

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Mowat-Wilson

Argumentaire

**Centre de Référence « Anomalies du développement et
syndromes malformatifs » d'Ile de France
Filière AnDDI-Rares**

Coordonnateur : Dr Yline CAPRI

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile de France. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du Syndrome de Mowat-Wilson.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) et sur le site de la filière AnDDI-Rares (<http://www.anddi-rares.org>).

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1) Recherche documentaire.....	6
1.1.1 Bases de données bibliographiques	6
1.1.2 Autres sources	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	19
Annexe 2. Liste des participants	20
Références bibliographiques	22

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DI	Déficiência intellectuelle
EEG	Electro-encéphalogramme
ICSI	Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'aménorrhée
SMW	Syndrome de Mowat-Wilson
<i>ZEB2</i>	Zink finger E box-binding homeobox 2 (anciennement <i>ZFHX1B</i>)
<i>ZFHX1B</i>	Précédant cible désignant <i>ZEB2</i>

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de Mowat-Wilson a été élaboré 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 présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1) Recherche documentaire

1.1.1 Bases de données bibliographiques

Recherche documentaire via PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

Utilisation successive les mots clefs suivants:

- Mowat-Wilson syndrome
- Mowat-Wilson syndrome AND review
- Mowat-Wilson syndrome AND epidemiology
- Mowat-Wilson syndrome AND phenotype
- Mowat-Wilson syndrome AND growth
- Mowat-Wilson syndrome AND eyes
- Mowat-Wilson syndrome AND ears
- Mowat-Wilson syndrome AND teeth
- Mowat-Wilson syndrome AND cardiovascular
- Mowat-Wilson syndrome AND gastrointestinal
- Mowat-Wilson syndrome AND digestive
- Mowat-Wilson syndrome AND Hirschsprung
- Mowat-Wilson syndrome AND renal
- Mowat-Wilson syndrome AND genital
- Mowat-Wilson syndrome AND pubertal
- Mowat-Wilson syndrome AND genital
- Mowat-Wilson syndrome AND neurology
- Mowat-Wilson syndrome AND developmental
- Mowat-Wilson syndrome AND seizures
- Mowat-Wilson syndrome AND hypotonia
- Mowat-Wilson syndrome AND speech
- Mowat-Wilson syndrome AND behaviour
- Mowat-Wilson syndrome AND immunology
- Mowat-Wilson syndrome AND anaesthesia
- Mowat-Wilson syndrome AND genotype
- Mowat-Wilson syndrome AND genetic testing
- Mowat-Wilson syndrome AND genotype-phenotype correlation
- Mowat-Wilson syndrome AND treatment
- Mowat-Wilson syndrome AND management
- Mowat-Wilson syndrome AND follow-up
- Mowat-Wilson syndrome AND outcome
- Mowat-Wilson syndrome AND cohort
- Mowat-Wilson syndrome AND genetic council
- Mowat-Wilson syndrome AND prenatal diagnosis
- Mowat-Wilson syndrome AND prognosis
- ZEB2 gene

Seuls les articles en langue anglaise ont été sélectionnés

1.1.2 Autres sources

- Genereviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>)
- OMIM (<https://www.omim.org/entry/235730>)
- Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2152)
- Rapport collectif de l'INSERM 2016 dans la déficience intellectuelle. Synthèse et recommandations (<http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6817>)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Adam MP. et al, 2019, Mowat-Wilson Syndrome, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/ Seattle (WA): University of Washington Etats-Unis	Définir les critères de diagnostic clinique, les bases génétiques disponibles, la prise en charge clinique et le conseil génétique pour le syndrome de Mowat-Wilson (SMW)	non	oui Medline plus, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities	oui Mowat-Wilson Syndrome Patient Registry	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique et moléculaire, la prise en charge et le conseil génétique
Ivanovski I. et al, 2018, Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat-Wilson Syndrome, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300384/ Genet Med ; 20 (9) : 965-975 Italie	Définir les critères de diagnostic clinique, l'évaluation génétique, la prise en charge, la surveillance et le conseil génétique pour SMW	non	oui	non	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique, radiologique, biologique, moléculaire, la prise en charge, le conseil génétique et les diagnostics différentiels.
Rapport collectif de l'INSERM 2016 dans la déficience intellectuelle. http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6817 France	Définir les besoins et les recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge des patients porteurs d'une déficience intellectuelle	oui	oui	oui	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique, la prise en charge clinique et le conseil génétique

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Mowat DR. et al, 2003, Med Genet ; 40 : 305-310 Australie	Description du phénotype et de la prise en charge dans le SMW	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique des 45 patients SMW rapportés dans la littérature depuis 1998	Revue de littérature Recommandations concernant le diagnostic et le suivi	Les auteurs présentent une synthèse des caractéristiques cliniques des patients atteints de SMW. Ils discutent les possibles corrélations génotype-phénotype.
Adam MP. et al, 2006, Am J Med Genet Part A; 140A : 2730-2741 Etats-Unis	Description du phénotype des patients atteints de SMW	Revue de la littérature	Qualité de la description clinique	Description phénotypique d'une série de 12 patients (3 filles et 9 garçons) âgés de quelques mois à 23 ans	Revue de la littérature, recommandations concernant le diagnostic et le suivi	Les auteurs dressent une description clinique et développementale détaillée des patients atteints de SMW de leur série et des 2 précédentes disponibles dans la littérature. Le diagnostic de SMW doit être considéré face à un patient ayant une dysmorphie faciale évocatrice, une absence de langage, surtout en présence de crise d'épilepsie et une anomalie des artères pulmonaires, même en l'absence de maladie de Hirschsprung.

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Proposition de recommandations de suivi.
Garavelli L. et al, 2007, Orphanet Journal of Rare Diseases ; 24 : 2-42 Italie	Description phénotypique et génotypique du SMW	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique dans le SMW	Revue de la littérature, recommandations concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse concernant le SMW sur le plan clinique et moléculaire des 171 cas publiés dans la littérature. Absence de corrélation génotype-phénotype entre les patients porteurs de délétion et mutation tronquante en dehors des très larges délétions contenant le gène <i>ZEB2</i> mais également d'autres gènes. Proposition de recommandations de suivi et de conseil génétique.
Garavelli L. et al, 2009, Am J Med Genet Part A ; 149A : 417–426 Italie	Description du phénotype, en particulier de la dysmorphie, et son évolution dans le temps	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique de 19 patients (13 nouveaux et 6 précédemment publiés) comparés aux 179 publiés dans la littérature	Revue de la littérature, recommandations concernant le diagnostic et le	Les auteurs insistent sur la spécificité de la dysmorphie faciale présente dans 98% des cas. Ils estiment qu'il faut savoir la reconnaître chez un patient présentant une DI pour améliorer le taux de diagnostic du syndrome.
Coyle D. et Puri P. 2015, Pediatr Surg Int ; 31 : 711–717 Irlande	Description des patients atteints de SMW présentant une maladie de Hirschsprung Préciser leur évolution et leur pronostic post chirurgical.	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description de la maladie de Hirschsprung dans le SMW, sa fréquence, les formes rencontrées, leurs prise en charge et leur évolution post-chirurgicale	Revue systématique de la littérature pour la maladie de Hirschsprung dans le SMW	Les auteurs décrivent les données de 52 études sur 256 patients avec SMW. Une maladie de Hirschsprung était présente chez 111 patients (43.4%), la forme recto-sigmoïde était la plus fréquente. Les hommes porteurs d'une maladie de Hirschsprung ont un risque plus élevé d'anomalies de tractus génitale (hypospadias). La période post chirurgicale est marquée par la persistance de signes digestifs, nécessitant souvent la pose d'une stomie terminale.
Cordelli DM. et al, 2021, Genes(Basel) ; 12 (17) : 982 Italie	Description du phénotype neurologique des patients atteints de SMW	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique		Revue systématique de la littérature par rapport aux atteintes neurologiques et développementales observées dans le SMW	Les auteurs rapportent les données publiées concernant le rôle de <i>ZEB2</i> dans le développement neurologique, les éléments de corrélation génotype-phénotype et les différentes atteintes neurologiques décrites tel que : les malformations cérébrales, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les atteintes nerveuses périphériques, la déficience intellectuelle et les troubles du comportement.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Description phénotypique, caractéristiques morphologiques, dysmorphie						
Mowat DR. et al, 1998, J	Description d'une nouvelle entité de	Série de cas	6 patients	Etude	1 ^{ère} description	Description d'un nouveau syndrome chez 6 patients présentant une

