

Síndrome de WAGR. A propósito de un caso

M. Moreno García¹, J. Sánchez del Pozo², F.J. Fernández Martínez¹, A. Moreno-Izquierdo¹, E. Barreiro Miranda¹

Resumen. Fundamento: El síndrome de WAGR es un raro síndrome de microdelección que afecta al brazo corto del cromosoma 11, a la región 11p13. Se caracteriza por tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental. Existen muy pocos casos publicados, en este trabajo informamos de un nuevo caso de síndrome de WAGR y revisamos la literatura.

Métodos: El estudio cromosómico se realizó en linfocitos de sangre periférica, cultivados en medio RPMI, utilizando bandeado GTG y técnica de FISH (hibridación "in situ" fluorescente).

Resultados: En todas las células analizadas se observó una delección del brazo corto del cromosoma 11 que afecta a las bandas p12-p13. Nuestro paciente presentaba aniridia bilateral, tumor de Wilms y criptorquidia.

Conclusiones: El cariotipo de este paciente es 46, XY, del (11)(p12p13). La delección de la banda p13 del cromosoma 11 produjo las anomalías del síndrome de WAGR.

An Esp Pediatr 1998;49:381-387.

Palabras claves: WAGR; Tumor de Wilms; Aniridia; Síndromes de microdelección.

WAGR SYNDROME. A CASE HISTORY.

Abstract. Objective: WAGR syndrome is a rare syndrome which involves microdeletions of the short arm of chromosome 11 at band 11p13. The clinical features are Wilms' tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation. There are very few reported cases. We report a new case of WAGR syndrome and review the literature.

Patients and methods: Chromosome preparations were obtained from lymphocyte cultures of peripheral blood. For chromosome analysis GTG banding and fluorescent "in situ" hybridization (FISH) were used.

Results: Chromosomal analysis revealed deletion of p12-p13 bands. Our patient had bilateral aniridia, Wilms' tumor and cryptorchidia.

Conclusions: The karyotype was 46, XY, del (11)(p12-p13). The p13 band deletion was the cause of the WAGR syndrome.

Key words: WAGR. Wilms' tumor. Aniridia. Microdeletion syndromes.

Introducción

El síndrome de WAGR fue descrito por primera vez en 1964 por Miller et al.⁽¹⁾, forma parte de los llamados síndromes de microdelección o síndromes de los genes contiguos, en los que la delección de una pequeña región cromosómica, que incluye varios genes, da lugar a la aparición de diversos efectos fenotípicos. En el síndrome de WAGR la delección afecta al brazo corto del cromosoma 11, a la región p13. La delección de varios genes de esa región cromosómica conduce a la aparición de las anomalías que dan nombre al síndrome: tumor de Wilms (W), aniridia (A), malformaciones genitourinarias (G) y retraso mental (R). Además, los pacientes con síndrome de WAGR suelen tener unos rasgos faciales característicos: cara estrecha y larga, nariz prominente, orejas de implantación baja con lobulación escasa, inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales, nariz achaparrada, filtrum alargado y poco marcado y labio superior delgado.⁽²⁾ Miller et al.⁽¹⁾ describieron el síndrome en un paciente con hemihipertrofia. Marlin et al.⁽³⁾ publican un caso de WAGR con obesidad generalizada.

El síndrome de WAGR es una entidad clínica muy rara, de la que existen muy pocos casos descritos en la literatura.^(4,5) En este trabajo informamos de un nuevo caso y hacemos una revisión sobre el síndrome.

Paciente y métodos

Varón, hijo de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de criptorquidia, malformaciones genitales, renales, oculares, ni retraso mental. Nació, tras un embarazo y parto normales, con peso de 3.300 gramos y talla de 52 centímetros. Al nacimiento presentaba criptorquidia bilateral con testes no palpables, nistagmus de fijación y aniridia bilateral. Sufrió en sus primeros días de vida un cuadro de sepsis neonatal. El crecimiento y la ganancia ponderal han sido normales desde el nacimiento. A los 16 meses en ecografía abdominal se detectó un tumor de Wilms estadio 1 en riñón izquierdo, que fue tratado con nefrectomía izquierda y posterior quimioterapia.

