

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome WAGR: revisión clínica de 54 casos

Bernard V. Fischbach, MD, Nelly L. Trout, RN, BSN, Julia Lewis, MD, Catherine A. Luis y Mohammed Sika, PhD

El síndrome WAGR es una rara alteración genética caracterizada por una delección *de novo* de 11p13, y se asocia clínicamente con el tumor de Wilms, la aniridia, las anomalías genitourinarias y el retraso intelectual (W-A-G-R). Aunque los defectos genotípicos del síndrome WAGR están bien establecidos, nunca se ha publicado la gran variedad de manifestaciones fenotípicas del síndrome. Presentamos 54 casos de síndrome WAGR para mostrar tanto los signos clásicos como las manifestaciones no clásicas encontradas en una gran población de personas con esta alteración. El conocimiento del síndrome WAGR y sus hallazgos clínicos puede ofrecer una luz importante respecto a las funciones de la región genética implicada. También presentamos recomendaciones para el diagnóstico, la evaluación y la supervisión de los pacientes con síndrome WAGR.

Miller et al¹ observaron por primera vez la asociación clínica de tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso intelectual (W-A-G-R). Como describieron Riccardi et al² y Franke et al³, los pacientes tienen, invariablemente, una delección *de novo* en la banda distal de 11p13. El síndrome WAGR es un síndrome de delección de gen contiguo. La delección de varios genes vecinos, el gen del desarrollo ocular *PAX6* y el gen supresor tumoral *WT1* provoca tanto aniridia como mayor riesgo de tumor de Wilms (fig. 1). Las anomalías del gen *WT1* también se consideran responsables de las anomalías genitales y las neuropatías observadas a menudo en esta alteración. Según la investigación reciente, las deficiencias del gen *PAX6* no sólo provocan anomalías del ojo, sino posiblemente también del cerebro y del páncreas⁴⁻⁷.

Los niños con síndrome WAGR suelen presentarse en el período neonatal con aniridia esporádica. La combinación de aniridia esporádica y anomalías genitales puede guiar al clínico hacia la posibilidad de síndrome WAGR, aunque las anomalías genitourinarias no tienen una presencia invariable, especialmente en las niñas. Por esta razón se recomienda la meticulosa búsqueda del síndrome WAGR en todos los niños con aniridia esporádica. En los niños de mayor edad se puede establecer el diagnóstico clínico del síndrome en presencia de

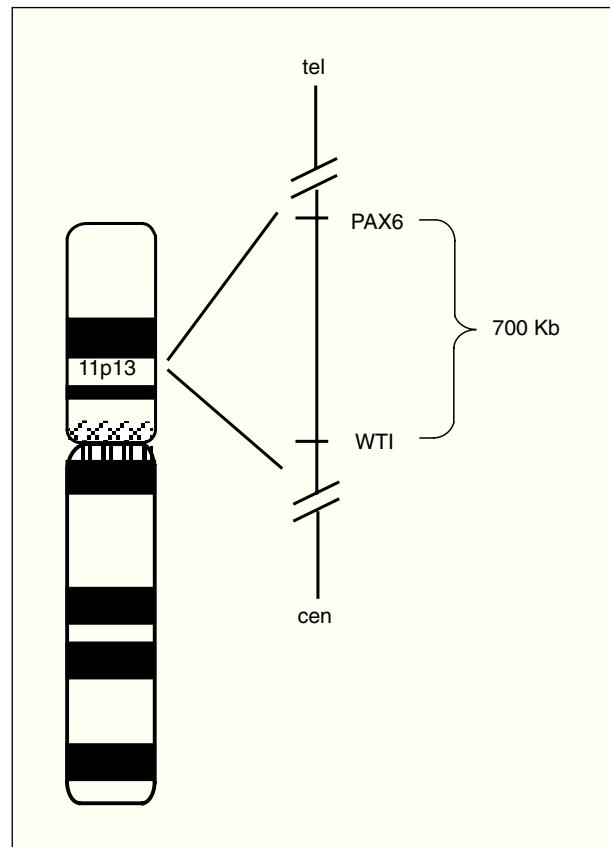


Fig. 1.

aniridia y uno de los demás aspectos (anomalías genitales, tumor de Wilms o retraso intelectual). Cuando se sospecha el síndrome WAGR se recomienda la combinación de estudio cromosómico linfocitario de gran resolución y estudio citogenético molecular de hibridación fluorescente in situ (FISH) para demostrar la supresión (deleción) característica y confirmar el diagnóstico^{8,9}.