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Med Genet ; 35 (8) : 617-623 Australie	type maladie de Hirschsprung syndromique et identification de son locus chromosomique en 2q22-q23			phénotypique	phénotypique du SMW	maladie de Hirschsprung, une microcéphalie, une déficience intellectuelle et une dysmorphie faciale reconnaissable. Un des patients présentait une délétion interstitielle du chromosome 2, del(2)(q21q23) situant le locus de cette pathologie dans cette région chromosomique.
Yamada K. et al, 2001, Am J Hum Genet ; 69 : 1178-1185 Japon	Description de nouveaux patients présentant le même phénotype que celui décrit par Mowat et al.	Série de cas	11 patients (5 déjà publiés et 6 nouveaux)	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype	Parmi les 11 patients rapportés, 10 sont porteurs d'une mutation, d'une délétion ou d'une translocation impliquant le gène <i>ZEB2</i> (<i>ZFHX1B</i>) survenue <i>de novo</i> . Les 5 premiers patients avaient déjà été rapportés par Wakamatsu et al. (l'un d'eux n'avait pas de mutation ou remaniement de <i>ZEB2</i> identifié) et les 6 nouveaux patients (tous porteurs d'une mutation) présentaient des caractéristiques morphologiques similaires mais n'avaient pas tous une maladie de Hirschsprung. Une mutation récurrente est identifiée R695X.
Zweier C. et al, 2002, Am J Med Genet ; 108 (3) : 177-181 Allemagne	Rechercher des mutations du gène <i>ZEB2</i> (<i>ZFHX1B</i>) chez des patients présentant une maladie de Hirschsprung syndromique et/ou une dysmorphie faciale évocatrice. Déterminer la spécificité de la maladie de Hirschsprung et de la dysmorphie dans le syndrome.	Série de cas	4 patients	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype	Le séquençage de <i>ZEB2</i> a montré des mutations trouquantes chez 4 patients présentant la dysmorphie faciale décrite en 1998 par Mowat et al. mais était négatif pour le cas avec maladie de Hirschsprung syndromique sans cette dysmorphie. Les auteurs concluent que la dysmorphie faciale est spécifique du syndrome alors que la maladie de Hirschsprung est inconstante.
Wilson M. et al, 2003, Am J Med Genet ; 119A (3) : 257-265 Australie	Description du phénotype d'une série de patients atteints de SMW avec mutation <i>ZEB2</i> (<i>ZFHX1B</i>) (21) et sans mutation (2).	Série de cas	23 patients dont 21 ayant une mutation de <i>ZEB2</i>	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype	Les auteurs rapportent une série de 23 patients atteints de SMW, dont 8 avaient déjà été publiés. La confirmation moléculaire a été obtenue chez 21 patients par l'identification d'une délétion ou mutation de <i>ZEB2</i> . Pour les 2 patients sans anomalie identifiée dans <i>ZEB2</i> , l'un avait une maladie de Hirschsprung et l'autre pas, la dysmorphie faciale était l'élément retenu par les auteurs pour poser le diagnostic de SMW.
Cerruti Mainardi PC. et al, 2004, J Med Genet ; 41 (2) : e16 Italie	Description de 2 patients du point de vue phénotypique et génotypique.	Case report	2 patients Comparaison avec 47 cas publiés	Description phénotypique et génotypique	Corrélation génotype - phénotype	Description de 2 patients avec mutation de <i>ZEB2</i> (<i>ZFHX1B</i>) dont le phénotype était sévère et similaire à celui de patients porteurs de larges délétions 2q, ce qui n'est pas en faveur d'un syndrome des gènes contigus en cas de délétion de cette région.
Ishihara N. et al, 2004, Med Genet ; 41 : 387–393 Japon	Description du phénotype des patients SWM en fonction de la taille de la délétion 2q21q23 comparé aux patients avec mutation non-sens ou frameshift.	Série de cas	27 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélation génotype - phénotype	Les auteurs ont caractérisé les bases moléculaires de 27 patients avec SMW, 5 d'entre eux avaient une mutation non rapportée. Des délétions étaient observées chez 8 patients, 4 étaient sur l'allèle paternel. Pour les délétions de moins de 5Mb, le tableau clinique était identique à celui observé avec une mutation non-sens ou frameshift.
Zweier C. et al, 2005, Eur J Med Genet ; 48 (2) : 97-111 Allemagne	Description du spectre clinique et de la variabilité mutationnelle	Série de cas	81 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélations génotype - phénotype	Les délétions et les mutations non-sens de <i>ZEB2</i> conduisent à un phénotype facial évocateur avec déficit intellectuel sévère et malformations sévères. Devant l'absence de mutations faux-sens les auteurs évoquent la possibilité d'un phénotype non reconnue en cas des mutations non-sens de <i>ZEB2</i> .
Zweier C. et al, 2006, Am J	Description d'un patient avec un	Case report	1 patient	Description	Phénotype et génotype	Les auteurs décrivent un patient présentant un phénotype très léger de

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Med Genet A ; 140 (8) : 869-872 Allemagne	phénotype léger de SMW résultat d'une nouvelle mutation			phénotypique, génotypique		SMW avec une mutation splice en 5'UTR survenue <i>de novo</i> . Cette mutation conduit à la présence de tous les domaines fonctionnels mais à l'absence d'un site d'acylation N terminal de la protéine qui peut être important pour la fonction neuronale et le développement de la face.
Yamada Y. et al, 2014, Am J Med Genet A ; 164A (8) : 1899-1908 Japon	Description du phénotype et du génotype de 40 patients d'origine japonaise	Série de cas	40 patients	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype Corrélation génotype - phénotype	Le phénotype des 40 patients japonais était similaire à celui décrit précédemment chez les patients majoritairement caucasiens. Pour les mutations non-sense, frameshift ou les délétions de <i>ZEB2</i> , les auteurs rapportent moins de microcéphalies, de maladie de Hirschsprung et d'anomalies urogénitales/rénales. Ils n'ont pas observé de corrélation génotype – phénotype évidente.
Wenger TL. et al, 2014, Am J Med Genet A ; 164A (10) : 2557-2566 Etats Unis	Description du phénotype et du génotype d'une série de cas de SMW parfois atypiques	Série de cas	28 patients	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype Corrélation génotype - phénotype	Description de 28 patients avec SMW confirmé sur le plan moléculaire. Les auteurs soulignent que 7 patients ont des caractéristiques inhabituelles, 2 avaient un tableau évocateur de syndrome CHARGE, 2 présentaient une craniosténose et 2 avaient une déficience intellectuelle légère. La dysmorphie faciale caractéristique du SMW était présente chez tous les patients, soulignant l'importance de la dysmorphie dans le syndrome même en présence de signes peu habituels.
Kilic E. et al, 2016, J Child Neurol ; 31 (7) : 913-917 Turquie	Description du phénotype et du génotype pour 6 patients diagnostiqués avec SMW	Série de cas	6 patients	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype	Description phénotypique de 6 patients avec SMW, dont 3 présentaient une nouvelle mutation. L'une d'elle (p.Y489X) entraînait chez le patient la dysmorphie et les atteintes neurocomportementales caractéristiques du SMW, sans autres anomalies phénotypiques.
Ivanovski I. et al, 2018, Genet Med ; 20 (9) : 965-975 Italie	Description du phénotype, histoire naturelle corrélations phénotype - génotype dans le SMW	Série de cas	87 patients	Description phénotypique, génotypique	Corrélation génotype - phénotype	Description de 87 patients avec MWS. Les auteurs estiment que le SMW est sous diagnostiqué et qu'il faut connaître le spectre phénotypique et son évolution en fonction d'âge pour améliorer le taux de diagnostic.
Ho S. et al, 2020, Am J Med Genet ; 182A : 1336–1341 Chine	Description du phénotype et génotype du SMW. Recherche d'éventuelles spécificités du SMW liées à l'origine ethnique	Série de cas	15 patients	Description phénotypique et génotypique	Phénotype et génotype Corrélation génotype - phénotype	Une incidence plus élevée des malformations cardiaques congénitales est constatée dans cette cohorte de patients chinois par rapport aux cohortes de patients caucasiens. Par contre, l'incidence de la maladie de Hirschsprung et des malformations génito-urinaires est moins élevée, suggérant de possibles facteurs modificateurs en fonction de l'origine ethnique des patients.
Aspect neuro-développemental et du comportement						
Albino da Paz J. et al, 2015, Arq Neuropsiquiatr ; 73 (1) : 12-17 Brésil	Description des caractéristiques neurologiques dans le SMW	Série de cas	7 patients	Phénotype neurologique	Atteinte neurologique	Les patients avec SMW présentent un retard sévère de développement, un retard moteur et adaptatif, une microcéphalie, une épilepsie et une agénésie totale/partielle du corps calleux. Les auteurs recommandent d'évoquer le SMW chez des patients ayant un retard de développement et une épilepsie.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Garavelli L et al, 2017, Genet Med;19(6):691-700. Italie	Description des caractéristiques observées à l'IRM dans le SMW	Série de cas	54 patients	Phénotype radiologique des IRM cérébrales	Atteinte neurologique Neuro-imagerie	96% des patients présentent des anomalies IRM : des anomalies du corps calleux, de l'hippocampe, des dilatations des ventricules cérébraux, des anomalies de la substance blanche, de volumineux noyaux gris centraux et des malformations corticales.
Conces MR. et al. 2020, Pediatr Dev Pathol ; 23 (4) : 322-325 Etats-Unis	Description d'un examen anatomo-pathologique encéphalique	Case Report	1 patient	Phénotype anatomo-pathologique	Neuro-anatomie	Description de l'examen neuro-pathologique de l'encéphale d'un patient atteint de SMW décédé à 19 ans. L'examen révèle une concordance avec les anomalies déjà rapportées dans la littérature en neuro-imagerie : il présentait une agénésie du corps calleux, une anomalie de rotation hippocampique, de volumineux noyaux gris centraux, un faible volume de substance blanche et des anomalies corticales.
Murray SB. et al, 2015, Am J Med Genet Part A 167A : 2402–2405 Etats Unis	Description d'un cas de polymicrogyrie chez un garçon avec SMW	Case Report	1 patient	Phénotype neurologique et radiologique	Atteinte neurologique Epilepsie	Description d'un nourrisson de sexe masculin, de 10 mois, ayant un SMW avec une polymicrogyrie, une épilepsie et une microcéphalie.
Cordelli DM. et al, 2013, Am J Med Genet Part A 161A : 273–284 Italie	Description du phénotype électro-physiologique de l'épilepsie des patients ayant un SMW.	Série de cas	22 patients	Description de l'épilepsie en SMW	Epilepsie	Une majorité des patients atteints de SMW présente une épilepsie. L'âge moyen d'apparition de l'épilepsie est de 14,5 mois. L'épilepsie est le plus souvent de type focal ou absence atypique. La 1 ^{ère} crise est majoritairement focale et le plus souvent favorisée par un contexte fébrile.
Babkina N. et al, 2016, Eur J Med Genet ; 59 (2) : 70-74 Etats Unis	Description d'un patient atteint de SMW ayant une encéphalopathie épileptique infantile précoce	Case report	1 patient	Description de l'épilepsie	Epilepsie	Les auteurs décrivent le cas d'un patient avec mutation faux sens de ZEB2 qui présente seulement une épilepsie infantile
Bonanni P. et al, 2017, Brain Dev ; 39 (9) : 727-734 Italie	Description d'une série de patients présentant un l'état de mal épileptique durant le sommeil	Série de cas	7 patients	Description d'état de mal épileptique	Epilepsie	5 patients ont présenté un état de mal épileptique durant le sommeil, avec une altération des fonctions motrices et cognitives en journée pour 3 d'entre eux. La normalisation du tracé électrique par un traitement approprié ou spontanément a permis une amélioration des performances cognitives, motrices et du langage pour 2 de ces patients. Les auteurs recommandent de réaliser un enregistrement EEG de nuit pour dépister les états de mal en cas de dégradation cognitive et dans le suivi des patients atteints de SMW.
Niemczyk J. et al, 2017, Res Dev Disabil ; 62 : 230–237 Pays-Bas	Description des troubles de la continence urinaire et fécale chez les patients avec SMW	Série de cas	47 patients	Evaluation des caractéristiques de l'incontinence à partir de questionnaires	Trouble de la continence	97.7% des patients avec SMW présentent une incontinence. Tous ces patients présentent une déficience intellectuelle mais la fréquence de l'incontinence dans le SMW semble plus élevée que dans d'autres pathologies avec DI. De nombreux patients présentent également des anomalies génito-urinaires et gastro-intestinales (maladie de Hirschsprung). Le taux élevés d'incontinence dans le SMW résultent d'une coexistence de facteurs organiques et fonctionnels.