Actualmente el paciente tiene 18 meses, su peso es 10.230 gramos (P10-25) y su talla 77 centímetros (P10). Continúa existiendo criptorquidia bilateral, no palpándose testes en bolsas ni en canales inguinales. Con la prueba de estímulo con gonadotropinas (Profasi®: 6.000 UI) se produjo una elevación de los niveles de testosterona desde 3 ng% hasta 304 ng%, confirmando así la existencia de tejido testicular. A la exploración

¹Hospital 12 de Octubre. Servicio de Genética. Madrid. ²Hospital 12 de Octubre. Servicio de Pediatría. Madrid.

Correspondencia: Marta Moreno García.

Glorieta Santa Mª de la Cabeza, 9 - 10º Dcha. 28045 Madrid

Recibido: Enero 1998

Aceptado: Junio 1998



Figura 1. Detalle de los ojos del paciente en los que se observa aniridia bilateral.

oftalmológica se observa aniridia bilateral (Fig. 1). Presenta, además, frente estrecha, raíz nasal ancha, epicantus bilateral, pabellones auriculares descendidos con hélix poco plegado y anti-hélix prominente, migrognatia leve, reborde gingival ligeramente engrosado y dedos de los pies pequeños. (Figs. 2 a y b) Por el momento no se detecta retraso psicomotor, consigue sostén cefálico a los 3 meses, sedestación sin ayuda a los 6-7 meses, deambulación con ayuda a los 12-13 meses, todavía no tiene deambulación autónoma. Inicia bisílabos a los 8 meses y actualmente es capaz de pronunciar 6-8 palabras sueltas.

El estudio cromosómico del paciente fue realizado en linfocitos de sangre periférica, cultivados en medio RPMI, al que se le incorporó bromuro de etidio, para obtener cromosomas con mayor número de bandas, y posteriormente se realizó bandeado GTG. En todas las células analizadas se observó una delección intersticial en el brazo corto del cromosoma 11 que afectaba a las bandas p12-p13 (Fig. 3). Se realizó la técnica de FISH (hibridación *in situ* fluorescente), utilizando una sonda *painting* para el cromosoma 11 (Oncor) marcada con digoxigenina, efectuándose la detección con anticuerpos antidigoxigenina marcados con FITC (isotiocianato de fluoresceína). Con FISH se comprobó que el material delecionado no se encontraba traslocado a ningún otro cromosoma (Fig. 4). El cariotipo del paciente es, por tanto, 46, XY, del (11)(p12p13). Los cariotipos de ambos padres, utilizando bandeado GTG y FISH, resultaron ser normales.

Discusión

La mayor parte de las veces el síndrome de WAGR no aparece completo, sino que sólo están presentes algunas de las anomalías que dan nombre al síndrome. El tumor de Wilms (TW) puede aparecer como una anomalía aislada, o asociarse a una o más alteraciones de las que forman el síndrome de WAGR, se asocia a malformaciones genitourinarias en un 4-7% de los casos, su asociación con aniridia es mucho menos frecuente, sólo en 1 de cada 69 casos de TW. Un 33% de los casos de aniridia



Figura 2 a y b. Rasgos faciales del paciente.

esporádica desarrollan TW, además cuando la aniridia ocurre en individuos con delección en 11p13 un 68% de ellos tendrá también TW. Cuando ambos, aniridia y TW, están presentes el 36% de los casos tienen TW bilateral, el 75% retraso mental, el 75% dismorfismo craneofacial y un 66% anomalías genitourinarias, frecuentemente existe retraso en el crecimiento y ocasionalmente microcefalia.⁽²⁾ Cuando el TW no se acompaña de aniridia es mucho menos frecuentemente bilateral. Existen varios casos publicados de pacientes con aniridia, anomalías genitourinarias (genitales ambiguos y gonadoblastoma) y retraso mental y que, sin embargo, no presentaban TW.^(6,7) Por tanto, hay una gran variabilidad en la aparición de los rasgos clínicos del síndrome.

En nuestro paciente estaban presentes todas las anomalías que definen el síndrome de WAGR, excepto el retraso mental. De momento el desarrollo psicomotor entra dentro del rango de la normalidad, sin embargo, el retraso mental podría hacerse evidente más tarde. La obesidad generalizada y la hemihipertrofia que en ocasiones se han visto asociadas al síndrome de WAGR no estaban presentes en nuestro paciente.

