISH	WT1-Gen- analyse	WT1-Gen- analyse	WT1-Gen- analyse	Cytogenetik; UPD;p57- Genanalyse

WAGR: Wilms-Tumor, Aniridie, Genitalfehlbildungen, mentale Retardierung Syndrom; DDS: Denys-Drash Syndrom; ICNS(DMS): isoliertes Kongenitales nephrotisches Syndrom mit diffuser mesangialer Sklerose; BWS: Beckwith-Wiedemann Syndrom; SGBS: Simpson-Golabi-Brehmel Syndrom; WT: Wilms-Tumor; sp: sporadisch; kon: konstitutionell; ?: keine Angaben bekannt; Genetik und Mutationsart: hier sind nur die häufigsten Formen angegeben; Ausnahmen gibt es.

bei Wilms-Tumor-Patienten. Deren Ausprägung kann sehr vielfältig sein und umfasst Fehlbildungen der Nieren, wie Doppelniere, Hufeisenniere, Nierendysplasie, unilaterale Nierenaplasie und bilaterale Zystennieren. Zu den Genitalfehlbildungen zählen v.a. Hodenaplasie, Hypospadie und Kryptorchismus, die nach epidemiologischen Analysen doppelt so häufig bei Kindern mit Wilms-Tumor angetroffen werden als im Normalkollektiv.

Genetik und molekulargenetische Diagnostik

Die überwiegende Anzahl isolierter Fehlbildungen der Niere und des Genitale erhöht das Wilms-Tumor-Risiko nicht. Jedoch scheint ein gemeinsames Auftreten von Kryptorchismus und Hypospadie das Tumorrisko zu erhöhen. Ein weiteres Einschlusskriterium für eine WT1-Mutationsanalyse bei karyotypisch männlichen Patienten ist das Vorhandensein von weiblichen Strukturen, die sich vom Müller Gang (Uterus, Vagina) ableiten, da diese vermutlich nicht endokrinologisch bedingt sind. Unter den genetischen Veränderungen bei Patienten mit Genitalfehlbildungen und Wilms-Tumor dominieren mit 75% die konstitutionellen Kettenabbruchsmutationen im WT1-Gen, die dazu führen, dass während der Genitalentwicklung nur halb soviel Protein vorhanden ist (Haploinsuffizienz). Der Verlust eines WT1-Allels hat einen variablen Effekt auf die Genitalentwicklung des männ-

lichen Geschlechtes, während die Tumorgenese auf der zellulären Ebene rezessiv ist. Dies bedeutet, dass erst dann ein Wilms-Tumor entsteht, wenn auch das zweite Allel inaktiviert ist. In unserer Studie haben wir bei 5/8 Patienten mit Genitalfehlbildungen kleine intragenische Kettenabbruchsmutationen und eine große Deletion, die das gesamte WT1-Gen umfasst, gefunden (8). Eine weitere Studie hat bei 7/46 Patienten eine Kettenabbruchsmutation gefunden (18). Neben intragenischen Mutationen im WT1-Gen scheinen auch andere Mechanismen die Entstehung von Genitalfehlbildungen und Wilms-Tumor zu verursachen, da nicht alle Patienten Mutationen in diesem Gen haben. In den überwiegenden Fällen treten die Mutationen de-novo auf, es ist jedoch eine Ausnahme bekannt, bei der ein Vater mit Wilms-Tumor ohne Genitalfehlbildungen seine Mutation an den Sohn weitervererbt hat (11).

2. Aniridie und WAGR-Syndrom Klinik

Das kongenitale Fehlen von Teilen oder der gesamten Iris, die Aniridie, ist eng mit Wilms-Tumor assoziiert. Während in der Normalbevölkerung etwa 1:100 000 Personen von Aniridie betroffen sind, steigt die Zahl unter den Wilms-Tumor-Patienten auf 1-2%. Meistens sind Aniridie und Wilms-Tumor mit Genitalfehlbildungen und mentaler Retardierung im Rahmen des WAGR-Syndroms assoziiert. Hierbei

ist die Aniridie oft kombiniert mit Katarakt, kongenitalem Glaukom und Blindheit. Zu den Genitalfehlbildungen zählen häufig Hypospadie und Kryptorchismus. Das Wilms-Tumor-Risiko wird mit etwa 50% angegeben (19).

