

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome WAGR

Argumentaire

**Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie
OPHTARA**

05/07/2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence OPHTARA.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome WAGR.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence OPHTARA

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
PRÉAMBULE.....	5
METHODE DE TRAVAIL	6
Rédaction du PNDS	6
ARGUMENTAIRE	7
Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS	7
Stratégie de recherche documentaire et critères de sélection des articles	7
Revue systématique de la littérature et recommandations d'experts.....	9
ANNEXE : LISTE DES PARTICIPANTS	20
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22

Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (en anglais : CGH-array)
CGH-array	Comparative Genomic Hybridation sur micro réseau d'ADN (en français : ACPA)
ADN	Acide Desoxyribo Nucléique
ALD	Affection de Longue Durée
ALX4	ALX homeobox 4 (gène)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Acuité Visuelle
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor (gène)
BWT	Bilateral Wilms Tumor
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ELP4	Elongator acetyltransferase complex subunit 4
EXT2	EXoTosin glycosyltransferase-2 (exostoses) (gène)
FISH	Fluorescence In Situ Hybridation
FO	Fond d'Oeil
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	Hyper Tension Artérielle
IL	Insuffisance Limbique cornéenne
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
ITPR1	Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor type 1
LAF	Lampe À Fente
LMO2	LiM-Only 2 (gène)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRC	Maladie Rénale Chronique
NO	Nerf Optique
OCT	Optical Coherence Tomography
PAX6	PAired boX 6
PIO	Pression Intra Oculaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRRG4	PRoline Rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
SRY	Sex-determining Region on Y
TRIM44	TRIpertite Motif-containing protein 44
WAGR	Wilms tumor Aniridia Genitourinary anomalies mental Retardation (syndrome)
WAGRO	Wilms tumor Aniridia Genitourinary anomalies mental Retardation Obesity (syndrome)
WT1	Wilms Tumor 1 (gène) néphroblastome

Préambule

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (Guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète, cependant, la structure essentielle de prise en charge d'un patient souffrant du syndrome WAGR. Le dépistage est fait par les ophtalmologistes, les néphrologues, les pédiatres, les généticiens ou les spécialistes confrontés à un symptôme / une complication de l'aniridie congénitale. La prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de compétence ou en lien avec ces derniers. Ce PNDS ne détaille pas la prise en charge globale des syndromes associés à l'aniridie congénitale (Syndromes de WAGRO et de Gillespie).

La présente annexe comporte l'essentiel de la synthèse des données bibliographiques analysées. Le PNDS actuel sera disponible sur le site de la Filière SENSGENE (www.sensgene.com), le site internet du Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie - OPHTARA (www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ophtara/), le site des associations de patients GÉNIRIS (www.geniris.fr).

Méthode de travail

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le Centre de Référence OPHTARA en concertation avec GÊNIRIS. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel (Annexe : liste des participants). Le groupe de rédacteurs est consulté par e-mail et en téléconférences réalisées le 09/02/2020 et le 16/03/2021. Le groupe de relecture est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par e-mail le 10/04/2021, le 11/06/2021 et le 10/07/2021. Il donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

Argumentaire

Stratégie bibliographique à l'élaboration du PNDS

Stratégie bibliographique pour l'élaboration du PNDS WAGR. La recherche a été effectuée entre 1964 et 2021 principalement sur la base de données PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) compte tenu du fait de l'individualisation du syndrome à cette date. Ont été sélectionnés :

- les recommandations de bonnes pratiques
- les articles en français et en anglais (publiés dans des revues internationales avec comité de lecture)
- les revues méthodologiques et les revues générales de la littérature
- les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles). En complément, chaque expert en fonction de ses propres connaissances, a proposé les références qui lui semblaient les plus pertinentes à la réalisation de ce PNDS sur le syndrome WAGR. Ces articles sont intégrés dans la liste finale des références bibliographiques.

Stratégie de recherche documentaire et critères de sélection des articles

Base de données bibliographiques automatisées : PubMed, Clinical Trials, Orphanet. La recherche documentaire via PubMed, a utilisé successivement les mots-clés « WAGR », « Wilms tumor », « aniridia » et les mots clefs associés (ci-dessous) en indiquant le nombre total d'articles sur les 15 dernières années (2006-2021) :

Thème / mots clés	nombre total de références obtenus	nombre total d'articles sur les 15 dernières années analysés (2006-2021)
WAGR and syndrome	Nb=235 (1984-2021)	Nb=113
WAGR and chromosome	Nb=175 (1980-2021)	Nb=58
WAGR and case report	Nb=91 (1984-2021)	Nb=48
WAGR and complications	Nb=55 (1980-2021)	Nb=32
WAGR and aniridia	Nb=217 (1980-2021)	Nb=99
WAGR and nephroblastoma	Nb=230 (1980-2021)	Nb=100
WAGR and genital anomalies	Nb=27 (1990-2021)	Nb=13
WAGR and intellectual deficit	Nb=3 (1993-2021)	Nb=3
WAGR and cohort	Nb=16 (1996-2021)	Nb=9
WAGR Wilms tumor and aniridia	Nb=207 (1980-2021)	Nb=91
Wilms tumor and aniridia	Nb=423 (1964-2021)	Nb=114
Wilms tumor and genital anomalies	Nb=160 (1964-2021)	Nb=48