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Evans E. et al, 2016, Am J Med Genet Part A 170A : 654–660 Australie	Description des anomalies du sommeil dans le SMW	Série de cas	35 patients	Evaluation des troubles du sommeil dans le SMW à partir d'un questionnaire	Troubles du sommeil	Les anomalies du sommeil de type réveils nocturnes ou réveil très matinal sont fréquent dans le SMW. A partir d'un questionnaire d'évaluation du sommeil, les auteurs confirment la présence quasi constante de ces troubles avec 53% des patients évalués comme borderline et 44% comme ayant un sommeil pathologique dans au moins un domaine du questionnaire. Les anomalies du sommeil doivent être recherchées chez tous les patients atteints de SMW et une consultation spécialisée du sommeil doit être envisagée si nécessaire.
DiPisa V. et al, 2019, Sleep Med ; 61 : 44-51 Italie	Etude video-polysomnographique chez des patients SMW	Série de cas	16 patients	Evaluation des troubles du sommeil à partir d'un questionnaire et de vidéo-polysomnographies	Troubles du sommeil	Confirmation de la fréquence des troubles du sommeil dans le syndrome comprenant des anomalies dans la transition sommeil-réveil, dans l'initiation et le maintien de l'endormissement. Par ailleurs, à l'aide de la vidéo-polysomnographie, les auteurs rapportent un pattern EEG du sommeil particulier, âge dépendant.
Evans E. et al, 2012, Am J Med Genet Part A 158A : 358–366 Australie	Description les troubles du comportement	Série de cas	61 patients	Evaluation des troubles du comportement des patients SMW comparés à des patients avec DI d'autre origine	Atteinte psychiatrique	Etude comparée à partir d'un questionnaire de troubles du comportement entre les patients atteints de SMW et des patients atteints de DI d'autres origines. Les troubles du comportement sont observés chez 30% des patients, que ce soit dans le groupe SMW ou dans le groupe DI. Les patients ayant un SMW présentent généralement un comportement sociable. Ils ont par contre des comportements répétitifs ou stéréotypés, les comportements oraux de type mâchonnement ou bruxisme et ont une sous-réaction à la douleur.
Besterman AD. et al, 2015, J Child Adolesc Psychopharmacol ; 25 (8) : 656–657 Etats Unis	Présentation de la prise en charge des troubles du comportement d'un cas de SMW	Case report	1 patient	Discussion de la prise en charge des troubles du comportement	Atteinte psychiatrique	Les auteurs décrivent la gestion psychopharmacologique des troubles de comportement d'une patiente de 5 ans. Ils soulignent l'importance d'avoir une action coordonnée entre spécialistes de l'épilepsie et des troubles du comportement en raison de la fréquence et de l'interrelation de ces 2 symptômes.
Atteintes digestives						
Ishihara N. et al, 2005, J Pediatr Surg ; 40 : 1411–1419 Japon	Etude des variations dans le plexus entérique neurale chez les patients avec SMW	Série de cas	4 patients	Description histologique de la maladie de Hirschsprung	Maladie de Hirschsprung	Tous les patients avec délétion <i>ZEB2</i> présentent une longueur supérieure à 3 cm du segment aganglionique. La variation des pathologies du plexus myentérique est en fonction des anomalies <i>ZEB2</i> et aussi en fonction des facteurs épigénétiques.
Bonnard A. et al, 2009, J Pediatr Surg ; 44 (3) : 587-591 France	Description des formes de maladie de Hirschsprung chez les patients SMW et de leur évolution	Série de cas	5 patients	Description du phénotype et de l'évolution de la maladie de Hirschsprung	Maladie de Hirschsprung	Les auteurs décrivent les diverses procédures chirurgicales pratiquées pour chaque patient atteint de SMW avec maladie de Hirschsprung. Les 5 patients présentaient des délétions ou mutations non-sens <i>ZEB2</i> . Le pronostic peut être imprévisible et sévère.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Leong M. et al, 2010, <i>Pediatr Dev Pathol</i> ; 13 (5) : 415-418 Angleterre	Description d'une particularité de la musculature lisse chez un patient avec SMW	Case report	1 patient	Description phénotypique de la maladie de Hirschsprung	Maladie de Hirschsprung	Les auteurs décrivent un patient avec une couche de muscle lisse supplémentaire avec un plexus neural, associée à un segment avec aganglionose. Après l'intervention chirurgicale le patient présente des alternances constipation/diarrhée dans le contexte du coude double observe.
Smigiel R. et al, 2010, <i>J Appl Genet</i> ; 51 (1) ; 111-113 Pologne	Description d'un cas clinique maladie de Hirschsprung chez une fille atteinte d'un SMW	Case Report	1 patient	Description phénotypique de la maladie de Hirschsprung	Maladie de Hirschsprung	Les auteurs suggèrent que les délétions plus larges sont associées avec une aganglionose plus sévère et en ce qui nécessite une prise en charge adaptée.
Suchi M. et al, 2020, <i>Pediatr Dev Pathol</i> . 23 (5) : 372-379 Etats Unis	Description des observations histologiques faites à partir de biopsies rectales	Série de cas	6 patients	Description de l'examen histologique de biopsies rectales et rectosigmoïdiennes	Maladie de Hirschsprung	3 patients présentaient une couche de muscle lisse surnuméraire. Les auteurs précisent que cette anomalie n'est pas spécifique du SMW, mais peut être liée au rôle de ZEB2 et de la voie de signalisation à laquelle il appartient qui est impliquée dans le développement du muscle intestinale durant l'embryogenèse.
Dagorno C. et al, 2020, <i>Pediatr Surg Int</i> ; 36 :1309-1315 France	Description de l'évolution à moyen et long terme de la maladie de Hirschsprung chez les patients SMW	Série de cas	10 patients (5 précédemment publiés par Bonnard et al en 2005)	Description de l'évolution de la maladie de Hirschsprung	Maladie de Hirschsprung	Etude mono-centrique, sur une période de 15 ans, 23 SMW ont été diagnostiqués, 10 (43%) présentaient une maladie de Hirschsprung, 20% de forme courte, 50% de forme intermédiaire et 30% colique totale. Le taux de complication post-chirurgicale était plus élevé que pour des patients ayant un Hirschsprung non syndromique.
Prijoles EJ. et al, 2009, <i>Am J Med Genet Part A</i> 152A : 484-485 Etats Unis	Description phénotypique des troubles digestifs dans SMW	Case report	1 patient	Description phénotypique	Atteinte digestive	Description d'un cas clinique avec SMW et dysphagie, signe clinique qui n'a pas été décrit jusqu'à maintenant. Les auteurs suggèrent une possible atteinte des ganglions nerveux. Ils suggèrent la besoin d'évaluer la motilité oropharyngée des patients SMW, surtout en cas des difficultés d'alimentation ou de déglutition.
Cui S. et al, 2011, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> ; 52 : 339-344 Etats Unis	Description d'un patient avec SMW qui présente une anomalie biliaire intrahépatique et des études expérimentales sur zebrafish pour démontrer l'effet de ZEB2 sur le développement biliaire	Case report et études fonctionnelles sur zebrafish	1 patient	Description phénotypique, génotypique et études fonctionnelles	Atteinte hépatique	Sur zebrafish les auteurs ont démontré l'expression de ZEB2 dans le foie en développement et aussi au niveau des voies biliaires et l'utilisation de morpholino antisense de ZEB2, conduit vers des anomalies de développement biliaires.
Malformations et atteintes d'organe						
Strenge S. et al, 2007, <i>Am J Med Genet A</i> ; 143A (13) : 1528-1530 Allemagne	Description d'un cas clinique avec un sling de l'artère pulmonaire et une sténose trachéale congénitale	Case report	1 patient	Description phénotypique	Atteinte cardiovasculaire et trachéale	Les auteurs suggèrent d'évoquer le SMW chez un patient présentant une dysmorphie faciale évocatrice et un trajet aberrant de l'artère pulmonaire (sling). La sténose trachéale congénitale est également considérée comme un signe associé au SMW.
Cano Sierra JD. et al, 2018, <i>Cardiol. Young</i> 28 (8) : 1074-1076 Colombie	Description de l'anomalie du trajet des artères pulmonaires dans le SMW	Case report	1 patient	Description phénotypique	Atteinte cardiovasculaire	Les auteurs rappellent qu'il est important de penser au SMW devant la découverte d'un trajet aberrant des artères pulmonaires (ou sling des artères pulmonaires). Cette malformation cardiaque est plus fréquente dans ce syndrome que dans la population générale.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Garavelli L. et al, 2005, Horm Res ; 63 (4) : 187-192 Italie	Description de l'atteinte génito-urinaire de 3 patients avec mutations ZEB2	Série de cas	3 patients et revue de la littérature	Description phénotypique	Atteinte génito-urinaire	L'hypospadias est commun chez les patients avec SMW. Cette revue de la littérature montre que 46% des garçons avec SMW présentent un hypospadias.
Pons L. et al, 2014, Orphanet Journal of Rare Diseases ; 9 : 2 France	Description d'asplénie/hyposplénie chez les patients SMW	Série de cas	6 patients	Description phénotypique	Asplénie	Les auteurs rapportent 4 cas d'asplénie/hyposplénie sur 6 patients atteints de SMW. Chez 3 patients, l'asplénie/hyposplénie s'est traduite par des infections récidivantes.
Nevarez Flores CG. et al, 2019, Pediatrics ; 143 (1) : e20180922 Etats Unis	Description d'un cas clinique de SMW ayant développé un purpura fulminans dans un contexte d'asplénie	Case Report	1 patient	Description phénotypique	Asplénie	Observation d'un cas clinique de purpura fulminans en contexte infectieux chez un patient ayant une asplénie et une DI. Le diagnostic de SMW a été évoqué secondairement. Les auteurs recommandent une recherche systématique de l'asplénie chez les patients atteints de SMW.
Adam MP. et al, 2008, Am J Med Genet A ; 146A (2) : 245-246 Etats Unis	Description d'un cas clinique avec SMW et craniosténose	Case report	1 patient	Description phénotypique	Craniosténose	Premier cas clinique de SMW présentant une craniosténose (coronale, unilatérale).
Hartill VL. et al, 2014, Clin Dysmorphol ; 23 (1) : 16-19 Angleterre	Description d'un cas clinique avec SMW et craniosténose	Case report	1 patient	Description phénotypique	Craniosténose	Nouveau cas de SMW avec craniosténose (métopique et coronale unilatérale). Chez une enfant qui présentait par ailleurs une cardiopathie, une dilatation pyélo-calicielle et une duplicité rénale, un retard de développement et une dysmorphie faciale. Les auteurs suggèrent de penser au SMW face à une craniosténose syndromique avec dysmorphie faciale et retard de développement.
Zollino M. et al, 2017, Front Neurosci ; 11 : 587 Italie	Description de craniosténoses syndromiques non associées aux mutations FGFRs.	Revue de la littérature craniosténoses	4 patients avec craniosténose sur les 214 SMW publiés dans la littérature	Description phénotypique de la craniosténose dans le SMW	Craniosténose	Cette revue de la littérature des craniosténoses syndromiques établie une incidence de la craniosténose de 1,9% dans le SMW. Le SMW est cité comme exemple de neurocristopathie où la craniosténose peut être un symptôme non spécifique. Le rôle de ZEB2 dans le développement des sutures des os du crâne est discuté sans être clairement établi.
Atteinte ophtalmologique et ORL						
Ariss M. et al, 2012, Ophthalmic Genetics, 33 (3) : 159–160 Etats Unis	Description des anomalies ophtalmologiques chez un patient avec SMW	Case reports	1 patient	Description du phénotype ophtalmologique	Atteinte ophtalmologique	Description d'une patiente de 9 ans, atteinte de SMW, qui présente des anomalies ophtalmologiques sévères comprenant une microphthalmie bilatérale, une cataracte et une aplasie rétinienne.
Kiraz A. et al, 2013, Genet Couns ; 24 (1) : 61-68 Turquie	Description d'un patient ayant une atrophie peri-pupillaire	Case Report	1 patient	Description du phénotype ophtalmologique	Atteinte ophtalmologique	Description d'un patient de 2 ans, atteint de SMW, qui présente une atrophie peri-pupillaire et une hypertrophie gingivale.