El TW tiene unas lesiones precursoras llamadas restos ne-

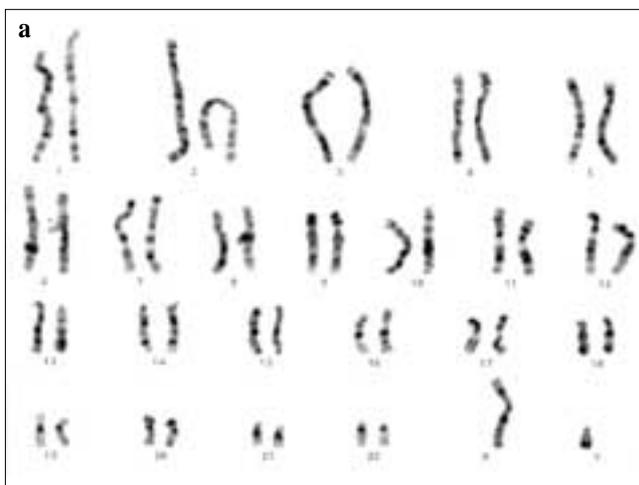


Figura 3. Cariotipo del paciente (bandas GTG). En uno de los cromosomas 11 se observa deleción de las bandas p12-p13.

frogénicos, son restos de tejido renal fetal cuya presencia supone un riesgo aumentado de desarrollar TW, en ocasiones estos restos nefrogénicos regresan, pero otras veces progresan a hiperplasia o a neoplasia.⁽⁸⁾ Los restos, según su localización en el riñón, pueden ser intralobares o perilobares, los intralobares son los que más frecuentemente se encuentran en el síndrome de WAGR y son los que se asocian más a menudo con una presentación temprana del TW.⁽⁹⁾

La aniridia en el síndrome de WAGR es bilateral y en ocasiones se acompaña de otras anomalías oculares como catarata y glaucoma.^(5,9)

Las anomalías genitourinarias pueden ser diversas (criptorquidia, hipospadias, clitoromegalia, etc.). En ocasiones consisten en genitales ambiguos y disgenesia gonadal que con frecuencia se asocian a gonadoblastoma.^(6,7) Las anomalías genitourinarias han sido descritas fundamentalmente en varones, sin embargo, también pueden estar presentes en mujeres. Nicholson et al.⁽¹⁰⁾ en 24 mujeres supervivientes de TW, utilizando resonancia magnética y ecografía, encontraron anomalías uterinas en dos (8%).

El TW ocurre, generalmente, de forma esporádica, menos



Figura 4. FISH con sonda "painting" para el cromosoma 11.

de un 1% de los casos de TW son familiares. El 20% de los TW familiares son bilaterales, mientras que sólo son bilaterales el 3% de los esporádicos.⁽¹¹⁾ Los casos familiares son debidos a dos mutaciones, una de ellas se hereda en la línea germinal y, posteriormente, la aparición de otra mutación somática determinará el desarrollo del tumor al convertirse la célula en homocigota. Este mecanismo se denomina pérdida de heterocigosidad (PEH), el individuo nace con la mutación en heterocigosis en todas las células, la posterior mutación del otro alelo en una sola célula hace que ésta se convierta en homocigota y genere el tumor. En los casos esporádicos de TW ambas mutaciones son somáticas y no existe ninguna mutación en la línea germinal.⁽¹²⁾

El síndrome de WAGR generalmente ocurre de forma esporádica, ya que en general las deleciones son *de novo*,⁽¹³⁾ y la mayoría de ellas ocurren en el cromosoma de origen paterno.⁽¹⁴⁾

I Etiopatogenia

La región cromosómica cuya deleción causa el WAGR está situada en 11p13 entre los genes CAT (gen de la catalasa) y FSHB (*follicle-stimulating hormone beta-subunit*). Los genes responsables del TW, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental se encuentran dentro de esta región.