Genetik und molekulare Diagnostik

Familiäre Aniridie wird autosomal dominant vererbt und ist auf Keimbahnmutationen im Pax-6 Gen zurückzuführen. Ein Drittel der sporadischen Fälle entwickelt einen Wilms-Tumor und weist häufig eine zytogenetisch sichtbare Deletion in 11p13 auf, die das Pax-6 und das WT1-Gen umfasst. Daher sollte bei einem Neugeborenen mit sporadischer Aniridie das Vorliegen einer Deletion, die das WT1-Gen betrifft und somit ein Risiko für Wilms-Tumor bedeutet, abgeklärt werden. Dafür wird zunächst nach zytogenetisch sichtbaren Deletionen gesucht. Ist das Karyogramm unauffällig kann durch Anwendung von genspezifischen Sonden und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nach zytogenetisch nicht sichtbaren Deletionen gesucht werden, wobei Inversionen und Teildeletionen innerhalb der Probe nicht zu sehen sind. Wenn mit Cytogenetik und mit FISH keine Deletion nachzuweisen ist, dann kann das Pax-6 Gen auf intragenische Mutationen untersucht werden, um das Vorliegen einer isolierten Form zu bestätigen.

Tab 4 WT1-Mutationen bei isoliertem kongenitalen/infantilen nephrotischen Syndrom (ohne Wilms-Tumor)

Histologie	Patienten-zahl	Geschlecht	Keimbahn-mutationen
DMS	16	11 weiblich; 5 männlich	6 (5 weiblich, 1 männlich)
FSGS	2	1 weiblich; 1 männlich	-
unklar	5	4 weiblich; 1 männlich	-

Tab 5 Genotyp-Phänotyp Korrelation

Genotyp	Phänotyp	Mechanismus
Deletion	WAGR, isolierter Wilms-Tumor, Wilms-Tumor mit Genitalfehlbildungen	Haploinsuffizienz
Nonsensemutation	Isolierter Wilms-Tumor, Wilms-Tumor mit Genitalfehlbildungen	Haploinsuffizienz
Missensemutation	DDS, isolierte DMS	„gain of function“?, „dominant negativ“?
Spleissmutation	Frasier Syndrom	„loss of function“?

3. Denys-Drash Syndrom/ isoliertes kongenitales nephrotisches Syndrom

Klinik

Selten (2%) tritt Wilms-Tumor im Rahmen des Denys-Drash Syndroms (DDS) auf, welches sich klinisch als komplette oder inkomplette Form manifestiert und folgendermaßen definiert wird:

Komplettes DDS

Glomerulopathie, Wilms-Tumor, intersexuelles Genitale

Inkomplettes DDS:

- a) Glomerulopathie und Wilms-Tumor
- b) Glomerulopathie und intersexuelles Genitale
- c) Glomerulopathie

Dabei manifestiert sich die Glomerulopathie als rasch progressives nephrotisches Syndrom, welches meist vor dem 3. Lebensjahr zum terminalen Nierenversagen führt und histologisch in den meisten Fällen als eine diffuse mesangiale Sklerose (DMS) und seltener als eine fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) charakterisiert ist. Bei karyotypisch männlichen Patienten findet man vor allem Pseudohermaphroditismus masculinus, bei karyotypisch weiblichen Patienten ist das äußere Genitale normal weiblich, weshalb sie häufig nicht als DDS-Patienten diagnostiziert werden. Dagegen variieren die inneren Genitalien bei beiden Geschlechtern sehr stark (z.B. Stranggonaden, Ootestis). Die Inzidenz für Wilms-Tumor ist mit über 90% so hoch (19), dass

bei terminalem Nierenversagen eine prophylaktische bilaterale Nephrektomie in Erwägung gezogen werden muss.