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tanteles GA. et al, 2014, Clinical Dysmorphology, 23 : 20–23 Chypre	Description des anomalies ophtalmologiques dans le SMW	Case reports	2 patients	Description du phénotype ophtalmologique	Atteinte ophtalmologique	Les deux patients présentent des anomalies ophtalmologiques de type colobome irien ou chorioretinien et aniridie. Ces malformations, en particulier les colobomes, doivent être inclus dans le spectre de SMW
Bourchany A. et al, 2015, Am J Med Genet Part A 167A :1587–1592 France	Description des anomalies ophtalmologiques dans le SMW	Série de cas	4 patients	Description du phénotype ophtalmologique	Atteinte ophtalmologique	Les auteurs décrivent les anomalies ophtalmologiques de 4 nouveaux patients et les comparent aux 9 patients dont l'atteinte ophtalmologique a été décrite auparavant. Les colobomes, l'atteinte du nerf optique, l'atrophie de l'épithélium de la rétine, les troubles de la réfraction et la cataracte font partie du spectre clinique du SMW.
Abdalla EM. et al, 2014, J Child Neurol ; 29 (12) : 168-170 Egypte	Description d'un cas de SMW, conçu par ICSI qui présente une surdité	Case report	1 patient	Description d'un cas de surdité	Atteinte ORL	Les auteurs décrivent un patient atteint de SMW qui présente une surdité neurosensorielle bilatérale.
Autres atteintes						
Ivanovski I. et al, 2020, Orphanet J Rare Dis ; 15 :151 Italie	Etablir des courbes de croissance spécifiques du SMW	Série de cas Travail collaboratif international	99 patients (53 filles, 46 garçons) issus de 20 pays	Analyse des courbes de croissances	Croissance	Production de courbes de croissance pour la taille, le poids, le PC et l'indice de masse corporelle pour filles et garçons atteints de SMW
Teraishi M. et al, 2017, Sci Rep ; 7 : 46565 Japon	Description des caractéristiques dermatologiques observées dans le SMW	Série de cas	12 patients (dont 8 déjà publiés)	Description phénotypique des caractéristiques dermatologiques	Atteinte dermatologique	Les auteurs décrivent l'atteinte cutanée (clinique et en microscopie électronique) de 12 patients atteints de SMW. Ils évoquent une atteinte similaire à celles de patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos, comme: une peau fine et douce, une hyper-laxité cutanée et articulaire, la formation de cicatrices atrophiques. En microscopie électronique les fibrilles de collagène sont de calibre diminué. Les études expérimentales chez la souris Zeb2-KO conditionnel montrent des modifications dans la matrice extracellulaire et collagène.
Valera ET. et al, 2013, Childs Nerv Syst 29 (12) : 2151–2155 Bresil	Description d'un cas clinique de SMW associé à une tumeur du système nerveux centrale	Case reports	1 patient	Description du phénotype oncologique	Atteinte oncologique	Premier article décrivant l'apparition, chez un patient atteint de SMW, de 2 tumeurs cérébrales malignes (un médulloblastome et un glioblastome) à 10 ans intervalle.
Spunton M. et al, 2018, Pediatr Rep ; 10 (1) : 7514 Italie	Description des problématiques de l'anesthésie de patients atteints de SMW	Série de cas	11 patients	Etude basée sur un questionnaire adressé aux parents de patients ayant nécessité une anesthésie générale	Anesthésie	Sur les 37 interventions chirurgicales ou examens (IRM) réalisées sous anesthésie générale chez les 11 patients inclus dans l'étude, 2 complications ont été recensées. Le SMW ne semble pas conférer de risque anesthésique particulier mais les auteurs relatent les difficultés d'intubation et de sevrage de la ventilation chez ces patients.
Diagnostic prénatale						
Espinosa-Parilla Y. et al,	Analyse du gène <i>ZEB2</i> dans une	Série de cas	6 fœtus	Recherche de cas	Diagnostic fœtal	<i>ZEB2</i> n'est pas un gène majeur dans les agénésies isolées du corps