La mayor parte de las veces el síndrome de WAGR es debido a una microdeleción intersticial en 11p13. Pero se han publicado casos de síndrome de WAGR o de algunas de las anomalías del síndrome, en portadores de traslocaciones cromosómicas aparentemente balanceadas con puntos de rotura en 11p13. Así, se ha descrito síndrome de WAGR en un portador de una traslocación t(5;11)(q11;p13)⁽¹⁵⁾ y aniridia aislada en una familia con t(5;11)(q13.1;p13)⁽¹⁶⁾, y en otro paciente con traslocación recíproca aparentemente balanceada (7;11) con punto de rotura en 11p13.⁽¹⁷⁾

1) *Tumor de Wilms*

En la etiopatogenia del TW pueden intervenir varios genes. El gen WT1 está situado en el brazo corto del cromosoma

11, en la región 11p13, y es el que está implicado en los TW que ocurren en el síndrome de WAGR, ya que se encuentra situado en la región cromosómica que se deleta en este síndrome.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ El WT1 codifica proteínas que actúan como factores de transcripción, su función consiste en reprimir la proliferación e inducir diferenciación actuando sobre uno o más genes, entre ellos, genes que codifican factores de crecimiento (TGF- β 1 e IGF-2).^(9,21,22) A diferencia de otros genes supresores de tumor, como el p53 que se expresan en muchos tejidos, el WT1 es muy específico de tejido y se expresa durante la embriogénesis casi exclusivamente en el sistema urogenital, por lo que es probable que intervenga en la nefrogénesis, la pérdida de función de este gen causaría una diferenciación aberrante, formándose los restos nefrogénicos que predisponen al TW, y probablemente las malformaciones genitales del síndrome de WAGR.⁽⁹⁾ El porqué estos restos nefrogénicos malignizan no está claro, Ariel et al.⁽⁹⁾ proponen que en ello interviene otro gen, el H19, que no se expresa en muchos TW, esta falta de expresión podría ser la causante de la transformación maligna. Mutaciones en el gen WT1 se han visto en pacientes con TW tanto esporádico,⁽²³⁾ como familiar.⁽²⁴⁾ Se han encontrado también mutaciones en WT1 en otros tumores como mesotelioma, tumor de células pequeñas redondas desmoplásico y en leucemias.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Otros genes que pueden estar implicados en la aparición de TW están situados en la región cromosómica 11p15.5. En esta región están ubicados los genes IGF2 (insulin-like growth factor 2), H19 y p57^{KIP2}.^(28,29) Estos tres genes están sometidos al fenómeno de impronta genómica (*genomic imprinting*), que consiste en que uno de los alelos del gen (el materno en unos casos y el paterno en otros) está metilado (*imprinted*), la metilación determina que ese alelo esté inactivo (no se transcribe) y, por tanto, el gen sólo se expresa en el alelo heredado del otro progenitor.⁽³⁰⁾ El IGF2 tiene expresión paterna,⁽³¹⁾ mientras que H19 y p57^{KIP2} tienen expresión materna.^(32,33) Estos tres genes están implicados en la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann, caracterizado por sobrecrecimiento y riesgo elevado (7,5%-10%) de desarrollar tumor de Wilms y también de otros tumores embrionarios, como hepatoblastoma, rabdomiosarcoma y carcinoma adrenal.⁽³⁴⁾

Por último, otros genes también han sido implicados en la patogenia del TW. Están situados uno en el brazo largo del cromosoma 16⁽³⁵⁾ y otro en el brazo corto del cromosoma 1. La pérdida de heterocigosidad en estos dos últimos loci se ha implicado en la progresión del TW y pueden servir como marcadores pronósticos.^(36,37)

En torno al 40% de los TW presentan PEH en 11p, en ocasiones la PEH afecta sólo a 11p13 (WT1) (1-5%), en otras sólo a 11p15 (10-15%) y en torno al 25% de los casos son debidos a PEH en ambas, afectando a la región cromosómica 11p15-11p13.⁽³⁸⁾

Por tanto, el TW es una entidad genéticamente heterogénea, probablemente varios genes participen en el desarrollo del TW, es posible que mutaciones en algunos de los genes, que actúan en el complejo mecanismo de crecimiento y diferenciación du-

rante la nefrogénesis, alteren su función normal y puedan contribuir al mecanismo de tumorigénesis. Es probable que combinaciones distintas de mutaciones en diferentes loci puedan ser responsables de los distintos tipos de TW.⁽³⁹⁾