Une trentaine d'articles ont été retenus. Ils figurent dans la liste des « **Références bibliographiques** ». La méthodologie de la recherche documentaire et le tableau résumant l'analyse des articles retenus sont présentés ci-dessous :

Niveau de preuve :

Niveau 1 :

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Niveau 2 :

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Études comparatives non randomisées bien menées
 - Études de cohortes

Niveau 3 :

- Études cas-témoins

Niveau 4 :

- Études comparatives comportant des biais importants
 - Études rétrospectives
 - Séries de cas
- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Revue systématique de la littérature et recommandations d'experts

Tableau récapitulatif par thématique :

Source	Méthodologie	Résultats et commentaires
Revue de la littérature	Gradation du niveau de preuve : (objectif ; recherche renseignée ; critères sélection études ; traitement utilisé ; critères d'évaluation)	Qualité de l'article ; population et techniques étudiées
Thématique ophtalmologique	Objectif	Résultats et Signification
Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. Surv Ophthalmol. 1984 May-Jun;28(6):621-42. doi: 10.1016/0039-6257(84)90184-x. PMID: 6330922.	Article princeps de revue sur l'aniridie congénitale avec analyse anatomique et histologique. Niveau de preuve : 4	L'aniridie se présente comme une maladie phénotypiquement hétérogène autosomique dominante ou dans le cadre syndromes. Devant une aniridie congénitale chez un enfant, le médecin doit être alerté sur le risque accru de développement de tumeur de Wilms.
Vasilyeva TA, Marakhonov AV, Voskresenskaya AA, Kadyshchev VV, Käsmann-Kellner B, Sukhanova NV, Katargina LA, Kutsev SI, Zinchenko RA. Analysis of genotype-phenotype correlations in PAX6-associated aniridia. J Med Genet. 2021 Apr;58(4):270-274. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106172. Epub 2020 May 28. PMID: 32467297.	Analyse de cohorte de la corrélation génotype-phénotype dans l'aniridie/ PAX6. Niveau de preuve : 4	Etude sur une cohorte de 155 patients de 125 familles non apparentées avec mutations ponctuelles PAX6 identifiées (sur 118 patients) ou de grandes délétions chromosomiques 11p13 (37 patients) a été analysée. Six types d'anomalies génétiques ont été individualisé ainsi que 6 types d'anomalies oculaires ont été analysé. Les patients présentant des délétions de la région régulatrice en 3'- cis présentaient un phénotype d'aniridie plus léger. Les mutations faux-sens et les mutations perturbant l'épissage sont associées à un phénotype d'aniridie plus sévère. Tous les patients examinés avec une aniridie doivent bénéficier d'une recherche de mutations PAX6. La sévérité de la kératopathie, de la cataracte et du glaucome est significativement liée à l'âge. Les corrélations génotype-phénotype sont statistiquement significatives dans l'aniridie congénitale et la gravité de l'aniridie est reliée à l'âge.

Thématique génétique	Objectif	Résultats et Signification
Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Sukhanova NV, Kadyshev VV, Kutsev SI, Zinchenko RA. LMO2 gene deletions significantly worsen the prognosis of Wilms' tumor development in patients with WAGR syndrome. Hum Mol Genet. 2019 Oct 1;28(19):3323-3326. doi: 10.1093/hmg/ddz168. PMID: 31304537.	Les délétions du gène LMO2 augmentent significativement le risque de développement de tumeur de Wilms chez les patients atteints du syndrome WAGR. Niveau de preuve : 4	Étude rétrospective sur 16 patients atteints de syndrome WAGR avec ou sans tumeur de Wilms. Le gène LMO2, est significativement plus souvent délété chez les patients atteints de néphroblastome.
Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in patients with aniridia. Am J Hum Genet. 2002 Nov;71(5):1138-49. doi: 10.1086/344396. Epub 2002 Oct 17. PMID: 12386836; PMCID: PMC385089.	Aberrations chromosomiques fréquentes révélées par des études de cytogénétique moléculaire chez des patients atteints d'aniridie. Niveau de preuve : 2	Etude de cohorte sur 77 patients atteints d'aniridie, référés pour une analyse cytogénétique pour évaluer le risque de tumeur de Wilms. 30 patients présentaient des anomalies chromosomiques avec délétions interstitielles impliquant 11p13 dont 11 comprenaient WT1. 13 autres patients présentaient des délétions cryptiques, dont 3 comprenaient WT1. 6 d'entre eux, présentaient des délétions d'une partie du gène voisin, ELP4. Les 4 autres présentaient des réarrangements chromosomiques. Une fréquence étonnamment élevée de réarrangements chromosomiques est associée à la fois à l'aniridie sporadique et familiale dans cette cohorte.
Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301534.	Lien entre PAX-6 et aniridie. Niveau de preuve : 4	Revue sur le syndrome WAGR avec recommandations. Nécessité d'une échographie rénale tous les trois mois et un suivi par un oncologue pédiatrique jusqu'à l'âge de huit ans pour dépister la tumeur de Wilms. Une évaluation et un suivi à long terme de la fonction rénale est recommandée. Une évaluation neuro-comportementale est aussi recommandée. Le syndrome WAGR est associé à des délétions de gènes contigus, notamment PAX6 et WT1.

Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespín E, Villaverde C, Martín-Arenas R, Vélez-Monsalve C, Lorda-Sánchez I, Nevado J, Trujillo-Tiebas MJ, Lapunzina P, Ayuso C, Corton M. Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. PLoS One. 2017 Feb 23;12(2):e0172363. doi: 10.1371/journal.pone.0172363. PMID: 28231309; PMCID: PMC5322952.	Rapporter le développement et la validation d'une hybridation génomique comparative basée sur une matrice ciblée personnalisée, appelée matrice WAGR, pour une analyse complète à haute résolution de CNV (copy number variations) dans le locus WAGR. Niveau de preuve : 3	Etude de cohorte de 38 patients atteints d'aniridie et du syndrome WAGR avec CGH-array personnalisée qui permet d'augmenter le taux de syndrome WAGR dépisté.
Bobilev AM, McDougal ME, Taylor WL, Geisert EE, Netland PA, Lauderdale JD. Assessment of PAX6 alleles in 66 families with aniridia. Clin Genet. 2016 Jun;89(6):669-77. doi: 10.1111/cge.12708. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26661695; PMCID: PMC4873406.	Évaluation des allèles PAX6 dans 66 familles avec aniridie. Niveau de preuve : 2	Etude génétique de cohorte sur 66 familles et 81 patients pour rechercher les anomalies PAX6 associées à un diagnostic clinique d'aniridie congénitale. Des variants du gène PAX6 ont été identifiés dans 61 familles (76 individus). Dix cas d'aniridie sporadique (10 familles) avaient une délétion complète (8 cas) ou partielle (2 cas) du gène PAX6. Dans cinq cas d'aniridie sporadique (cinq familles), aucune mutation n'a été détectée. Au total, 23 variants non signalés dans la base de données Leiden Open Variation Database (LOVD) uniques ont été identifiés.
Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, van Heyningen V, Verloes A. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. Eur J Hum Genet. 2011 Apr;19(4). doi: 10.1038/ejhg.2010.220. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21224893; PMCID: PMC3060328.	Carte de gènes d'utilité clinique pour le syndrome WAGR. Niveau de preuve : 2	Etablissement et validation d'une carte de gènes d'utilité clinique pour le syndrome WAGR.

Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. Am J Med Genet A. 2008 Mar 1;146A(5):558-69. doi: 10.1002/ajmg.a.32209. PMID: 18241071.	Analyse génétique du chromosome 11p13 et du gène PAX6 dans une série de 125 cas référés pour aniridie. Niveau de preuve : 4	Etude de cohorte de 125 patients adressés pour aniridie sporadique (74), familiale (24), ou associée à un syndrome WAGR (14) ou d'autres malformations (13) analysée pour les mutations, initialement par caryotypage et analyse FISH ciblée de chromosome 11p13. Dans l'ensemble, 67 des 71 cas (94 %) soumis à une analyse complète des mutations présentaient une mutation dans la région génomique PAX6 .
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 Apr 1;108(4):285-9. doi: 10.1002/ajmg.10094. PMID: 11920832.	Prédiction par analyse FISH de la survenue d'une tumeur de Wilms chez des patients ayant une aniridie. Niveau de preuve : 4	Etude sur 18 patients atteints d'aniridie, dont certains avec une délétion chromosomique, ou une translocation. Les patients avec une aniridie et une délétion WT1 courent un risque élevé de développer une tumeur de Wilms.
Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. Surv Ophthalmol. 1984 May-Jun;28(6):621-42. doi: 10.1016/0039-6257(84)90184-x. PMID: 6330922.	Une des revues de génétique initiale sur l'aniridie. Niveau de preuve : 4	L'aniridie est une maladie autosomique dominante ou est associée à des syndromes systémiques. Elle est associée à la délétion de la bande p-13 du chromosome 11. La pénétrance de l'aniridie est variable. Une tumeur de Wilms doit être recherchée.
Van Heyningen, V., Hoovers, J.M., De Kraker, J. and Crolla, J.A. (2007) Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion. Journal of Medical Genetics, 44 (12), 787-790. doi: 10.1136/jmg.2007.051318. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17630404; PMCID: PMC2652818.	Etude génétique pour estimer le risque de développement de tumeur de Wilms chez les patients atteints d'aniridie avec une délétion visible ou submicroscopique du gène WT1. Niveau de preuve : 2	Etude génétique sur 193 patients présentant une aniridie. Les patients atteints de délétions submicroscopiques de WT1 ont un risque significativement accru de tumeur de Wilms. Parmi les patients avec délétion WT1, 77% étaient submicroscopiques (détectables uniquement par analyse FISH haute résolution) ont présenté une tumeur de Wilms contre 42,5% avec des délétions visibles. Conclusions : Les personnes atteintes de délétions submicroscopiques de WT1 ont un risque significativement accru de tumeur de Wilms.