Además de los aspectos clásicos por los que el síndrome recibe su nombre, la alteración puede presentar una serie de complicaciones graves, menos conocidas. Este estudio de 54 casos de síndrome WAGR subraya estas posibles complicaciones y demuestra la presencia de algunas que no habían sido publicadas hasta ahora en

Department of Medicine. Division of Nephrology. Vanderbilt Medical Center. Nashville. Tennessee. EE.UU.

TABLA 1. Hallazgos clásicos del síndrome WAGR entre los participantes en el estudio

	Varones	Mujeres	Total
Tumor de Wilms	19/31	12/23	51/54
Aniridia	31/31	22/23	53/54
Anomalías genitourinarias	28/31	8/23	41/54
Retraso intelectual	24/31	15/23	39/54

combinación con este síndrome. El diagnóstico temprano de síndrome WAGR permite reconocer rápidamente estas complicaciones. La oportuna y adecuada intervención médica puede mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectadas.

MÉTODOS

El comité de ética aprobó el protocolo de estudio. La base de datos de pacientes diagnosticados de síndrome WAGR se obtuvo de una organización de apoyo a la familia sin ánimo de lucro, la International WAGR Syndrome Association. Con el consentimiento informado de los padres o los tutores, se obtuvo la información clínica de los médicos de los pacientes, las historias clínicas hospitalarias y una revisión de las características, cumplimentada por los padres. Luego se recopilaron y analizaron los datos.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 54 personas, 31 varones y 23 mujeres. Su edad osciló entre 7 meses y 42 años, con una mediana de edad de 9,2 años. No se dispuso de datos demográficos sobre la raza y la región geográfica en la mayoría de las personas. El diagnóstico de síndrome WAGR se basó en los resultados del estudio genético y los criterios clínicos clásicos, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso intelectual. Sólo 5 pacientes carecían de al menos 2 de estos signos clínicos clásicos. En 4 de ellos, la combinación de aniridia y supresión cromosómica 11p13 estableció el diagnóstico. En el otro, en ausencia de aniridia, la combinación de tumor de Wilms con la supresión estableció el diagnóstico. La supresión 11p13 se encontró en todas las personas con información genética disponible (51 de 54). Las 3 personas sin resultados del estudio genético mostraron al menos 3 de los criterios clínicos habituales de WAGR.

Veinticuatro pacientes presentaron los 4 hallazgos clínicos clásicos, 14 tenían 3 de los hallazgos clínicos clásicos, y 11 sólo 2 de los 4 aspectos clínicos clásicos del síndrome WAGR. En la tabla 1 se resumen los hallazgos clínicos clásicos en nuestra población de estudio.

Se diagnosticó tumor de Wilms en 31 personas (57%). Los estadios del tumor de Wilms en el momento

TABLA 2. Hallazgos no clásicos en el síndrome WAGR en los participantes del estudio (n = 54). Entre paréntesis se indica el número de afectados