2) *Aniridia*

El gen de la aniridia es el PAX6, denominado así por ser el homólogo del gen PAX6 del ratón que causa el fenotipo de ojos pequeños. Pertenecen a la familia de genes PAX que intervienen en el desarrollo. El gen PAX6 está localizado a 700 kilobases del gen del tumor de Wilms.^(40,41) Mutaciones en PAX6 producen aniridia aislada,⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ pero también pueden dar lugar a otras alteraciones oculares. Así, Glaser et al.⁽⁴⁶⁾ observaron que, en una familia en la que existían dos mutaciones distintas en PAX6, los pacientes con la mutación en el exón 103 tenían aniridia, los que tenían la mutación en el exón 353 catarata y los que tenían una mutación en un alelo y la otra en el otro presentaban anoftalmía. Incluso la misma mutación en distintos individuos puede causar alteraciones diferentes, como ocurre en los casos publicados por Hanson et al.⁽⁴⁷⁾ en una familia con una mutación en este gen, en la que un miembro tenía hipoplasia de iris y otros tres miembros presentaban alteraciones diversas en la cámara anterior del ojo. El gen PAX6 se expresa también en el cerebro, por ello se ha sugerido que este gen podría además estar relacionado con el retraso mental presente en los pacientes con síndrome de WAGR.⁽²⁾

3) *Anomalías genitourinarias*

El gen responsable de las alteraciones genitourinarias que pueden aparecer en el síndrome de WAGR es probablemente el mismo del TW, el gen WT1. Este gen se expresa tanto en riñón como en gónadas.⁽⁴⁸⁾ Kreidberg et al.⁽⁴⁹⁾ introdujeron una mutación en el gen WT1 de ratones, la mutación producía muerte de los embriones, el examen de los mismos mostraba fallo en el desarrollo renal y gonadal, por tanto, el gen WT1 interviene en el desarrollo urogenital.

Mutaciones en WT1 se han visto en pacientes con TW y anomalías genitourinarias, en enfermos con TW sin anomalías genitourinarias,⁽⁵⁰⁾ y también en pacientes con anomalías genitourinarias sin TW.^(51,52) Además, las mutaciones en WT1 en ocasiones producen síndrome de Denys-Drash,⁽⁵³⁾ un síndrome raro caracterizado por pseudohermafroditismo, TW y anomalías urogenitales severas que conducen a fallo renal. Más del 90% de los síndromes de Denys-Drash tienen mutaciones en el gen WT1.^(25,54)

4) *Retraso mental*

En el síndrome de WAGR se sabe cuales son los genes responsables del TW y de la aniridia, pero no se conoce cual es el gen causante del retraso mental. Se buscan, en esta región, genes que se expresen predominantemente en el cerebro y que podrían ser, por ello, los responsables del retraso mental. Schwartz et al.^(55,56) encontraron un gen, el 239FB localizado entre PAX6 y FSHB, dentro de la región del WAGR en el límite entre 11p13

y 11p14, cerca del gen FSHB, que tiene una expresión predominante y diferencial en el cerebro fetal y que, por tanto, ha sido propuesto como candidato a gen del retraso mental en este síndrome.⁽⁵⁷⁾ Otro gen también propuesto como candidato es el BDNF (brain derived neurotrophic factor locus) que mapea, también, en la región límite entre 11p13 y 11p14.^(58,59)

II Diagnóstico

1) *Técnicas citogenéticas convencionales*: con las tinciones habituales para realizar cariotipo mediante bandeado cromosómico GTG puede o no detectarse la deleción intersticial en 11p13. Se detecta más frecuentemente cuando el síndrome de WAGR se presenta completo,^(2,5) aunque se ha visto también en algunos casos que presentaban alguna anomalía aislada del síndrome.⁽⁶⁰⁾

En nuestro paciente existía además de la deleción en 11p13, deleción de la banda adyacente 11p12, lo que hacía que fuese claramente visible con técnicas citogenéticas convencionales. Es probable que la deleción de esta última banda no se asocie a ninguna repercusión fenotípica, ya que se ha publicado el caso de una familia en la que varios miembros tenían una deleción de 11p12 y ninguno de ellos presentaba anomalías clínicas.⁽⁶¹⁾ Las deleciones en las bandas G oscuras es posible que sean compatibles con fenotipos normales, debido a que estas bandas contienen pocos genes, pues la mayor parte de los genes están situados en las bandas claras. Por ello, en un diagnóstico prenatal, cuando se encuentran estas deleciones, es necesario hacer cariotipo de los padres buscando en ellos la deleción, lo que ayudará a establecer mejor el pronóstico.