Thématique néphrologique	Objectif	Résultats et Signification
Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, Warwick A, Shamberger RC, Khanna G, Hamilton TE, Gow KW, Paulino AC, Gratias EJ, Mullen EA, Geller JI, Grundy PE, Fernandez CV, Ritchey ML, Dome JS. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. Ann Surg. 2017 Sep;266(3):470-478. doi: 10.1097/SLA.0000000000002356. Erratum in: Ann Surg. 2018 Mar;267(3):e64. PMID: 28795993; PMCID: PMC5629006.	Première étude prospective sur le traitement multi-institutionnel chez les enfants atteints d'une tumeur de Wilms bilatérale (rapport du Children's Oncology Group). Elle vise à améliorer la survie en préservant le tissu rénal. Niveau de preuve : 2	Etude de cohorte AREN0534 du Children's Oncology Group sur l'approche thérapeutique des tumeurs de Wilms par chimiothérapie préopératoire, résection chirurgicale et chimiothérapie post-opératoire basée sur l'histologie. Cent quatre-vingt-neuf des 208 patients ont été évalués.
Lange J, Peterson SM, Takashima JR, Grigoriev Y, Ritchey ML, Shamberger RC, Beckwith JB, Perlman E, Green DM, Breslow NE. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. J Urol. 2011 Aug;186(2):378-86. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.110. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21683387; PMCID: PMC3133859.	Evaluation des facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale chez les patients atteints d'une tumeur de Wilms sans syndrome connu lié à WT1. Niveau de preuve : 2	Etude de cohorte sur 512 patients pour évaluer l'insuffisance rénale après le diagnostic de la tumeur de Wilms.

Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. Am J Med Genet A. 2004 Jun 15;127A(3):249-57. doi: 10.1002/ajmg.a.30015. PMID: 15150775.	Corrélations génotype/phénotype pour le développement de la tumeur de Wilms. Niveau de preuve : 4	Etude de 24 patients atteints d'une tumeur de Wilms (WT) avec des altérations germinales de WT1 et un résumé des 282 cas décrits précédemment. L'âge médian d'apparition de la tumeur pour les patients est de 12,5 mois et sans altérations génétiques WT1 de 36 mois.
Nada M, Rattan KN, Magu S, Parshad S. Aniridia and Wilm's tumor. Indian J Pediatr. 2003 Oct;70(10):837-8. doi: 10.1007/BF02723811. PMID: 14649484.	Evaluation de l'aniridie chez les patients atteints de tumeur de Wilms. Niveau de preuve : 4	Etude de cohorte de 60 cas de tumeur de Wilms opérée qui retrouve deux cas d'aniridie chez des patients de moins de deux ans.
Grønskov K, Olsen J, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. Estimations du risque de tumeur de Wilms en aniridie sporadique basée sur la population. Une procédure complète de dépistage des mutations de PAX6 identifie 80% des mutations dans l'aniridie. Hum Genet. 2001; 109 : doi: 10.1007/s004390100529. PMID: 11479730.	Estimation du risque de tumeur de Wilms dans l'aniridie sporadique. Niveau de preuve : 4	Etude de cohorte de 136 patients atteints d'aniridie sporadique avec évaluation du risque de développer une tumeur de Wilms.

Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. Cancer Res. 2000 Aug 1;60(15):4030-2. PMID: 10945603.	Insuffisance rénale dans les aniridie et tumeur- de Denys-Drash et Wilms. Niveau de preuve : 2	Etude de cohorte sur 5976 patients avec une tumeur de Wilms.
Thématique urogénitale	Objectif	Résultats et Signification
Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilms' tumor survivors. Cancer. 1996 Aug 15;78(4):887-91. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<887::AID-CNCR28>3.0.CO;2-Q. PMID: 8756386.	Anomalies utérines chez les survivantes de la tumeur de Wilms : association entre la tumeur de Wilms (WT) et les anomalies génito-urinaires (GU) a longtemps été appréciée ; cependant, des anomalies GU associées ont été décrites presque exclusivement chez les hommes. Niveau de preuve : 4	Deux des 24 survivantes (8 %) présentait des anomalies. L'une avait un utérus cloisonné et une analyse moléculaire limitée de son ADN constitutionnel n'a révélé aucune mutation ou délétion du gène suppresseur de tumeur WT1. Une autre survivante avec le syndrome WAGR (WT, aniridie, anomalies GU et retard mental / déficience intellectuelle / retard de développement psychomoteur), avec la délétion 11p13 caractéristique incluant WT1, avait une anomalie utérine (hypoplasique vs unicorne). Étant donné que les malformations utérines sont rares dans la population générale, ce résultat suggère une association entre le WT et les malformations utérines et peut également expliquer en partie le déficit de fertilité précédemment démontré chez les femmes adultes survivantes du WT. L'échographie pelvienne chez les femmes adultes survivantes du WT peut alerter les survivantes et les cliniciens sur d'éventuels problèmes de fertilité pouvant entraîner des grossesses problématiques et des issues défavorables de la grossesse.
Thématique neurologique	Objectif	Résultats et Signification
Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. Pediatrics. 2005 Oct;116(4):984-8. doi: 10.1542/peds.2004-0467. PMID: 16199712.	Etude clinique sur patients atteints de syndrome WAGR. Niveau de preuve : 4	Etude de cohorte sur 54 patients atteints de syndrome WAGR avec évaluation du risque neurologique. 39 présentaient des anomalies neurologiques.