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2004, Prenat Diagn ; 24 : 298–301 France	cohorte de fœtus ayant une agénésie isolée du corps		analysés : aucune anomalie de <i>ZEB2</i> identifiée	de SMW au sein d'une cohorte de fœtus avec agénésie du corps calleux		calleux, cependant, l'analyse de ce gène peut être envisagée devant une agénésie du corps calleux lorsque les traits du visage soulèvent la possibilité d'un SMW. L'analyse du gène <i>ZEB2</i> dans une cohorte de 6 fœtus ayant une agénésie de corps calleux isolée n'a identifié aucun cas de SMW.
Choy KW. et al, 2010, Obstet Gynecol ; 115 (2) : 462–465 Chine	Description d'un cas clinique de SMW diagnostiqué en prénatal par analyse chromosomique sur puces à ADN	Case report	1 patient	Description phénotypique et génétique d'un fœtus	Diagnostic prénatal	Les auteurs décrivent le cas d'un fœtus de 13 semaines d'aménorrhée (SA) présentant une augmentation de la clarté nucale et une anomalie génitale. L'analyse chromosomique sur puce à ADN a montré une délétion 2q22.3 comportant <i>ZEB2</i>
Spaggiari E. et al, 2013, Eur J Med Genet ; 56 (6) : 297-300 France	Description du cas d'un fœtus avec corps calleux court porteur d'une mutation <i>ZEB2</i> .	Case report	1 patient	Description phénotypique et génotypique d'un fœtus	Diagnostic fœtal	Les auteurs rapportent le cas d'un fœtus avec SMW suspecté à l'autopsie après interruption médicale de grossesse devant l'association d'une cardiopathie, d'une hypoplasie du corps calleux, d'une urétéro-hydronéphrose et d'une artère ombilicale unique. L'autopsie a révélé des signes histologiques de maladie de Hirschsprung et une dysmorphie faciale typique ayant permis de guider les tests génétiques vers une analyse du gène <i>ZEB2</i> qui a mis en évidence une mutation ponctuelle <i>de novo</i> .
Zhou Y. et al, 2014, Prenatal Diagnosis ; 34 : 296–298 Chine	Description du cas d'un fœtus avec SMW	Case report	1 patient	Description phénotypique et génotypique chez un	Diagnostic prénatal	Description d'un 2èmes cas de SMW foetal par délétion 2q22 contenant <i>ZEB2</i> . Ce fœtus présentait une augmentation de la clarté nucale, un micro-rétrognathisme, une hypoplasie du corps calleux, un hypospadias, une artère ombilicale unique et une cardiopathie congénitale. La grossesse a été interrompue à 19SA.
Evans CA. et al, 2019, Am J Med Genet ; 179A : 2152–2157 Australie	Description du cas d'un fœtus présentant une microphthalmie sévère bilatérale et une anomalie cardiaque congénitale	Case report	1 patient	Description phénotypique et génotypique d'un fœtus	Diagnostic prénatal	Description d'un fœtus présentant une microphthalmie, une anomalie cardiaque et une dysmorphie faciale évocatrice de SMW. L'analyse d'exome a mis en évidence une mutation nonsense de <i>ZEB2</i> , survenue <i>de novo</i> .
McGaughran J. et al, 2005, Am J Med Genet A ; 137A : 302-304 Australie	Rapporter un cas de récurrence familiale	Case report	1 cas familial	Description phénotypique et génotypique d'un cas familial	Récurrence familiale intra-	Récurrence de SMW chez une fille et un garçon de la même famille issus de parents sains. La même mutation tronquante a été identifiée chez ces 2 enfants, non retrouvée chez leurs parents. Suspicion de mosaïcisme germlinal.
Ohtsuka M. et al, 2008, J Child Neurol ; 23 : 274-278 Japon	Rapporter un cas de récurrence familiale	Case report	1 cas familial	Description phénotypique et génotypique d'un cas familial	Récurrence familiale intra-	Récurrence de SMW chez un garçon et 2 filles d'une famille. La même mutation faux-sens a été identifiée, par séquençage ciblé, chez le plus jeune enfant de la famille dans le cadre de l'exploration d'une épilepsie avec retard psychomoteur et dysmorphie faciale. La mutation a en suite été recherchée chez ses 2 sœurs aînées qui présentaient une déficience intellectuelle inexpliquée et une dysmorphie similaire.
Aspect moléculaire, fonctionnel et corrélation Génotype-Phénotype						
Wakamatsu N. et al, 2001, Nat Genet ; 27:269-270 Japon	Identification du gène responsable du SMW					

Argumentaire – PNDS Syndrome de Mowat-Wilson

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cacheux V. et al, 2001, Hum Mol Genet ; 10 :1503-1510 France	Identification du gène responsable du SMW	Etude du point de cassure de la translocation porté par l'un des patients	5 patients	Génotypage		Découverte du gène <i>ZEB2</i> au point de cassure d'une translocation impliquant le chromosome 2 et associé au phénotype décrit par Mowat en 1998. Découverte de 4 mutations avec décalage du cadre de lecture chez les 4 autres patients présentant le même phénotype.
Saunders CJ. et al, 2009, Am J Med Genet A ; 149A (11) : 2527-2531 Etats Unis	Proposer une stratégie coût/efficacité d'analyse génétique devant une suspicion de SMW	Série de cas Analyse des mutations précédemment décrites	27 patients	Description phénotypique, génotypique	Le test génétique dans le SMW	Description des résultats du test génétique des 27 patients avec SMW. Revue de la littérature sur le plan génétique du SMW. Proposition d'une stratégie coût/efficacité de la prescription du test génétique devant une suspicion de SMW
Dastot-Le Moal FD. et al, 2007, Hum Mutat ; 28 (4) : 313-321 France	Description des génotypes associés au SMW connus jusqu'en 2007	Revue de la littérature				Les auteurs rapportent les 40 mutations décrites en SMW jusqu'en 2007
Ghoumid J. et al, 2013, Hum Mol Genet ; 22 (13) : 2652-2661 France	Analyse fonctionnelle des mutations du gène <i>ZEB2</i> observées chez 3 patients	Série de cas	3 patients	Etude clinique et moléculaire et fonctionnelle des mutations décrites	Description clinique, description génotype - phénotype	Analyse fonctionnelle des mutations <i>ZEB2</i> , au niveau du domaine C-ZF, décelés pour 3 patients, en indiquant un mécanisme par perte de fonction partielle et responsables d'un phénotype modéré de SMW
Zweier C. et al, 2003, J Med Genet ; 40 (8) : 601-605 Allemagne	Rechercher une corrélation génotype - phénotype dans le SMW par l'étude de 4 patients ayant des délétions cryptiques de <i>ZEB2</i>	Série de cas	4 patients et comparaison avec 27 patients de la littérature	Description phénotypique, génotypique	Génotype-Phénotype	Les auteurs n'ont pas observé de corrélations génotype-phénotype entre patients SMW porteurs de délétion et ceux porteurs de mutation tronquantes de <i>ZEB2</i> . Il n'a pas été identifié de corrélation entre le phénotype et la taille de la délétion <i>ZEB2</i> en dehors d'un patient ayant une délétion très large. Il n'y a pas de récurrence de la localisation des points de cassure.
Pradier B. et al, 2014, Eur J Pain ; 18 : 249-257 Allemagne	Analyse du rôle de <i>ZEB2</i> pour la douleur inflammatoire et neuropathique	Etude expérimentale chez les animaux mutés <i>ZEB2</i>	Etude chez les animaux <i>ZEB2</i> +/-	L'analyse de la douleur pour des souris mutées dans <i>ZEB2</i>	Atteinte neurologique sensorielle nociceptive	<i>Zeb2</i> est impliqué dans le développement des neurones primaires sensorielles. Pour les souris <i>ZEB2</i> +/- s'observe un phénotype hypo algésique pour la douleur inflammatoire mais pas pour la douleur neuropathique. Ces data suggèrent que l'hypo réaction à la douleur est plutôt le résultat d'une responsivité réduite à la stimulation nociceptive par rapport à une incapacité pour la communication de la douleur.
Epifanova E. et al, 2019. Brain Res 15 ; 1705 :24-31 Allemagne-Russie	Etude du rôle de <i>ZEB2</i> /Sip1 dans le neuro-développement					

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données: PubMed Sites internet: • GeneReviews, OMIM (ncbi.nlm.nih.gov) • Orphanet (orpha.net) • Inserm (inserm.fr)
Période de recherche	1998-2021
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	A voir plus haut
Nombre d'études recensées	172
Nombre d'études retenues	75

Critères de sélection des articles

Critères de sélection des articles:

- recommandations de bonnes pratiques
- articles de revues
- séries de patients et cas cliniques isolés documentés sur le plan du génotype
- langues anglaises, françaises

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). Néanmoins tous les patients analysés avaient une confirmation génétique (les cas les plus anciens n'ayant pas été retenus).