En los casos de síndrome de WAGR debidos a reordenamientos cromosómicos, las técnicas citogenéticas convencionales son imprescindibles para el diagnóstico.

2) *FISH (hibridación "in situ" fluorescente)*: esta técnica consiste en utilizar sondas de DNA marcadas con fluorocromos que hibridan en determinados loci de la región 11p13. Si no existe deleción aparecerá una señal fluorescente en esta región, si está delecionada la región cromosómica no detectaremos señal fluorescente. Crolla et al.⁽¹⁷⁾ utilizaron, en pacientes con diferentes manifestaciones del síndrome de WAGR, 4 sondas para 4 loci dentro de esta región cromosómica: PAX6 (aniridia), WT1 (tumor de Wilms), FO2121 y D11S324. Un paciente con aniridia aislada tenía deleción submicroscópica que afectaba a parte del gen PAX6, mientras que otros pacientes con aniridia, junto con otras anomalías del WAGR tenían deleciones que involucraban además del gen PAX6 a otros loci. El gen WT1 estaba delecionado sólo en algunos casos, cuando está delecionado existe un alto riesgo de desarrollar TW, que puede ser detectado mediante técnica de FISH utilizando una sonda para WT1.

3) *Técnicas moleculares*: mediante técnicas de diagnóstico molecular se pueden detectar mutaciones o deleciones en los loci relacionados con el síndrome.

El síndrome de WAGR es habitualmente esporádico, por tanto, es muy improbable la recurrencia en hermanos del individuo afecto, sin embargo, siempre está indicado la realización de

cariotipo a ambos progenitores para descartar portadores de reordenamientos cromosómicos balanceados que están en riesgo de hijos con desbalances cromosómicos.

Agradecimientos

Agradecemos a B. Azqueta, F. Flechoso, J. García-Villarubia, M.J. González-Soriano, M. López-Pastor, I. Padilla y N. Rodríguez-Carpintero su asistencia técnica.

Bibliografía

- 1 Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *New Engl J Med* 1964; **270**:922-927.
- 2 Ivanov I, Shuper A, Shohat M, Snir M, Weitz R. Aniridia: recent achievements in paediatric practice. *J Pediatr* 1995; **154**:795-800.
- 3 Marlin S, Couet D, Lacombe D, Cessans C, Bonneau D. Obesity: a new feature of WAGR (del 11p) syndrome. *Clin Dysmorphol* 1994; **3**:255-257.
- 4 Mathur P, Khamesera HL, Pendse AK, Chittora R, Porewal KK. Wilm's tumour with WAGR complex. *Indian J Cancer* 1996; **33**:136-138.
- 5 Martínez-Mora J, Audi L, Toran N, Isnar R, Casteliu A, Iribinae MP, Egozcue J. Ambiguous genitalia, gonadoblastoma, aniridia and mental retardation with deletion of chromosome 11. *J Urol* 1989; **142**:1298-1300.
- 6 Gracia R, Nieto JA, Nistal M, Iturriaga R, Lledo G, Barrio R, Lama R. Asociación de aniridia con tumor embrionario no renal (gonadoblastoma) en niño con síndrome de Smith-Lemli-Opitz. *An Esp Ped* 1976; **9**:19-24.
- 7 Smith ACM, Sujansky E, Riccardi VM. Aniridia, mental retardation and genital abnormality in two patients with 46,XY,11p-. *Birth Defects* 1977; **13**:257-261.
- 8 Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms' tumor. Clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993; **21**:158-168.
- 9 Ariel I, Abeliovich D, Bar-ziv J, Hochberg A. Renal pathology in WAGR syndrome. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; **16**:1013-1021.
- 10 Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilm's tumor survivors. *Cancer* 1996; **78**:887-891.
- 11 Matsunaga E. Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 1981; **57**:231-246.
- 12 Haber DA, Buckler AJ, Glaser T et al. An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor. *Cell* 1990; **61**:1257-1269.
- 13 Fantes JA, Bickmore WA, Fletcher JM, Ballesta F, Hanson IM, vanHeyningen V. Submicroscopic deletions at the WAGR locus, revealed by nonradiative in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 1992; **51**:1286-1294.
- 14 Huff V, Meadows A, Riccardi VM, Strong LC, Saunders GF. Parental origin of de novo constitutional deletions of chromosome band 11p13. *Am J Hum Genet* 1990; **47**:155-160.
- 15 Puissant H, Azoulay M, Serre JL, Piet L, Junien C. Molecular analysis of a reciprocal translocation t(5;11)(q11;p13) in a WAGR patient. *Hum Genet* 1988; **79**:280-282.
- 16 Petteinati MJ, Weaver RG, Burton BK. Translocation of t(5;11)(q13.1;p13) associated with familial isolated aniridia. *Am J Med Genet* 1989; **34**:230-232.
- 17 Crolla JA, Cawdery JE, Oley CA, Young ID, Gray J, Fantes J, van