Genetik und molekulare Diagnostik

DDS tritt gewöhnlich sporadisch auf und ist in über 90% auf konstitutionelle Missensemutationen im Exon 8 oder 9 des WT1-Gens zurückzuführen (20). Dadurch ändert sich die Konformation der Zinkfingerregion des Proteins, was vermutlich dazu führt, dass das mutierte Protein an eine falsche DNA-Sequenz bindet („gain of function“) oder dominant negativ auf das gesunde Genprodukt wirkt (21). Der heterozygote Zustand mit dem funktionellen Verlust nur eines Allels bedingt das Fehlbildungssyndrom. Erst der Verlust des zweiten Allels verursacht den Wilms-Tumor. Molekulargenetische Analysen des WT1-Gens bei Patienten mit isolierter diffuser mesangialer Sklerose, aber ohne Anzeichen eines Denys-Drash Syndroms (ohne WT; ohne Genitalfehlbildungen), haben ergeben, dass diese teilweise ebenfalls konstitutionelle WT1-Mutationen tragen, wie sie beim Denys-Drash Syndrom vorkommen (zusammengefasst in Tabelle 4; (14;22)). Dadurch haben sie vermutlich wie DDS-Patienten ein erhöhtes Risiko von über 90%, einen Wilms-Tumor zu entwickeln. Genaue Zahlen darüber gibt es nicht, da die Patienten häufig bilateral nephrektomiert werden, bevor sie einen Tumor entwickeln. Zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten wird empfohlen, alle männlichen Patienten mit Genitalfehlbildungen und einer früh auftretenden DMS oder FSGS so-

wie weibliche Patienten mit einer früh auftretenden DMS oder FSGS auf WT1-Mutationen zu untersuchen. Möglicherweise werden zukünftig auch karyotypisch männliche Patienten mit einer isolierten kongenitalen DMS oder FSGS ohne Genitalfehlbildungen auf WT1-Mutationen untersucht werden müssen, da in jüngster Zeit ein solcher Fall mit einer WT1-Mutation beschrieben wurde (14).

4. Frasier-Syndrom

Klinik

Das Frasier-Syndrom ist charakterisiert durch Pseudohermaphroditismus masculinus und eine komplette XY Gonadendysgenese, eine Glomerulosklerose und eine Prädisposition für Tumoren der Gonaden. Nur selten findet man Wilms-Tumor (1/20; in (23)). Im Gegensatz zum Denys-Drash Syndrom wird die Glomerulosklerose histologisch immer als fokal segmental beschrieben und führt erst in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter zum terminalen Nierenversagen. Drei von sieben Patienten, bei welchen die Gonaden nicht entfernt wurden, entwickelten ein Gonadoblastom und einer ein Granulosazell-Tumor. Wegen des hohen Risikos wird in den meisten Fällen prophylaktisch eine Gonadenentfernung durchgeführt.

Genetik und molekulare Diagnostik

Bei Patienten mit Frasier Syndrom wurden bisher in allen Fällen WT1-Mutationen gefunden und zwar ausschließlich Keimbahnmutationen in der alternativen Spleißdonor-Stelle im Intron 9. Diese führen zu einem veränderten Verhältnis der vier verschiede-

nen Spleißformen, wobei die +KTS-Formen deutlich schwächer exprimiert wird als normalerweise. Bisher sind nur karyotypisch männliche Patienten aufgrund ihrer schweren Genitalfehlbildungen als Frasier-Patienten aufgefallen. In jüngster Zeit ist jedoch ein Fall beschrieben worden, bei dem zwei Geschwister mit FSGS, einer 46 XY und eine 46 XX, dieselbe Spleißmutation hatten. Es wird vermutet, dass das mutierte WT1-Gen autosomal dominant vererbt wird. Männliche Nachkommen einer betroffenen Frau hätten eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, phänotypisch weiblich zu sein und eine FSGS zu bekommen, weibliche Nachkommen hätten eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, FSGS zu bekommen bei einer normalen Entwicklung des Ovars (24). Es wird daher empfohlen, auch genotypisch weibliche Patienten mit FSGS auf WT1-Mutationen zu untersuchen.

5. Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS)

Klinik

Bei dem Beckwith-Wiedemann Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung, die durch Exomphalus, Makroglossie und Gigantismus gekennzeichnet ist. Patienten, bei denen das übermäßige Wachstum nur einseitig (Hemihypertrophie) ausgeprägt ist, haben eine Prädisposition für verschiedene embryonale Neoplasien. Etwa 3-5% entwickeln einen Wilms-Tumor (4).