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Yline CAPRI, Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile de France (coordonnées du CR/CC), sous la direction de (directeur du CR).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Yline CAPRI, pédiatre généticienne, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.
- P^r Alain VERLOES, généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Irina GUIRGEA, généticienne moléculaire, Hôpital Armand Trousseau, Paris,
- P^r Arnaud BONNARD, chirurgien viscérale pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris,
- D^r Cherine BENZOUID, Cardiopédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris
- D^r Laetitia LAMBERT, généticienne, Service de génétique médicale et CRMR Anomalies de développement-Est, Nancy
- Dr Alexandra AFENJAR, généticienne neuropédiatre, Hôpital Trousseau et CRMR Déficiences intellectuelles de causes rares, Paris
- Dr Camille DESPRAIRIES, neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Faustine AGEORGES, neuropsychologue, Hôpital Robert Debré, Paris

Bibliographie

- Dr Diana BOLCA, Département de Génétique Hôpital Robert Debré

Groupe de relecture

- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, généticienne, Hôpital d'Enfants et CRMR Anomalies du développement-Est, Dijon.
- Dr Marie VINCENT, généticienne, CHU de Nantes et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Nantes.
- Pr Didier LACOMBE, généticien, CHU de Bordeaux, INSERM U1211 et CRMR Anomalies du développement-Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, Bordeaux.
- Pr Patrick EDERY, généticien, Hôpital Femme-Mère-Enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Bron.
- Dr Annick TOUTAIN, généticienne, Hôpital Bretonneau et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Tours.
- Dr Sandra WHALEN, généticienne, Hôpital Armand Trousseau et CRMR Anomalie du développement-IdF, Paris.
- Dr Sabine SIGAUDY, généticienne, Hôpital La Timone et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Marseille.
- Dr Juliette PIARD, généticienne, CHU de Besançon et CRMR Anomalies du développement-Est, Besançon.
- Dr Elise SCHAEFER, généticienne, Institut de Génétique médicale d'Alsace et CRMR Anomalies du développement-Est, Strasbourg.
- Dr Jamal GHOUIMID, généticien, Hôpital Jeanne de Flandre et CRMR Anomalie du développement-Inter région Nord Ouest, Lille.
- Pr Sylvie ODENT, généticienne, Hôpital Sud et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Rennes.
- Dr Christine FRANCANET, généticienne, Hôpital Estain et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Clermont Ferrand.

- Dr Marjolaine WILLEMS, généticienne, Hôpital Armand de Villeneuve et CRMR Anomalie de développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Montpellier.
- Dr Alice GOLDENBERG, généticienne, Unité de génétique Médicale et CRMR Anomalie du développement-Inter région-Nord Ouest, Rouen.
- Pr Dominique BONNEAU, CHU Angers et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Angers.
- Dr Marion GERARD, généticienne, CHU de Caen et CRMR Anomalies du développement-Inter région-Nord Ouest, Caen.
- Pr Julien THEVENON, généticien, Hôpital Couple enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Grenoble.
- Pr Jeanne AMIEL, généticienne, Hôpital Necker-Enfants malades et CRMR anomalies du développement-IdF, Paris.
- Pr Brigitte GILBERT, généticienne, CHU Poitier et CRMR Anomalies du développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Poitier.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de Mowat-Wilson ont rempli une déclaration publique d'intérêt disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org>)

Les déclarations publiques 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 » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique = 1

Réunion bibliographique le 03/07/2020

Visioconférence ou e-meeting = 3

Réunion préparatoire le 20/02/2021

Réunion de synthèse le 30/04/2021

Réunion de correction du document principal le 30/06/2021

Références bibliographiques

- Abdalla EB., Zayed LH. Mowat-Wilson syndrome: deafness in the first Egyptian case who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Child Neurol* 2014 ; 29 (12) : 168-170.
- Adam MP., Conta J., Bean LJH. Mowat-Wilson Syndrome. 2007 Mar 28 [Updated 2019 Jul 25]. 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.
- Adam MP., Schelley S., Gallagher R., Brady AN., Barr K., Blumberg B., Shieh JTC., Graham J., Slavotinek A., Martin M., Keppler-Noreuil K., Storm AL., Hudgins L. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2006 ; 140A : 2730–2741.
- Adam MP., Justice AN., Bean LJH., Fernhoff PM. Mowat-Wilson syndrome with craniosynostosis: a case report. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A (2) : 245-246.
- Albino da Paz J., Kim CA., Goossens M., Giurgea I., Marques-Dias MJ. Mowat-Wilson syndrome: neurological and molecular study in seven patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2015 ; 73 (1) : 12-17.
- Ariss M., Natan K., Friedman N., Traboulsi EI. Ophthalmologic abnormalities in Mowat-Wilson syndrome and a mutation in ZEB2. *Ophthalmic Genet* 2012 ; 33 (3) : 159-160.
- Babkina N., Deignan JL., Lee H., Vilain E., Sankar R., Giurgea I., Mowat D., Graham JM. Early Infantile Epileptic Encephalopathy with a de novo variant in ZEB2 identified by exome sequencing. *Eur J Med Genet* 2016 ; 59 (2) : 70-74.
- Besterman AD., Hendren LH. Psychopharmacological Management of Problem Behaviors in Mowat-Wilson Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015 ; 25 (8) : 656-657.
- Bonanni P., Negrin S., Volzone A., Zanotta N., Epifanio R., Zucca C., Osanni E., Petacchi E., Fabbro F. Electrical status epilepticus during sleep in Mowat-Wilson syndrome. *Brain Dev* 2017 ; 39 (9) : 727-734.
- Bonnard A., Zeidan S., Degas V., Viala J., Baumann C., Berrebi D., Perrusson O., El Ghoneimi A. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 (3) : 587-591.
- Bourchany A., Giurgea I., Thevenon J., Goldenberg A., Morin G., Bremond-Gignac D., Paillot C., Lafontaine PO., Thouvenin D., Massy J., Duncombe A., Thauvin-Robinet C., Masurel-Paulet A., El Chehadeh S. Huet F., Bron A., Creuzot-Garchet C., Lyonnet S., Faivre L. Clinical spectrum of eye malformations in four patients with Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2015 ; 167 (7) : 1587-1592.
- Cacheux V., Dastot-Le Moal F., Kääriäinen H., Bondurand N., Rintala R., Wilson D., Goossens M. Loss-of-function mutations in SIP1 Smad interacting protein 1 result in a syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 (14) : 1503-1510.
- Cano Sierra JD., Mestra CF., Dumit MAR. Incidental finding of pulmonary arterial sling during patent ductus arteriosus surgery in a patient with Mowat-Wilson syndrome. *Cardiol Young* 2018 ; 28 (8) : 1074-1076.
- Cerruti Mainardi PC., Pastore G., Zweier C., Rauch A. Mowat-Wilson syndrome and mutation in the zinc finger homeo box 1B gene: a well defined clinical entity. *J Med Genet* 2004 ; 41 (2) : e16.
- Choy KW., To KF., Chan AWH., Lau TK., Leung TY. Second-trimester detection of Mowat-Wilson syndrome using comparative genomic hybridization microarray testing. *Obstet Gynecol.* 2010 ; 115 (2) : 462-465.
- Conces MR., Hughes A., Pierson CR. Neuropathology of Mowat-Wilson Syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2020 ; 24 (4) : 322-325.
- Cordelli DM., Garavelli L., Savasta S., Guerra A., Pellicciari A., Giordano L., Bonetti S., Cecconi I., Wischmeijer A., Seri M., Rosato S., Gelmini C., Della Giustina E., Ferrari AR., Zanotta N., Epifanio R., Grioni D., Malbora B., Mammi I., Mari F., Buoni S., Mostardini R., Grosso S., Pantaleoni C., Doz M., Poch-Olivé ML., Rivieri F., Sorge G., Simonte G., Licata F., Tarani L., Terazzi E., Mazzanti L., Cerruti