- Heyningen V. A FISH approach to defining the extent and possible clinical significance of deletions at the WAGR locus. *J Med Genet* 1997; **34**:207-212.
- 18 Wadey RB, Pal N, Buckle B, Yeomans E, Pritchard J, Cowell JK. Loss of heterozygosity in Wilms's tumour involves two distinct regions of chromosome 11. *Oncogene* 1990; **5**:901-907.
 - 19 Gessler M, Koning A, Bruns GA. The genomic organization and expression of the WT1 gene. *Genomic* 1992; **12**:807-813.
 - 20 Bonetta L, Kuehn SE, Huang A et al. Wilms's tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. *Science* 1990; **250**:994-997.
 - 21 Haber DA, Housman DE. Role of the WT1 gene in Wilms' tumour. *Cancer Surv* 1992; **12**:105-117.
 - 22 Rauscher FJ. The WT1 Wilms tumor gene product: A developmentally regulated transcription factor in the kidney that functions as a tumor suppressor. *FASEBJ* 1993; **7**:896-903.
 - 23 Little MH, Prosser J, Condie A, Smith PJ, Van Heyningen V, Hastie ND. Zinc finger point mutations within the WT1 gene in Wilms tumor patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**:4791-4795.
 - 24 Kaplinsky C, Ghahremani M, Frishberg Y, Rechavi G, Pelletier J. Familial Wilms' tumor associated with a WT1 zinc finger mutation. *Genomic* 1996; **38**:451-453.
 - 25 Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997; **9**:209-225.
 - 26 Park S, Schhalling M, Bernard A et al. The Wilms tumour gene WT1 is expressed in murine mesoderm-derived tissues and mutated in a human mesothelioma. *Nat Genet* 1993; **4**:415-420.
 - 27 Pritchard K, Renshaw J, King L. The Wilms tumour (WT1) gene is mutated in a secondary leukemia in a WAGR patient. *Hum Mol Genet* 1994; **3**:1633-1637.
 - 28 Hoovers JM, Kalikin LM, Johnson LA et al. Multiple genetic loci within 11p15 defined by Beckwith-Wiedemann syndrome rearrangement breakpoint and subchromosomal transferable fragments. *Proc Natl Acad Sci* 1995; **92**:12456-12460.
 - 29 Weksberg R, Shen DR, Fei YL, Song QL, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature Genet* 1993; **5**:143-150.
 - 30 Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP. Human KVLQT1 gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 1997; **15**:181-185.
 - 31 Giannoukakis N, Deal C, Paquette J, Goodyear CG, Polychronatos C. Parental imprinting of the human IGF2 gene. *Nat Genet* 1993; **4**:98-101.
 - 32 Catchpoole D, Lam WW, Valler D, Temple IK, Joyce JA, Reik W, Schofield PN, Maher ER. Epigenetic modification and uniparental inheritance of H19 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1997; **34**:353-359.
 - 33 Hatada I, Inazawa J, Abe T et al. Genomic imprinting of human p57KIP2 and its reduced expression in Wilms tumors. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:783-788.
 - 34 Weng EY, Mortier GR, Graham JM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1995; **34**:317-326.
 - 35 Maw MA, Grundy PE, Millow LJ et al. A third Wilms's tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res* 1992; **52**:3094-3098.
 - 36 Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC. Loss of heterozygosity for chromosome 16q and 1p in Wilms's tumor predicts and adverse outcome. *Cancer Res* 1994; **54**:2331-1333.
 - 37 Grundy P, Coppes MJ, Haber D. Molecular genetics of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; **9**:1201-1215.
 - 38 Besnard-Guerin, Newsham I, Winqvist R, Cavenee WK. A common region of loss of heterozygosity in Wilms's tumor and embryonal rhabdomyosarcoma distal to the D11S988 locus on chromosome 11p15.5. *Hum Genet* 1996; **97**:163-170.
 - 39 Gerald WL. The molecular genetics of Wilms tumor: a paradigm of heterogeneity in tumor development. *Cancer Invest* 1994; **12**:350-359.