Genéticos			
Translocación	(4)		
Supresión en mosaico	(1)		
Oculares			
Cataratas	(36)		
Glaucoma	(24)		
Nistagmo	(22)		
Hipoplásia del nervio óptico	(8)		
Hipoplásia macular/de la fóvea	(7)		
Desprendimiento de retina	(5)		
Estrabismo	(4)		
Ptosis	(2)		
<i>Pannus</i> corneal	(2)		
Genitourinarios			
Criptorquidia	(19)		
Genitales ambiguos (4)			
Hipospadias	(4)		
Hernia inguinal	(3)		
Cintillas ováricas	(2)		
Gonadoblastoma	(2:1 varón/1 mujer)		
Útero bicomé	(1)		
Útero hipoplásico	(1)		
Duplicación ureteral	(1)		
Neuroológicas			
Hipertonia/hipotonía	(7)		
Epilepsia	(4)		
Parálisis cerebral	(2)		
Ventriculomegalia	(2)		
Agenesia del cuerpo calloso	(2)		
Alteración central del proceso auditivo	(2)		
Síndrome de Potocki Shaffer	(1)		
Heterotopia periventricular	(1)		
Microcefalia	(1)		
Hipoplásia cerebelosa	(1)		
Renales			
Proteinuria	(14)		
Glomerulosclerosis segmentaria focal	(6)		
Residuos nefrogénicos/nefroblastomatosis	(2)		
Quistes renales	(1)		
Agenesia renal unilateral	(1)		
Riñón hipoplásico	(1)		
Cardiopulmonares			
Asma	(8)		
Neumonía recurrente	(6)		
Foramen oval permeable	(2)		
Hipertensión pulmonar	(2)		
Hipoplasia valvular	(2)		
Comunicación interventricular	(2)		
Persistencia del conducto arterial	(1)		
Tetralogía de Fallot	(1)		
Comunicación interauricular	(1)		
Otorrinolaringológicos			
Amigdalectomía/adenoidectomía	(22)		
Colocación de tubos de timpanostomía	(19)		
Sinusitis recurrente	(15)		
Apnea obstructiva del sueño	(11)		
Otitis media recurrente	(10)		
Maloclusión dental intensa	(9)		
Alteración auditiva	(2)		
Micrognatia	(2)		
Paladar estrecho	(2)		
Fisura palatina	(1)		
Del comportamiento			
Alteración por déficit de atención con hiperactividad	(12)		
Autismo, alteración del espectro del autismo	(10)		
Alteración obsesivo-compulsiva	(5)		
Alteración de ansiedad	(4)		
Depresión	(3)		
Alteración inespecífica del desarrollo	(3)		
Alteración de deficiencia de la atención	(1)		
Alteración de la integración sensorial	(1)		
Osteomusculares			
Hipertonia aquilea	(9)		
Escoliosis/cifosis	(8)		
Aducción del metatarso	(3)		
Hemihipertrofia	(3)		
Pie zambo	(2)		
Exostosis hereditaria múltiple	(2)		
Sindactilia/clinodactilia	(2)		
Tremor intencional	(1)		
Metabólicos			
Obesidad	(10)		
Hiperlipemia	(3)		
Diabetes	(2)		
Insuficiencia suprarrenal	(1)		
Gastrointestinales			
Pancreatitis crónica	(3)		
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	(1)		
Estenosis pilórica	(1)		

del diagnóstico oscilaron entre el I (confinado al riñón) y el IV (enfermedad metastásica). El tratamiento recibido por cada paciente dependió del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Veintisiete pacientes se sometieron a nefrectomía. Treinta y una personas recibieron quimioterapia, que consistió habitualmente en actinomicina D y vincristina.

Se encontró aniridia en 53 de los 54 pacientes. El síndrome WAGR sin aniridia, aun siendo raro, tiene precedentes; al menos un informe describe a un paciente con WAGR sin aniridia¹⁰. Fueron habituales otras manifestaciones oculares, como cataratas, glaucoma y nistagmo (tabla 2).

La anomalía más habitual de las vías genitourinarias fue la criptorquidia, presente en el 60% de los pacientes varones. Las anomalías genitales internas, como las cintillas ováricas y el útero bicorne, se encontraron en el 17% de las mujeres participantes en el estudio. Se observaron genitales ambiguos en 2 varones y 2 mujeres.

El retraso intelectual, definido como un CI < 74, fue la manifestación neurológica más habitual del síndrome WAGR, y se encontró en el 70% de los pacientes. En la tabla 2 se resumen las demás manifestaciones neurológicas observadas en los pacientes WAGR.