Genetik und molekulare Diagnostik

Neben den meist sporadischen Fällen sind etwa 15% der Fälle familiär und werden autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt. Die Ätiologie des BWS scheint genetisch heterogen zu sein, aber meistens ist eine geprägte Region in 11p15.5 betroffen, in der einige Kandidatengene wie IGF2, H19, p57KIP2 und KVLQT1 liegen. Bei etwa 2% der sporadischen Fälle findet man chromosomale Anomalien der Region 11p15.5 wie Duplikationen des paternalen Allels und Inversionen oder Translokationen des maternalen Allels. Dabei liegen etwa 80% der Bruchpunkte im KVLQT1-Gen, welches für einen Kaliumkanal kodiert. Bei den restlichen 98% liegen keine chromosomalen Anomalien vor. Hier findet man bei 10-20% der

Fälle paternale uniparentale Disomie (UPD) für Chromosom 11p15 und bei 5-10% Mutationen im p57/KIP2-Gen, welches für einen Inhibitor von cyclin-abhängigen Kinasen kodiert. Auf RNA-Ebene liegt bei 50% eine biallelische Expression von IGF2 vor, die durch abnormales Imprinting verursacht wird. Bei familiären Fällen hat man außer p57KIP2-Mutationen noch keine weiteren molekularen Veränderungen gefunden (25). Es ist unwahrscheinlich, dass bei BWS nur ein Gen betroffen ist, vielmehr handelt es sich vermutlich um eine Imbalance verschiedener Gene.

6. Andere

Außer bei dem Beckwith-Wiedemann Syndrom haben Patienten mit anderen Großwucherkrankungen wie Perlman Syndrom (OMOM: 267000) und dem Simpson-Golabi Syndrom (OMIM: 312870) eine Prädisposition für Wilms-Tumor.

Familiäre Wilms-Tumoren

1. Klinik

Nur etwa 1-2% aller Wilms-Tumoren sind familiär. Diese manifestieren sich insgesamt im Durchschnitt etwas früher als die sporadischen Fälle (zweieinhalb Jahre versus drei Jahre), wobei bilaterale Tumoren häufig sehr früh zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr auftreten. Im Vergleich zu sporadischen Tumoren sind familiäre Fälle seltener mit kongenitalen Fehlbildungen assoziiert.

2. Formale und molekulare Genetik

Die Prädisposition für Wilms-Tumor wird autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt. Ähnlich wie bei sporadischen Wilms-Tumoren scheint auch bei familiären Formen die genetische Ätiologie heterogen zu sein. In genomweiten Kopplungsanalysen konnten zwei familiäre Genloci FWT1 auf 17q12-q21 (26) und FWT2 auf 19q13.3-q13.4 (27) identifiziert werden und die Genorte auf 11p13, 11p15 und 16q für die meisten familiären Wilms-Tumoren ausgeschlossen werden.

3. Molekulargenetische Diagnostik

Bei familiärem Wilms-Tumor wird nur selten eine molekulargenetisch testbare Situation vorhanden sein, da das WT1-Gen nach den bisherigen Studi-

en offenbar nur sehr selten beteiligt ist und für die bisher identifizierten FWT-Genorte noch keine direkte Testmöglichkeit besteht. WT1 ist aus unserer Sicht der komplexen Literatur in nur einer von etwa 20 Familien (davon 3 aus unserem Kollektiv) und in keiner von 5 großen Familien mit 5 oder mehr Betroffenen beteiligt. Durch die Heterogenität des familiären Wilms-Tumors werden auch indirekte Analysen mit z.B. 2-3 Betroffenen in einer Familie eine Kopplung zu einem bestimmten Genort bestenfalls ausschließen, aber nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit bestätigen können.

4. Genetische Beratung

In den seltenen Fällen, in denen eine Familie genügend Betroffene für eine zuverlässige Kopplungsanalyse aufweist (weltweit nur einzelne Familien!), sollte berücksichtigt werden, dass die Penetranz offenbar erheblich reduziert sein kann. Bei der großen kanadischen Familie von Rahman et al. waren von 10 obligaten Anlageträgern nur einer mit Wilms-Tumor betroffen. Der indirekte Nachweis eines Anlageträgerstatus würde daher keine klinisch eindeutige Situation hervorrufen. In Anbetracht dieser Unsicherheiten kann die diagnostische Anwendung von Kopplungsstudien derzeit nicht empfohlen werden.

Genotyp/Phänotyp Korrelation

Bezüglich der Art der Mutation im WT1-Gen und dem Phänotyp scheint sich eine Korrelation abzuzeichnen, für die es allerdings Ausnahmen gibt. In Tabelle 5 ist der Genotyp und Phänotyp, sowie der postulierte Mechanismus dargestellt.