 - 40 Glaser T, Walton DS, Mas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nature Genetics* 1992; **2**:232-239.
 - 41 Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H et al. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991; **67**:1059-1074.
 - 42 Hanson IM, Seawright A, Hardman K, Hodgson S, Zaletayed D, Fekete G, Van Heyningen V. PAX6 mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 1993; **2**:915-920.
 - 43 Jordan T, Hanson I, Zaletayed D et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genet* 1992; **1**:328-332.
 - 44 Martha AD, Ferrell RE, Mintz H, Lyons L, Saunders GF. Paired box mutations in familial and sporadic aniridia predicts truncated aniridia proteins. *Am J Hum Genet* 1994; **54**:801-811.
 - 45 Drechsler M, Royer B. A LINE element is present at the site of a 300 kb deletion starting in intron 10 of the PAX6 gene in a case of familial aniridia. *Hum Genet* 1996; **98**:297-303.
 - 46 Glaser T, Jepeal L, Edward JG, Young SR, Favor J, Mass RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genetics* 1994; **7**:463-471.
 - 47 Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peter's anomaly. *Nature Genet* 1994; **6**:168-173.
 - 48 van Heyningen V, Bickmore WA, Seawright A et al. Role for the tumor gene in genital development?. *Proc Natl Acad Sci* 1990; **87**:5383-5386.
 - 49 Kreidber JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; **74**:679-691.
 - 50 Schumacher V, Schneider S, Figge A et al. Correlation of germ-line mutations and two-hit inactivation of the WT1 gene with Wilms tumors of stromal-predominant histology. *Proc Natl Acad Sci* 1997; **94**:3972-3977.
 - 51 Bruening W, Bardeesy N, Silverman BL et al. Germline intronic and exoninc mutations in the Wilms' tumour gene (WT1) affecting urogenital development. *Nature Genet* 1992; **1**:144-148.
 - 52 Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature* 1991; **353**:431-434.
 - 53 Little M, Holmes G, Bickmore W, van Heyningen V, Hastie N, Wainwright B. DNA binding capacity of the WT1 protein abolished by Denys-Drash syndrome WT1 point mutation. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:351-358.
 - 54 Little MH, Williamson KA, Mannens M, Kelsey A, Gosden C, Hastie ND, van Heyningen V. Evidence that WT1 mutations in Denys-Drash syndrome patients may act in a dominant-negative fashion. *Hum Molec Genet* 1993; **2**:259-264.
 - 55 Schwartz F, Neve R, Eisenman R, Gessler M, Bruns GAP. A WAGR region gene between PAX6 and FSHB expressed in fetal brain. *Hum Genet* 1994; **94**:658-664.

- 56 Schwartz F, Eisenman R, Knoll J, Gessler M, Bruns G. cDNA sequence, genomic organization, and evolutionary conservation of a novel gene from the WAGR region. *Genomic* 1995; **29**:526-532.
- 57 Gessler M, Thomas GH, Coullin P et al. A deletion map of the WAGR region on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1989; **44**:486-495.
- 58 Hanson IM, Seawright A, van heyningen V. The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. *Genomic* 1992; **13**:1331-1333.
- 59 Fantes JA, Oghene K, Boyle S et al. A high-resolution integrated physical, cytogenetic, and genetic map of human chromosome 11: distal p13 to proximal p15.1. *Genomic* 1995; **25**:447-461.
- 60 Drechsler M, Meijers EJ, Schneider S et al. Molecular analysis of aniridia patients for deletions involving the Wilms' tumor. *Hum Genet* 1994; **94**:331-338.
- 61 Berber JC, Mahl H, Porch J, Crawford MD. Interstitial deletions without phenotypic effect: prenatal diagnosis of a new family and brief review. *Prenat Diagn* 1991; **11**:411-416.