- Mainardi P., Boni A., Faravelli F., Grasso M., Bianchi P., Zollino M., Franzoni E. Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. *Am J Med Genet A* 2013; 161A (2) : 273-284.
- Cordelli DM, Di Pisa V, Fetta A, Garavelli L, Maltoni L, Soliani L, Ricci E. Neurological Phenotype of Mowat-Wilson Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 27;12(7):982.
- Coyle D., Puri P. Hirschsprung's disease in children with Mowat-Wilson syndrome. *Pediatr Surg Int* 2015 ; 31 (8) : 711-717.
- Cui S., Erlichman J., Russo P., Haber BA., Matthews RP. Intrahepatic biliary anomalies in a patient with Mowat-Wilson syndrome uncover a role for the zinc finger homeobox gene *zfhx1b* in vertebrate biliary development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 (3) : 339-344.
- Dagorno C., Pio L., Capri Y., Ali L., Giurgea I., Qoshe L., Morcrette G., Julien-Marsollier F., Sommet J., Chomton M., Berrebi D., Bonnard A. *Pediatr Surg Int* 2020 ; 36 (11) : 1309-1315.
- Dastot-Le Moal F., Wilson M., Mowat D., Collot N., Niel F., Goossens M.. *ZFHX1B* mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mutat* 2007 ; 28 (4) : 313-321.
- Di Pisa V., Provini F., Ubertiello S., Bonetti S., Ricci E., Ivanovski I., Caraffi SG., Giordano L., Accorsi P., Savasta S., Raviglione F., Boni A., Grioni D., Graziano C., Garavelli L., Cordelli DM. Sleep in Mowat-Wilson Syndrome: a clinical and video-polysomnographic study. *Sleep Med* 2019 ; 61 : 44-51.
- Epifanova E., Babaev A., Newman G., Tarabykin V. Role of *Zeb2/Sip1* in neuronal development. *Brain Res* 2019 ; 1705 : 24-31.
- Espinosa-Parrilla Y., Encha-Razavi F., Attié-Bitach T., Martinovic J., Morichon-Delvallez N., Munnich A. Vekemens M., Lyonnet S., Amiel J. Molecular screening of the *ZFHX1B* gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2004 ; 24 (4) : 298-301.
- Evans E., Einfeld S., Mowat D., Taffe J., Tonge B., Wilson M. The behavioral phenotype of Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2012 ; 158A (2) : 358-366.
- Evans E., Mowat D., Wilson M., Einfeld S. Sleep disturbance in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2016 ; 170 (3) : 654-660.
- Evans CA., Pinner J., Chan CY., Bowyer L., Mowat D., Buckley MF., Roscioli T. Fetal diagnosis of Mowat-Wilson syndrome by whole exome sequencing. *Am J Med Genet A* 2019 ; 179 (10) : 2152-2157.
- Garavelli L., Donadio A., Zanicca C., Banchini G., Della Giustina E., Bertani G., Albertini G., Del Rossi C., Zweier C., Rauch A., Follino M., Neri G. Hirschsprung disease, mental retardation, characteristic facial features, and mutation in the gene *ZFHX1B* (*SIP1*): confirmation of the Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2003 ; 116° (4) : 385-388.
- Garavelli L., Cerruti-Mainardi P., Virdis R., Pedori S., Pastore G., Godi M., Provera S., Rauch A., Zweier C., Zollino M., Banchini G., Longo N., Mowat D., Neri G., Bernasconi S. Genitourinary anomalies in Mowat-Wilson syndrome with deletion/mutation in the zinc finger homeobox 1B gene (*ZFHX1B*). Report of three Italian cases with hypospadias and review. *Horm Res* 2005 ; 63 (4) : 187-192.
- Garavelli L., Cerruti-Mainardi P. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2 : 42.
- Garavelli L., Zollino M., Cerruti-Mainardi P., Gurrieri F., Rivieri F., Soli F., Verri R., Albertini E., Favaron E., Zignani M., Orteschi D., Bianchi P., Faravelli F., Forzano F., Seri M., Wischmeijer A., Turchetti D., Pompili E., Gnoli M., Cocchi G., Mazzanti L., Bergamaschi R., De Brasi D., Sperandeo MP., Mari F., Uliana V., Mostardini R., Cecconi M., Grasso M., Sassi S., Sebastio G., Renieri A., Silengo M., Bernasconi S., Wakamatsu N., Neri G.. Mowat-Wilson syndrome: facial phenotype changing with age: study of 19 Italian patients and review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2009 ; 149A : 417-426.
- Garavelli L., Ivanovski I., Caraffi SG., Santodirocco D., Pollazzon M., Cordelli DM., Abdalla E., Accorsi P., Adam MP., Baldo C., Bayat A., Belligni E., Bonvicini F., Breckpot J., Callewaert B., Cocchi G., Cuturilo G., Devriendt K., Dinulos MB., Djuric O., Epifanio R., Faravelli F., Formisano D., Giordano L.,

Grasso M., Grønberg S., Iodice A., Iughetti L., Lacombe D., Maggi M., Malbora B., Mammi I., Moutton S., Møller R., Muschke P., Napoli M., Pantaleoni C., Pascarella R., Pellicciari A., Poch-Olive M.L., Raviglione F., Rivieri F., Russo C., Savasta S., Scarano G., Selicorni A., Silengo M., Sorge G., Tarani L., Tone LG., Toutain A., Trimouille A., Valera ET., Vergano SS., Zanotta N., Zollino M., Dobyns WB., Paciorkowski AR. Neuroimaging findings in Mowat-Wilson syndrome: a study of 54 patients. *Genet Med* 2017 ; 19 (6) : 691-700.

Ghoumid J., Drevillon L., Alavi-Naini SM., Bondurand N., Rio M., Briand-Suleau A., Nasser M., Goodwin L., Raymond P., Yanicostas C., Goossens M., Lyonnet S., Mowat D., Amiel J., Soussi-Yanicostas N., Giurgea I. ZEB2 zinc-finger missense mutations lead to hypomorphic alleles and a mild Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 (13) : 2652-2661.

Hartill VL., Pendlebury M., Hobson E.. Mowat-Wilson syndrome associated with craniosynostosis. *Clin Dysmorphol* 2014 ; 23 (1) : 16-19.

Ho S., Luk HM., Chung BH., Fung JL., Mak HH., Lo IFM. Mowat-Wilson syndrome in a Chinese population: A case series. *Am J Med Genet A* 2020 ; 182 (6) : 1336-1341.

Inserm. Déficiences intellectuelles. Synthèse et recommandations. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2016, XVI-140 p.

Ishihara N., Yamada K., Yamada Y., Miura K., Kato J., Kuwabara N., Hara Y., Kobayashi Y., Hoshino K., Nomura Y., Mimaki M., Ohya K., Matsushima M., Nitta H., Tanaka K., Segawa M., Ohki T., Ezoe T., Kumagai T., Onuma A., Kuroda T., Yoneda M., Yamanaka T., Saeki M., Segawa M., Saji T., Nagaya M., Wakamatsu N. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFX1B mutations and deletions at 2q22-q24.1. *Med Genet* 2004 ; 41 : 387-393.

Ishihara N., Shimada A., Kato J., Niimi N., Tanaka S., Miura K., Suzuki T., Wakamatsu N., Nagaya M. Variations in aganglionic segment length of the enteric neural plexus in Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40 (9) : 1411-1419.

Ivanovski I., Djuric O., Caraffi SG., Santodirosso D., Pollazzon M., Rosato S., Cordelli DM., Abdalla E.,

Accorsi P., Adam MP., Ajmone PF., Badura-Stronka M., Baldo C., Baldi M., Bayat A., Bigoni S., Bonvicini F., Breckpot J., Callewaert B., Cocchi G., Cuturilo G., De Brasi D., Devriendt K., Dinulos MB., Hjortshøj TD., Epifanio R., Faravelli F., Fiumara A., Formisano D., Giordano L., Grasso M., Grønberg S., Iodice A., Iughetti L., Kuburovic V., Kutkowska-Kazmierczak A., Lacombe D., Lo Rizzo C., Luchetti A., Malbora B., Mammi I., Mari F., Montorsi G., Moutton S., Møller RS., Muschke P., Nielsen JEK., Obersztyn E., Pantaleoni C., Pellicciari A., Pisanti MA., Prpic I., Poch-Olive ML., Raviglione F., Renieri A., Ricci E., Rivieri F., Santen GW., Savasta S., Scarano G., Schanze I., Selicorni A., Silengo M., Smigiel R., Spaccini L., Sorge G., Szczaluba K., Tarani L., Tone LG., Toutain A., Trimouille A., Valera ET., Vergano SS., Zanotta N., Zenker M., Conidi A., Zollino M., Rauch A., Zweier C., Garavelli L. Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat-Wilson. *Genet Med* 2018 ; 20 (9) : 965-975.

Ivanovski I., Djuric O., Broccoli S., Caraffi SG., Accorsi P., Adam MP., Avela K., Badura-Stronka M., Bayat A., Clayton-Smith J., Cocco I., Cordelli DM., Cuturilo B., Di Pisa V., Dupont-Garcia J., Gastaldi R., Giordano L., Guala A., Hoei-Hansen C., Inaba M., Iodice A., Nielsen JEK., Kuburovic V., Lazalde-Medina B., Malbora B., Mizuno S., Moldovan O., Møller RS., Muschke P., Otelli V., Pantaleoni C., Piscopo C., Poch-Olive ML., Prpic I., Reina PM., Raviglione F., Ricci M., Scarano E., Simonte G., Smigiel R., Tanteles G., Tarani L., Trimouille A., Valera ET., Vergano SS., Writzl K., Callewaert B., Savasta S., Street ME., Iughetti L., Bernasconi S., Rossi PG., Garavelli L. Mowat-Wilson syndrome : growth charts. *Orphanet J Rare Dis* 2020 ; 15 (1) : 151.

Khan RAW., Chen J., Wang M., Li Z., Shen J., Wen Z., Song Z., Li W., Xu Y., Wang L., Shi Y. A new risk locus in the ZEB2 gene for schizophrenia in the Han Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016 ; 66 : 97-103.