Se ha publicado que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes con síndrome WAGR y antecedente de tumor de Wilms¹¹. Nueve varones (29%) y 5 mujeres (20%) presentaron cierto grado de insuficiencia renal, definida en este estudio como una disminución del filtrado glomerular < 80 ml/min. Cuatro varones de la población de estudio habían recibido trasplante renal por nefropatía terminal. La etiología de la insuficiencia renal de estos pacientes incluyó tanto la nefrectomía (por tumor de Wilms) como la glomerulonefritis, específicamente la glomerulosclerosis segmentaria focal (GSSF). Catorce pacientes presentaron proteinuria, que osciló entre mínima y síndrome nefrótico evidente.

DISCUSIÓN

Desde la primera identificación de la mutación genética asociada con el síndrome WAGR numerosos investigadores han trazado exhaustivamente el mapa de esta región, de vital importancia en el desarrollo de numerosos sistemas orgánicos. El gen del tumor de Wilms (WT1) es crucial en el desarrollo del riñón fetal, y constituye el principal punto de afección del síndrome WAGR. El WT1 fue identificado por primera vez como gen de supresión tumoral en el desarrollo del tumor de Wilms¹².

El tumor de Wilms es un tumor embrionario que afecta normalmente a 1 de cada 10.000 niños, por lo general antes de los 5 años de edad. En los pacientes con síndrome WAGR, el riesgo estimado alcanza el 45%¹³. En este estudio se diagnosticó un tumor de Wilms al 57% de los pacientes (31 de 54). Desconocemos la razón de esta discrepancia. Es posible la presencia de un sesgo de selección (los padres de los niños diagnosticados de cáncer tienen más probabilidades de unirse a un grupo de apoyo). El relativamente pequeño tamaño de la muestra de los estudios anteriores también podría explicar la mayor tasa de tumor de Wilms observado en este grupo. Breslow et al¹⁴ informaron de que los niños con aniridia u otros factores de riesgo conocidos solían diagnosticarse a una edad inferior a la media (mediana de 17-27

frente a 38 meses). La población de estudio también mostró este hallazgo, ya que la mediana de edad al diagnóstico fue de 19-23 meses. Aunque el tumor de Wilms se considera raro pasados los 5 años de edad, 4 pacientes de la población de estudio tenían más de 5 años de edad en el momento del diagnóstico de tumor de Wilms, y 1 tenía 25 años de edad. Breslow et al presentaron 2 casos de pacientes cuyas "recidivas notificadas fueron, en realidad, nueva enfermedad en el riñón contralateral". Estos pacientes desarrollaron una nueva enfermedad 2,4 y 12,1 años después del diagnóstico inicial de tumor de Wilms¹⁵. Estos informes plantean la posibilidad de aparición tardía del tumor de Wilms en algunos pacientes con síndrome WAGR y subrayan la importancia del estudio sistemático ecográfico renal y las exploraciones físicas habituales en esta población de pacientes. Se recomienda realizar una ecografía renal cada 3 meses desde el nacimiento hasta los 6 años de edad. Después se debe realizar una meticulosa exploración física en busca de masas abdominales cada 6 meses hasta los 8 años de edad y luego cada 6-12 meses¹⁶. Los clínicos deben mantenerse alerta sobre la posibilidad de que aparezca un tumor de Wilms en los pacientes con síndrome WAGR de cualquier edad.

No se ha determinado el mecanismo exacto por el que la supresión 11p13 desemboca en las anomalías genitourinarias observadas en el síndrome WAGR. En el ratón se ha demostrado que la disruptión de WT1 detiene el desarrollo gonadal. Además, Nachtigal et al¹⁷ han sugerido que el WT1 y un factor esteroidogénico (SF-1) actúan conjuntamente para promover la expresión de la sustancia inhibidora mulleriana (SIM), que provoca la regresión de los conductos de Muller, un paso crucial en la determinación del sexo. En este estudio, el 19% de los varones presentó anomalías de los genitales externos, y el 60% tuvo criptorquidia. Dos mujeres mostraron anomalías de los genitales externos, y 2 presentaron cintillas ováricas. Las 2 mujeres con cintillas ováricas tuvieron genotipo XX, y una de ellas padeció gonadoblastoma. Las variables relacionadas con las anomalías genitourinarias de nuestra población de estudio demuestran la diversa función de esta región genética, así como el crucial papel de WT1 en la diferenciación tanto gonadal como sexual.