Sisodiya SM, Free SL, Williamson KA, Mitchell TN, Willis C, Stevens JM, Kendall BE, Shorvon SD, Hanson IM, Moore AT, van Heyningen V. PAX6 haploinsufficiency causes cerebral malformation and olfactory dysfunction in humans. Nat Genet. 2001 Jul;28(3):214-6. doi: 10.1038/90042. PMID: 11431688.	Mettre en évidence des anomalies cérébrales et de l'olfaction chez les patients atteints d'aniridie avec anomalies PAX6. Niveau de preuve : 3	Etude sur 14 patients atteints d'aniridie avec anomalies PAX6 ayant passé un examen d'IRM cérébral. Dix patients présentaient des anomalies de la commissure antérieure pouvant entraîner des anomalies de l'olfaction.
Thématique thérapeutique	Objectif	Résultats et Signification
Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, Pal N, Schleiermacher G, Karow A, Kuiper RP, de Camargo B, Avcin S, Redzic D, Wachtel A, Segers H, Vujanic GM, van Tinteren H, Bergeron C, Pritchard-Jones K, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM; International Society of Pediatric Oncology Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. Cancer. 2021 Feb 15;127(4):628-638. doi: 10.1002/cncr.33304. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33146894; PMCID: PMC7894534.	Caractéristiques cliniques et résultats des enfants atteints de syndrome WAGR, de tumeur de Wilms et/ou de néphroblastomatose à partir de l'expérience SIOP-RTSG sur 30 ans. Niveau de preuve : 4	Etude de cohorte de 43 patients atteints de syndrome WAGR, de tumeur de Wilms et ou de néphroblastomatose qui peuvent être traités selon les protocoles existants des tumeurs de Wilms Cependant, une surveillance intensive des complications du traitement et une surveillance du ou des reins restants sont conseillées.

Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, Vujanic GM, Leuschner I, Brok J, Rübe C, Smets AM, Janssens GO, Godzinski J, Ramírez-Villar GL, de Camargo B, Segers H, Collini P, Gessler M, Bergeron C, Spreafico F, Graf N; International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev Urol. 2017 Dec;14(12):743-752. doi: 10.1038/nrurol.2017.163. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29089605.	Etablir l'intérêt du traitement de la tumeur de Wilms dans le protocole UMBRELLA SIOP-RTSG 2016. Niveau de preuve : 2	Etude du groupe d'étude des tumeurs rénales de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP-RTSG) sur un nouveau protocole de diagnostic et de traitement des tumeurs rénales infantiles, l'UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (le protocole UMBRELLA). Ces recommandations ont été établies par un panel multidisciplinaire d'experts de premier plan sur les tumeurs rénales au sein du SIOP-RTSG. Le protocole UMBRELLA vise à promouvoir la collaboration et la recherche internationale sur le traitement des tumeurs rénales infantiles.
Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, Lautz TB, Malek MM, Abdessalam SF, Weil BR, Rhee DS, Baertschiger R, Ehrlich PF; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on Wilms tumor. J Pediatr Surg. 2019 Mar;54(3):390-397. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30270120; PMCID: PMC7542630.	Revue sur les normes de traitement actuelles fondées sur des preuves pour les enfants atteints d'une tumeur de Wilms. Niveau de preuve : 4	Meta-analyse de niveau 1 précédemment publiées et référencées, mais comprend également l'opinion d'experts, représentés par l'American Pediatric Surgical Association Cancer Committee.

Thématique suivi	Objectif	Résultats et Signification
Brémond-Gignac-GÉNIRIS, L'aniridie isolée, Encyclopédie Orphanet du Handicap, 2016.	Cette fiche rassemble des informations susceptibles d'aider les professionnels du handicap dans leur travail d'évaluation et d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares basée sur un questionnaire ophtalmologiste et patients. Niveau de preuve : 4	Evaluation Clinique des patients atteints d'aniridie.
Thématique cas particuliers	Objectif	Résultats et Signification
Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. Case Rep Obstet Gynecol. 2015;2015:928585. doi: 10.1155/2015/928585. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26605098; PMCID: PMC4641202.	Diagnostic prénatal du syndrome WAGR Niveau de preuve : 4	Un cas rapporté de syndrome WAGR diagnostiqué avant la naissance à 29 semaines de gestation.
Dolan M, Berry SA, Rubin KR, Hirsch B. Deletion and duplication of 11p13-11p14: reciprocal aberrations derived from a paternal insertion. Am J Med Genet A. 2011 Nov;155A(11):2775-83. doi: 10.1002/ajmg.a.34232. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21932318.	Objectif : Mettre en évidence les différences phénotypique intrafamiliales qui demandent une identification du statut de chaque membre atteint. Niveau de preuve : 4	Deux cas rapportés d'un père et son enfant avec une délétion de 11p13-11p14 identifiée chez le nouveau-né présentant de graves anomalies congénitales, notamment des anomalies génito-urinaires et aniridie, et la duplication réciproque identifiée chez son frère aîné en bonne santé. Les deux provenaient d'une insertion paternelle équilibrée de la région 11p dans 18q. Cette étude sur une seule famille met en évidence les variations de phénotypes et l'intérêt de l'identification du statut de porteur équilibré chez un parent pour un conseil génétique précis.

Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, Boceno M, Joubert M, Lavenant F, David A, Rival JM. Complete sex reversal in a WAGR syndrome patient. Am J Med Genet A. 2007 Nov 15;143A(22):2692-5. doi: 10.1002/ajmg.a.31997. PMID: 17935232.	Inversion complète du sexe chez un patient atteint du syndrome de WAGR. Niveau de preuve : 4	Patiente avec une délétion 11p12p14.1 avec une absence d'ovaires isolée.
--	--	---

Annexe : Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Pr Bremond-Gignac, OPHTARA - Centre de Référence des Maladies Rares en Ophtalmologie. Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Pr Dominique BREMOND-GIGNAC** (Opht., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Nadia BAHU-BUISSON** (Neurologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Vincent BORDERIE** (Ophtalmologie, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX - Paris)
- **Dr Marina CHARBIT** (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Frederic CHIAMBARETTA** (Ophtalmologie, CHU de Clermont-Ferrand, Ophtalmologie)
- **Pr Henri COPIN** (Cytogénétique, CHU d'Amiens, Médecin Expert du CPDPN)
- **Dr Alejandra DARUICH-MATET** (Opht., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Isabelle DESGUERRE** (Neurologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Guillaume DORVAL** (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Laurence HEIDET** (Néphrologie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Béatrice Le BAIL** (Présidente de l'Association basse vision – ARIBa)
- **Pr Valérie MALAN** (Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Bruno MORTEMUSQUE** (Ophtalmologie, Cabinet ophtalmologie Foch, Bordeaux)
- **Pr Matthieu ROBERT** (Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Rémi-Henri SALOMON** (Néphr. péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Sabine SARNACKI** (Chir. visc. péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Arnaud SAUER** (Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg,)
- **Dr Hélène SUDOUR-BONNANGE** (Oncologie pédiatrique, Centre Oscar Lambret, Lille)
- **Pr Sophie VALLEIX** (Génétique moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Cochin, AP-HP)

Relecteurs (Groupe de travail multidisciplinaire)

- **Mme Nathalie AIDAN** (Optikid, Opticien, Paris 17 ème)
- **Pr Nathalie BODDAERT** (Imagerie péd., Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Joseph BURSZTYN** (Ophtalmologiste, Paris 6ème)
- **Pr Béatrice COCHENER-LAMARD** (Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest)
- **Mme Virginie COCOZZA** (Assistante sociale, Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Mr Adil EL MAFTOUHI** (Orthoptiste, Centre Ophtalmologique Rabelais, Lyon)
- **Pr Eric GABISON** (Ophtalmologie, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris)
- **Dr Nathalie GOUGE-BIEBUYCK** (Néphr. péd., Hôpital Univ. Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Jean Philippe GRUNDELER** (Médecin généraliste, Le Chesnay)
- **Mme Gaëlle JOUANJAN** (Vice-Présidente de l'Association GÉNIRIS)
- **Pr Bertrand KNEBELMANN** (Néphr. adulte, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Guylène Le MEUR** (Ophtalmologie, CHU de Nantes)
- **Pr Stanislas LYONNET** (Génétique clinique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Serge ROMANA** (Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Dr Antoine ROUSSEAU** (Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP)
- **Pr Julie STEFFANN** (Génétique moléculaire, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP)
- **Pr Valerie TOUITOU** (Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, AP-HP)
- **Pr Alain VERLOES** (Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, AP-HP)

Pour le centre OPHTARA – Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades :

Dr Marc ABITBOL (Ophtalmologie) ; **Mme Fabienne BOURJIL** (IDE, Ophtalmologie) ; **Mme Lénéaïc BRUERE** (Orthoptiste) ; **Mme Nathalie DE VERGNES** (ARC) ; **Mme Brigitte GARBI** (Chargée de mission programme d'ETP) ; **Mme Sophie IGLA** (Orthoptiste) ; **Mme Emmanuelle KUTNER** (Chargée de mission PNDS) ; **Mr Maxence RATEAUX** (Orthoptiste) ; **Mme Lucie SORDELLO** (Orthoptiste).

Déclarations d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome WAGR ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du CRM R OPHTARA. Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS «Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts» (Juillet 2013, modifié par décision du collège du 15 mars 2017). La nouvelle version du formulaire de la déclaration publique d'intérêts (DPI) a été publiée par l'arrêté du 31 Mars 2017 (JO du 02/04/17) du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Le contenu de la DPI est fixé par l'article R. 1451-2 du Code de la Santé Publique.