Literatur

1. Call K, Glaser TM, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeager H, Lewis WH, Jones CA, Housman DE (1990): Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60:509-520
2. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GAP (1990): Homozygous deletion in Wilms' tumours of a zinc finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343:774-778
3. Ludwig R, Weirich A, Bürger D, Graf N, Harms D, Kaatsch P, Pötter R, Riedel K, Tröger J, Zimmermann H (1997): Durchführung eines neuen Therapiekonzepts für Nephroblastome im Bereich

der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie SIOP9/GPOH. Monatsschr Kinderheilk 145:128-135

4. Pritchard-Jones K (1997): Molecular genetic pathways to Wilms tumor. Crit Rev Oncogen 8: 1-27

5. Menke AL, van der Eb AJ, Jochemsen AG (1998): The Wilms' Tumor 1 Gene: Oncogene or Tumor Suppressor Gene? Int Rev Cytol 181: 151-212

6. Kreidberg JA, Sarlola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenish R (1993): WT-1 is required for early kidney development. Cell 74:679-691

7. Jeanpierre C, Beroud C, Niaudet P and Junien C (1998): Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. Nuc Acids Res 26: 271-274

8. Schumacher V, Schneider S, Figge A, Wildhardt G, Harms D, Schmidt D, Weirich A, Ludwig R, Royer-Pokora B (1997): Correlation of germline mutations and two-hit inactivation of the WT1 gene with Wilms tumors of stromal-predominant histology. Proc Natl Acad Sci, USA 94: 3972-3977

9. Pritchard-Jones K. and Hastie ND (1990): Wilms tumour as a paradigm for the relationship of cancer to development. Cancer Survveys 9: 555-578

10. Coppes MJ, Gerrit JL, Higuchi M, Zinn AB, Balfe W and Williams B (1992): Inherited WT1 mutation in Denys-Drash syndrome. Cancer Res 52: 6125-6128

11. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE (1991): WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. Nature 353:431-434

12. Kaplinsky C, Ghahremani M, Frishberg Y, Rechavi G and Pelletier J (1996): Familial Wilms tumor associated with a WT1 zinc finger mutation. Genomics 38: 451-453

13. Fantès JA, Bickmore WA, Fletcher JM, Ballesta F, Hanson IM and van Heyningen V (1992): Submicroscopic deletions at the WAGR locus, revealed by nonradioactive in situ hybridisation. Am J Hum Genet 51: 1286-1294

14. Jeanpierre et al. (1998): Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. Am J Hum Genet 62: 824-833

15. Bekanntmachung der Bundesärztekammer (1998): Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 22, 1396-1403

16. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM and DeBaun MR (1999) Screening for Wilms' tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. Med Pediatr Oncol 32: 196-200

17. Pendergrass TW (1976): Congenital anomalies in children with Wilms' tumor: a new survey. Cancer 37: 403-409

18. Diller L et al. (1998): Constitutional WT1 mutations in Wilms' tumor patients. J Clin Oncol 16:3634-3640

19. Clericuzio CL (1999): Recognition and management of childhood cancer syndromes. Am J. Med. Genet 89: 81-90

20. Little M, Wells C (1997): A clinical overview of WT1 gene mutations. Hum Mut 9: 209-225

21. Pelletier J, Bruening W, Kastan CE, Maurer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, Fie RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D (1991b): Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. Cell 67:437-447

22. Schumacher V, Schärer K, Wühl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M, Neuhaus J, Pollastro RM, Kuwertz-Bröking E, Bulla M, Tondera AM, Mundel P, Helmchen U, Waldherr R, Weirich A, Royer-Pokora B (1998): Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. Kidney International 53: 1594-1600

23. Barbosa AS et al. (1999): The same mutation affecting the splicing of WT1 gene is present on Frasier Syndrome Patients with or without Wilms' tumor. Hum Mut 13: 146-153

24. Demmer et al. (1999): Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46, XX female.

25. Li M, Squire J, Weksberg R (1998): Molecular Genetics of Wiedemann-Beckwith Syndrome. Am J. Med. Genet. 79: 253-259

26. Rahman N, Arbour L, Tonin P, Renshaw J, Pelletier J, Baruchel S, Pritchard-Jones K, Stratton MR, Narod SA (1996): Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. Nat Genet 13:461-463

27. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, Geiser CF, Krill CE, Strong LC, Virshup D, Huff V(1998):: Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. Cancer Res 58:1387-1390

Korrespondenzadresse

Dr. Valérie Schumacher
 Institut für Humangenetik und Anthropologie
 Universitätsstrasse 1
 40225 Düsseldorf
 Tel 0211/8112356
 Fax 0211/8112538
 schumacv@uni-duesseldorf.de