La aniridia es una grave alteración ocular caracterizada por la ausencia parcial o completa del iris. Se presenta en casos esporádicos o en casos familiares con herencia autonómica dominante. Cerca de la tercera parte de los pacientes con aniridia esporádica presentará un síndrome WAGR¹⁸. Ambos tipos de aniridia están originados por mutaciones del gen PAX6. PAX6 reside en 11p13 y, además de modificar el desarrollo ocular, interviene en el desarrollo del sistema nervioso central^{5,19}. En la población de estudio hubo una gran variedad de anomalías neurológicas, del comportamiento y psiquiátricas (tabla 2). El gen PAX6 también desempeña un papel en el desarrollo de las células de los islotes pancreáticos, y las mutaciones de este gen desembocan en defectos del páncreas endocrino⁶. Dos pacientes del grupo de estudio presentaron diabetes mellitus tipo 2, aunque fue diagnosticada, en ambos casos, tras el trasplante renal. Tres pacientes mostraron pancreatitis crónica. Con anterioridad se ha observado la presencia de obesidad junto al síndrome WAGR, aunque no se ha descrito

específicamente como rasgo del síndrome. En el presente estudio, 10 de los 54 pacientes (18%) eran obesos, lo que indica que la obesidad es, desde luego, un aspecto común de la alteración. La frecuencia y la diversidad de las manifestaciones oculares, neuroconductuales y metabólicas entre los participantes en el estudio demuestran la gran penetración y la variable expresividad de la región *PAX6* en 11p13^{19,20}.

En el año 2000 se observó por primera vez la gran incidencia de insuficiencia renal en los pacientes con síndrome WAGR, con una incidencia acumulativa de insuficiencia renal a los 20 años del 38,3%¹¹. En 2003, este riesgo se elevaba al 53%¹⁵. En la población de estudio, el 60% de los pacientes de más de 12 años de edad mostraba evidencias de insuficiencia renal. La GSSF fue la enfermedad glomerular más frecuente, y 2 pacientes presentaron insuficiencia renal sin antecedente de tumor de Wilms. En otras 2 raras alteraciones genéticas, el síndrome de Denys-Drash (DDS) y el síndrome de Frasier²¹, también se encuentra una mutación, en vez de una supresión, del gen *WT1* asociada con insuficiencia renal. El síndrome de Denys-Drash se caracteriza por la presencia de esclerosis mesangial difusa con insuficiencia renal a edad temprana, seudohermafroditismo XY y gran incidencia de tumor de Wilms. Los pacientes con síndrome de Frasier presentan normalmente GSSF, seudohermafroditismo XY y gran incidencia de gonadoblastoma. Otros investigadores han propuesto una correlación genotipo-fenotipo de estos 3 síndromes, según la cual las mutaciones de *WT1* en el DDS y el síndrome de Frasier producen un fenotipo más grave que la supresión *WT1* del síndrome WAGR^{11,22}. Este grupo de estudio demuestra que el fenotipo característico del síndrome WAGR incluye anomalías genitourinarias tanto en los varones como en las mujeres, así como un alto riesgo de insuficiencia renal de aparición tardía como consecuencia de la GSSF. Los hallazgos clínicos de este estudio apoyan la hipótesis de que estos síndromes representan una gradación del fenotipo asociado con mutaciones de *WT1*.

Cambios en la evaluación clínica y el seguimiento

A los niños que presentan aniridia esporádica la detección del síndrome WAGR se establece normalmente con una determinación genética consistente en el estudio cromosómico linfocitario de gran resolución. Sin embargo, pueden producirse supresiones muy pequeñas, indetectables incluso con técnicas de gran resolución. La adición de hibridación fluorescencia in situ (FISH) aumenta la probabilidad de detectar supresiones muy pequeñas, y debe incluirse en la evaluación de los niños con aniridia esporádica.