Références bibliographiques

1. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, Lautz TB, Malek MM, Abdessalam SF, Weil BR, Rhee DS, Baertschiger R, Ehrlich PF; American Pediatric Surgical Association Cancer Committee. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2019 Mar;54(3):390-397. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30270120; PMCID: PMC7542630.
2. Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespín E, Villaverde C, Martín-Arenas R, Vélez-Monsalve C, Lorda-Sánchez I, Nevado J, Trujillo-Tiebas MJ, Lapunzina P, Ayuso C, Corton M. Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. *PLoS One*. 2017 Feb 23;12(2):e0172363. doi: 10.1371/journal.pone.0172363. PMID: 28231309; PMCID: PMC5322952.
3. Bobilev AM, McDougal ME, Taylor WL, Geisert EE, Netland PA, Lauderdale JD. Assessment of PAX6 alleles in 66 families with aniridia. *Clin Genet*. 2016 Jun;89(6):669-77. doi: 10.1111/cge.12708. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26661695; PMCID: PMC4873406.
4. Brémond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, Guichet A, Bonneau D, Taine L, Lacombe D, Baumann C, Benzacken B, Verloes A. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet*. 2005a; 13: 409-413.
5. Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H., Bitoun P, Baumann C, Crolla JA, Benzacken B, Verloes A. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A*. 2005b; 134: 422-425.
6. Brémond-Gignac-GÉNIRIS, L'aniridie isolée, Encyclopédie Orphanet du Handicap, 2016.
7. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res*. 2000 Aug 1;60(15):4030-2. PMID: 10945603.
8. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, Ritchey ML, Green DM, Nichols KE. Caractéristiques et résultats des enfants atteints du syndrome de Wilms tumeur-aniridie: un rapport du National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21 : 4579–85.
9. Cahier Orphanet «Vivre avec une maladie rare en France : Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/aidants proches)», (Décembre 2018).
10. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990 Feb 9;60(3):509-20. doi: 10.1016/0092-8674(90)90601-a. PMID: 2154335.
11. Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. Corneal cell therapy: with iPSCs, it is no more a far-sight. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Oct 25;9(1):287. doi: 10.1186/s13287-018-1036-5.
12. Clericuzio C, Hingorani M, Crolla JA, van Heyningen V, Verloes A. Clinical utility gene card for: WAGR syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19 (4), doi: 10.1038/ejhg.2010.220. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21224893; PMCID: PMC3060328.

- 13.**Crolla JA, van Heyningen V. Frequent chromosome aberrations revealed by molecular cytogenetic studies in Am J Hum Genet. 2002 Nov;71(5):1138-49. doi: 10.1086/344396. Epub 2002 Oct 17.
- 14.**Cvekl A, Callaerts P. PAX6: 25th anniversary and more to learn. Exp Eye Res. 2017 Mar;156:10-21. doi: 10.1016/j.exer.2016.04.017. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27126352.
- 15.**Dolan M, Berry SA, Rubin KR, Hirsch B. Deletion and duplication of 11p13-11p14: reciprocal aberrations derived from a paternal insertion. Am J Med Genet A. 2011 Nov;155A(11):2775-83. doi: 10.1002/ajmg.a.34232. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21932318.
- 16.**Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, Warwick A, Shamberger RC, Khanna G, Hamilton TE, Gow KW, Paulino AC, Gratias EJ, Mullen EA, Geller JI, Grundy PE, Fernandez CV, Ritchey ML, Dome JS. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. Ann Surg. 2017 Sep;266(3):470-478. doi: 10.1097/SLA.0000000000002356. Erratum in: Ann Surg. 2018 Mar;267(3):e64. PMID: 28795993; PMCID: PMC5629006.
- 17.**Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. Pediatrics. 2005; 116 : 984-988 (Review). . doi: 10.1542/peds.2004-0467. PMID: 16199712.
- 18.**Gerber S, Alzayady KL, Burglen L, Brémond-Gignac D, Marchesin V, Roche O, Rio M, Funalot B, Calmon R, Durr A, Gil-da-Silva-Lopes VL, Ribeiro Bittar MF, Orssaud C, Héron B, Ayoub E, Berquin P, Bahi-Buisson N, Bole C, Masson C, Munnich A, Simons M, Delous M, Dollfus H, Boddaert N, Lyonnet S, Kaplan J, Calvas P, Yule DI, Rozet JM, Fares Taie L. Recessive and dominant *de novo* ITPR1 mutations cause Gillespie syndrome. Am J Hum Genet. 2016; 98 (5): 971-980.
- 19.**Gregory-Evans CY, Wang X, Wasan KM, Zhao J, Metcalfe AL, Gregory-Evans K. Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation defects. J Clin Invest. 2014 Jan;124(1):111-6. doi: 10.1172/JCI70462. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24355924; PMCID: PMC3871240.
- 20.**Grønskov K, Olsen J, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T. Estimations du risque de tumeur de Wilms en aniridie sporadique basée sur la population. Une procédure complète de dépistage des mutations de *PAX6* identifie 80% des mutations dans l'aniridie. Hum Genet. 2001; 109 : doi: 10.1007/s004390100529. PMID: 11479730.
- 21.**Grubb GR, Yun K, Williams BR, Eccles MR, Reeve AE. Expression of WT1 protein in fetal kidneys and Wilms tumors. Lab Invest. 1994 Oct;71(4):472-9. PMID: 7967503.
- 22.**Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. Hum Genet. 2019 Sep;138(8-9):881-898. doi: 10.1007/s00439-018-1934-8. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30242502; PMCID: PMC6710220.
- 23.**Hingorani M, Hanson I, Van Heyningen V. Aniridia. Eur J Hum Genet. 2012 Oct;20(10):1011-7. doi: 10.1038/ejhg.2012.100. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22692063; PMCID: PMC3449076.
- 24.**Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, Pal N, Schleiermacher G, Karow A, Kuiper RP, de Camargo B, Avcin S, Redzic D, Wachtel A, Segers H, Vujanic GM, van Tinteren H, Bergeron C, Pritchard-