Kilic E., Cetinkaya A., Utine GE., Boduroğlu K. A Diagnosis to Consider in Intellectual Disability: Mowat-Wilson Syndrome. *J Child Neurol* 2016 ; 31 (7) : 913-917.

Kiraz A., Aldemir O., Karabulut Y., Dundar M. A new finding in a patient with Mowat Wilson syndrome: peripupillary atrophy and gingival hypertrophy. *Genet Couns* 2013 ; 24 (1) : 61-68.

- Leong M., Verey F., Newbury-Ecob R., Ramani P. Supernumerary intestinal muscle coat in a patient with Hirschsprung disease/Mowat-Wilson syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2010 ; 13 (5) : 415-418.
- McGaughran J., Sinnott S., Dastot-Le Moal F., Wilson M., Mowat D., Sutton B., Goossens M. Recurrence of Mowat-Wilson syndrome in siblings with the same proven mutation. *Am J Med Genet A* 2015 ; 137A (3) : 302-304.
- Moore SW. Chromosomal and related Mendelian syndromes associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2012 ; 28 (11) : 1045-1058.
- Mowat DR., Croaker GD., Cass DT., Kerr BA., Chaitow J., Adès LC., Chia NL., Wilson MJ. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 1998 ; 35 (8) : 617-623.
- Mowat DR., Wilson MJ., Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003 ; 40 (5) : 305-310.
- Murray SB., Spangler BB., Helm BM., Vergano SS. Polymicrogyria in a 10-month-old boy with Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2015 ; 167A (10) : 2402-2405.
- Nevarez Flores CG., Sun AP., Hast H. Mowat-Wilson Syndrome Presenting With Purpura Fulminans. *Pediatrics* 2019 ; 143 (1) : e20180922.
- Niemczyk J., Einfeld S., Mowat D., Equit M., Wagner C., Curfs L., von Gontard A. Incontinence and psychological symptoms in individuals with Mowat-Wilson Syndrome. *Res Dev Disabil* 2017 ; 62 : 230-237.
- Ohtsuka M., Oguni H., Ito Y., Nakayama T., Matsuo M., Osawa M., Saito K., Yamada Y., Wakamatsu N. Mowat-Wilson syndrome affecting 3 sibs. *J Child Neurol* 2008 ; 23 (3) : 274-278.
- Pons L., Dupuis-Girod S., Cordier MP., Ederly P., Rossi M. ZEB2, a new candidate gene for asplenia. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; 9 : 2.
- Pradier B., Jeub M., Markert A., Mauer D., Tolksdorf K., Van de Putte T., Seuntjens E., Gailus-Durner V., Fuchs H., Hrabě de Angelis M., Huylebroeck D., Beck H., Zimmer A., Rácz I. Smad-interacting protein 1 affects acute and tonic, but not chronic pain. *Eur J Pain* 2014 ; 18 (2) : 249-257.
- Prioles EJ., Adam M. Mowat-Wilson syndrome with associated dysphagia. *Am J Med Genet A* 2010 ; 152A (2) : 484-485.
- Saunders CJ., Zhao W., Ardinger HH. Comprehensive ZEB2 gene analysis for Mowat-Wilson syndrome in a North American cohort: a suggested approach to molecular diagnostics. *Am J Med Genet A* 2009 ; 149A (11) : 2527-2531.
- Smigiel R., Szafranska A., Czyzewska M., Rauch A., Zweier C., Patkowski D. Severe clinical course of Hirschsprung disease in a Mowat-Wilson syndrome patient. *J Appl Genet* 2010 ; 51 (1) : 111-113.
- Spaggiari E., Baumann C., Alison M., Oury JF., Belarbi N., Dupont C., Delezoide AL. Mowat-Wilson syndrome in a fetus with antenatal diagnosis of short corpus callosum: advocacy for standard autopsy. *Eur J Med Genet* 2013 ; 56 (6) : 297-300.
- Spunton M., Garavelli L., Cerutti-Mainardi P., Emmig U., Finale E., Guala A. Anesthesia in Mowat-Wilson syndrome: information on 11 Italian patients. *Pediatr Rep* 2018 ; 10 (1) : 7514.
- Streng S., Heinritz W., Zweier C., Rauch A., Rolle U., Merckenschlager A., Froster UG. Pulmonary artery sling and congenital tracheal stenosis in another patient with Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143A (13) : 1528-1530.
- Suchi M., Calkins CM., Chogle A., Bond JS., Kapur RP. Submucosal Supernumerary Smooth Muscle Coat: A Common Histologic Finding in Mowat-Wilson Syndrome With or Without Hirschsprung Disease. *Pediatr Dev Pathol* 2020 ; 23 (5) : 372-379.
- Tan WH., Bird LM., Thibert RL., Williams CA. If not Angelman, what is it? A review of Angelman-like syndromes. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A(4):975-92.
- Tanteles GA., Christophidou-Anastasiadou V. Ocular phenotype of Mowat-Wilson syndrome in the first reported Cypriot patients: an under-recognized association. *Clin Dysmorphol* 2014 ; 23 (1) : 20-23.

Teraishi M., Takaishi M., Nakajima K., Ikeda M., Higashi Y., Shimoda S., Asada Y., Hijikata A., Ohara O., Hiraki Y., Mizuno S., Fukada T., Furukawa T., Wakamatsu N., Sano S. Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 46565.

Valera ET., Teixeira Ferraz S., Brassesco MS., Zhen X., Shen Y., dos Santos AC., Neder L., Oliveira RS., Scrideli CA., Tone LG. Mowat-Wilson syndrome: the first report of an association with central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst* 2013 ; 29 (12) : 2151-2155.

Wakamatsu N., Yamada Y., Yamada K., Ono T., Nomura N., Taniguchi H., Kitoh H., Mutoh N., Yamanaka T., Mushiaki K., Kato K., Sonta S., Nagaya M. Mutation in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 2001 ; 27 (4) : 369-370.

Wenger TL., Harr M., Ricciardi S., Bhoj E., Santani A., Adam MP., Barnett SS., Ganetzky R., McDonald-McGinn DM., Battaglia D., Bigoni S., Selicorni A., Sorge G., Monica MD., Mari F., Andreucci E., Romano S., Cocchi G., Savasta S., Malbora B., Marangi G., Garavelli L., Zollino M., Zackai EH. CHARGE-like presentation, craniosynostosis and mild Mowat-Wilson Syndrome diagnosed by recognition of the distinctive facial gestalt in a cohort of 28 new cases. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A (10) : 2557-2566.

Yamada Y., Nomura N., Yamada K., Matsuo M., Suzuki Y., Sameshima K., Kimura R., Yamamoto Y., Fukushima D., Fukuhara Y., Ishihara N., Nishi E., Imataka G., Suzumura H., Hamano S., Shimizu K., Iwakoshi M., Ohama K., Ohta A., Wakamoto H., Kajita M., Miura K., Yokochi K., Kosaki K., Kuroda T., Kosaki R., Hiraki Y., Saito K., Mizuno S., Kurosawa K., Okamoto N., Wakamatsu N. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A (8) : 1899-1908.

Zhou Y., Huang J., Cheng YK., Leung TY., Pooh RK., Lo FM., Choy KW. Recurrent structural malformations identified among Mowat-Wilson syndrome fetuses. *Prenat Diagn* 2014 ; 34 (3) : 296-298.

Zollino M., Garavelli L., Rauch A. Clinical utility gene card for: Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 (8).

Zollino M., Lattante S., Orteschi D., Frangella S., Doronzio PN., Contaldo I., Mercuri E., Marangi G. Syndromic Craniosynostosis Can Define New Candidate Genes for Suture Development or Result from the Non-specific Effects of Pleiotropic Genes: Rasopathies and Chromatinopathies as Examples. *Front Neurosci* 2017 ; 11 : 587.

Zweier C., Albrecht B., Mitulla B., Behrens R., Beese M., Gillessen-Kaesbach G., Rott HD., Rauch A. "Mowat-Wilson" syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 2002 ; 108 (3) : 177-181.

Zweier C., Temple IK., Beemer F., Zackai E., Lerman-Sagie T., Weschke B., Anderson CE., Rauch A. Characterisation of deletions of the ZFH1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003 ; 40 (8) : 601-605.

Zweier C., Thiel CT., Dufke A., Crow YJ., Meinecke P., Suri M., Ala-Mello S., Beemer F., Bernasconi S., Bianchi P., Bier A., Devriendt K., Dimitrov B., Firth H., Gallagher RC., Garavelli L., Gillessen-Kaesbach G., Hudgins L., Kääriäinen H., Karstens S., Krantz I., Mannhardt A., Medne L., Mücke J., Kibaek M., Krogh LN., Peippo M., Rittinger O., Schulz S., Schelley SL., Temple IK., Dennis NR., Van der Knaap MS., Wheeler P., Yerushalmi B., Zenker M., Seidel H., Lachmeijer A., Prescott T., Kraus C., Lowry RB., Rauch A. Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet* 2005 ; 48 (2) : 97-111.

Zweier C., Horn D., Kraus C., Rauch A. Atypical ZFH1B mutation associated with a mild Mowat-Wilson syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2006 ; 140 (8) : 869-872.