Una vez confirmado el diagnóstico de síndrome WAGR, se suele iniciar la detección sistemática ecográfica del tumor de Wilms, que se mantiene hasta los 6 años de edad. Como éste y otros estudios han demostrado raras recurrencias del tumor de Wilms años después del diagnóstico inicial, sería razonable la supervisión de por vida del tumor de Wilms. No hay pautas oficiales para ello, pero puede ser oportuna la palpación abdominal frecuente en los niños y la evaluación ecográfica periódica en todos los pacientes, junto a la rápida evaluación de síntomas, como la hipertensión y la hematuria.

TABLA 3. Recomendaciones para la revisión sanitaria de los niños con síndrome WAGR

Evaluaciones/exploraciones: desde la lactancia hasta la adolescencia
- Buscar el síndrome WAGR en el niño con aniridia esporádica mediante una combinación de estudio cromosómico de gran resolución y estudio citogenético molecular de hibridación fluorescencia in situ (FISH)
- Buscar masas abdominales. Mantener la ecografía renal en busca de tumor de Wilms a intervalos de 3 meses desde el nacimiento hasta, al menos, los 6 años de edad, y la exploración física cada 6 meses hasta los 8 años de edad. La búsqueda de tumor de Wilms, consistente en la palpación abdominal y la evaluación de la hematuria y la hipertensión, debe continuar indefinidamente
- Buscar hipotonía, hipertoniá, alteraciones del movimiento, escoliosis
- Evaluar la frecuencia/duración de la otitis media/infecciones de las vías respiratorias. Modificar el plan terapéutico según sea necesario
- Buscar la nefropatía en cada visita a la consulta, a partir de la primera infancia. La proteinuria, la hipertensión, o ambas, pueden aparecer mucho antes que los cambios de la creatinina sérica y la urea, y debe propiciar la rápida remisión al servicio de nefrología
- En las mujeres, buscar cintillas ováricas mediante ecografía o resonancia magnética
- Buscar síntomas de apnea obstructiva del sueño
- Evaluar el estado nutricional, prestando especial atención al control de peso
- Iniciar a los 2 años de edad la búsqueda de síntomas de alteraciones del comportamiento o psiquiátricas
- Si el paciente ha recibido tratamiento del tumor de Wilms, solicitar los oportunos estudios de laboratorio/imagen (tabla 4)
Guía de anticipación
- Establecer un domicilio médico. Subrayar el papel de la familia como básico en la continuidad de la asistencia médica del niño
- Enseñar a los cuidadores la importancia del estudio sistemático ecográfico regular, y a realizar la palpación abdominal entre las visitas a la consulta
- Facilitar el ingreso en los servicios de intervención temprana
- Explicar la educación especial, revisar la asignación a la escuela y el aula
- Revisar la disponibilidad de recursos locales, estatales y nacionales para los niños con discapacidades
- Explicar los temas de la transición a la edad adulta, incluida la formación vocacional y las opciones de vida independiente

Aunque la insuficiencia renal ahora asociada con el síndrome WAGR se ha observado principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, es posible que los niños con dicha alteración presenten indicaciones tempranas de insuficiencia renal, como proteinuria o leve hipertensión. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en los primeros momentos del proceso de la enfermedad ha retrasado la progresión de la GSSF en muchos pacientes²³. Es necesario un estudio más detenido para determinar si se puede alcanzar un beneficio similar en los niños con síndrome WAGR y en situación previa a la neuropatía terminal. Desde la primera infancia podemos realizar la medición de la presión arterial y el estudio sistemático de la proteinuria con tiras reactivas en las visitas rutinarias a la consulta. También se debe considerar la evaluación periódica de la creatinina sérica y la urea sanguínea.

Finalmente, debemos evaluar las demás manifestaciones del síndrome WAGR en los pacientes (tabla 2). En las tablas 3 y 4 se presentan las pautas para la revisión de salud de los niños con síndrome WAGR, junto con algunas sugerencias para facilitar la asistencia médica, la educación y la integración en la familia y en la comunidad.