- Jones K, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM; International Society of Pediatric Oncology Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. 2021 Feb 15;127(4):628-638. doi: 10.1002/cncr.33304. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33146894; PMCID: PMC7894534.
- 25.** Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM, Maher ER, Nichols KE, Plon SE, Porter CC, Rednam S, Schultz KAP, States LJ, Tomlinson GE, Zelle K, Druley TE. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):e115-e122. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0710. PMID: 28674120; PMCID: PMC5538793.
- 26.** Lange J, Peterson SM, Takashima JR, Grigoriev Y, Ritchey ML, Shamberger RC, Beckwith JB, Perlman E, Green DM, Breslow NE. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):378-86. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.110. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21683387; PMCID: PMC3133859.
- 27.** Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, Boceno M, Joubert M, Lavenant F, David A, Rival JM. Complete sex reversal in a WAGR syndrome patient. *Am J Med Genet A*. 2007 Nov 15;143A(22):2692-5. doi: 10.1002/ajmg.a.31997. PMID: 17935232.
- 28.** Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Sukhanova NV, Kadyshchev VV, Kutsev SI, Zinchenko RA. *LMO2* gene deletions significantly worsen the prognosis of Wilms' tumor development in patients with WAGR syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019 Oct 1;28(19):3323-3326. doi: 10.1093/hmg/ddz168. PMID: 31304537.
- 29.** Millar AJW, Cox S, Davidson A. Management of bilateral Wilms tumours. *Pediatr Surg Int*. 2017 Jul;33(7):737-745. doi: 10.1007/s00383-017-4091-6. Epub 2017 May 17. PMID: 28516188.
- 30.** Miller RW, Fraumeni JF, Jr, Manning MD. Association of Wilms's tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med*. 1964;270:922-927 doi: 10.1056/NEJM196404302701802. PMID: 14114111.
- 31.** Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. PMID: 20301534.
- 32.** 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 Apr 1;108(4):285-9. doi: 10.1002/ajmg.10094. PMID: 11920832.
- 33.** Nada M, Rattan KN, Magu S, Parshad S. Aniridia and Wilm's tumor. *Indian J Pediatr*. 2003 Oct;70(10):837-8. doi: 10.1007/BF02723811. PMID: 14649484.
- 34.** Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984 May-Jun;28(6):621-42. doi: 10.1016/0039-6257(84)90184-x. PMID: 6330922.
- 35.** Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilms' tumor survivors. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):887-91. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<887::AID-CNCR28>3.0.CO;2-Q. PMID: 8756386.
- 39.** Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, van Heyningen V, Beal SJ, Crolla JA. Genetic analysis

of chromosom 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet Part A*. 2008 ; 146A : 558-569.

36. Roux LN, Petit I, Domart R, Concordet JP, Qu J, Zhou H, Joliot A, Ferrigno O, Aberdam D. Modeling of Aniridia-Related Keratopathy by CRISPR/Cas9 Genome Editing of Human Limbal Epithelial Cells and Rescue by Recombinant *PAX6* Protein. *Stem Cells*. 2018; 36(9): 1421- 1429. doi: 10.1002/stem.2858. Epub 2018 Jul 18. PMID: 29808941.

37. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of *WT1* germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A*. 2004 Jun 15;127A(3):249-57. doi: 10.1002/ajmg.a.30015. PMID: 15150775.

38. Schanilec P, Biernacki R. Aniridia: a comparative overview. *Am Orthopt J*. 2014;64:98-104. doi: 10.3368/aoj.64.1.98. PMID: 25313118.

39. Sisodiya SM, Free SL, Williamson KA, Mitchell TN, Willis C, Stevens JM, Kendall BE, Shorvon SD, Hanson IM, Moore AT, van Heyningen V. *PAX6* haploinsufficiency causes cerebral malformation and olfactory dysfunction in humans. *Nat Genet*. 2001 Jul;28(3):214-6. doi: 10.1038/90042. PMID: 11431688.

40. Tezcan B, Rich P, Bhide A. Prenatal Diagnosis of WAGR Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:928585. doi: 10.1155/2015/928585. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26605098; PMCID: PMC4641202.

41. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, van Heyningen V, Hastie ND, Meijers-Heijboer H, Drechsler M, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991 Dec 20;67(6):1059-74. doi: 10.1016/0092-8674(91)90284-6. PMID: 1684738.

42. Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, Vujanic GM, Leuschner I, Brok J, Rübe C, Smets AM, Janssens GO, Godzinski J, Ramírez-Villar GL, de Camargo B, Segers H, Collini P, Gessler M, Bergeron C, Spreafico F, Graf N; International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017 Dec;14(12):743-752. doi: 10.1038/nrurol.2017.163. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29089605.

43. Van Heyningen, V., Hoovers, J.M., De Kraker, J. and Crolla, J.A. (2007) Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic *WT1* deletion. *Journal of Medical Genetics*, 44 (12), 787-790. doi: 10.1136/jmg.2007.051318. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17630404; PMCID: PMC2652818.

44. Vasilyeva TA, Marakhonov AV, Voskresenskaya AA, Kadyshev VV, Käsmann-Kellner B, Sukhanova NV, Katargina LA, Kutsev SI, Zinchenko RA. Analysis of genotype-phenotype correlations in *PAX6*-associated aniridia. *J Med Genet*. 2021 Apr;58(4):270-274. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106172. Epub 2020 May 28. PMID: 32467297.

45. Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Feb;38(2):79-82. doi: 10.1002/mpo.1276. PMID: 11813170.