CONCLUSIÓN

Aunque el síndrome WAGR es una alteración rara, el conocimiento de su presentación clásica y de las manifes-

TABLA 4. Seguimiento anual recomendado para los supervivientes al tumor de Wilms: The National Wilms Tumor Study Group

- Pruebas de laboratorio: hemograma completo, pruebas de función hepática (AST, ALT, AP, bilirrubina), pruebas de función renal (urea, creatinina plasmática, filtrado glomerular), análisis de orina, recogida de orina durante 24 h
- Presión arterial
- Si el niño recibió ifosfamida o cisplatino: pH en sangre y orina, electrolitos plasmáticos y urinarios (K, P, bicarbonato y ácido úrico)
- Si el niño recibió doxorrubicina: ecocardiografía y gammagrafía MUGA. Remisión al servicio de cardiología si es necesario

taciones no clásicas es útil tanto para el médico especialista como para el profesional de asistencia primaria. Este estudio amplía el fenotipo no clásico de las personas con síndrome WAGR, y subraya la importancia del diagnóstico temprano, tanto del síndrome como de sus posibles complicaciones. Las malformaciones y las anomalías funcionales encontradas en este estudio también muestran una buena correlación con los informes de otros investigadores de la expresión fenotípica de las anomalías de los genes WT1 y PAX6, y demuestran la posibilidad de nuevas investigaciones en esta región genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller RW, Fraumeni JF Jr, Manning MD. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med.* 1964;270:922-7.
2. Riccardi VM, Sunansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics.* 1978;61:604-10.
3. Francke U, Holmes LB, Atkins L, Riccardi VM. Aniridia-Wilms' tumor associations: evidence for specific deletion of 11p13. *Cytogenet Cell Genet.* 1979;24:185-92.
4. Glaser T, Jeppeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet.* 1994;7:463-71.
5. Talamillo A, Quinn JC, Collinson JM, et al. PAX6 regulates regional development and neuronal migration in the cerebral cortex. *Dev Biol.* 2003;255:151-63.
6. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al. PAX 6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes.* 2002;51:224-30.
7. Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003;53:658-63.
8. Clericuzio CL. WAGR syndrome. En: Cassidy SB, Allison JE, editors. *Management of genetic syndromes.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2004. p. 645-53.
9. Croll JA, Cawdery JE, Oley CA, et al. A FISH approach to defining the extent and possible clinical. *J Med Genet.* 1997;34:207-12.
10. Turleau C, De Grouchy J, Nihoul-Fekete C, Dufier JL, Chavin-Colin F, Junien C. 11p13/nephroblastoma without aniridia. *Hum Genet.* 1984;67:455-6.
11. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res.* 2000;60:4030-2.
12. Rose EA, Glaser T, Jones C, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell.* 1990;60:495-508.
13. Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms' tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet.* 2002;108:285-9.
14. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:172-81.
15. Breslow NE, Norris R, Norkool P, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms' tumor-aniridia syndrome: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;24:4579-85.
16. Clericuzio CL. Clinical phenotypes in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1994;4:390.
17. Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enyeart-VanHouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA. Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell.* 1998;93:445-54.
18. Ivanov I, Shuper A, Shohad M, Snir M, Weitz R. Aniridia, PAX6 gene, WAGR syndrome and the risk of neoplastic proliferation. *Cancer Detect Prev.* 1996;20.
19. Chao L, Huff V, Strong LC, Saunders GF. Mutation in the PAX6 gene in twenty patients with aniridia. *Hum Mutat.* 2000;15:332-9.
20. Amor DJ. Morbid obesity and hyperphagia in the WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002;11:73-4.
21. McTaggart SJ, Algar E, Chow CW, Powell HR, Jones CL. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:335-9.
22. Huff V. Genotype/phenotype correlations in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1996;5:408-14.
23. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;2:229-33.
24. Clericuzio CL. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems approach. *Semin Med Genet.* 1999;89:81-90.