



# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome de Wiedemann-Steiner**

**Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares »**

**Site constitutif Strasbourg & Amiens**

**Filières AnDDI-Rares & DéfiScience**

**Argumentaire du PNDS**

**Novembre 2022**

**Coordonneurs : Dr Elise SCHAEFER et Dr Gilles MORIN**

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Strasbourg et Amiens. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome de Wiedemann-Steiner.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence

# Sommaire

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Méthode de travail</b>                                         | <b>3</b>  |
| <b>Rédaction du PNDIS</b>                                         | <b>3</b>  |
| <b>Argumentaire</b>                                               | <b>4</b>  |
| <b>1. Recherche documentaire</b>                                  | <b>4</b>  |
| 1.1. Sites internet                                               | 4         |
| 1.2. Autres sources                                               | 4         |
| 1.3. Stratégie de recherche                                       | 4         |
| 1.4. Critères de sélection des articles                           | 5         |
| <b>2. Chapitres</b>                                               | <b>5</b>  |
| 2.1. Articles princeps                                            | 5         |
| 2.2. Identification du gène                                       | 5         |
| 2.3. Épidémiologie                                                | 6         |
| 2.4. Séries de patients avec description clinique et moléculaire  | 6         |
| 2.5. Description de cas cliniques uniques et phénotypes atypiques | 8         |
| 2.6. Revues de la littérature                                     | 11        |
| 2.7. Diagnostics différentiels                                    | 12        |
| 2.8. Aspect neurodéveloppemental                                  | 14        |
| 2.9. Croissance                                                   | 15        |
| 2.10. Anomalies dentaires                                         | 15        |
| 2.11. Anomalies osseuses et orthopédiques                         | 15        |
| 2.12. Troubles immunitaires et hématologiques                     | 16        |
| 2.13. Mécanismes moléculaires                                     | 17        |
| 2.14. Conseil génétique                                           | 19        |
| 2.15. Évolution à l'âge adulte                                    | 20        |
| 2.16. Prise en charge et surveillance                             | 21        |
| <b>Annexe 1. Liste des participants</b>                           | <b>22</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>                                | <b>23</b> |

## Méthode de travail

Le PNDS sur le syndrome de Wiedemann-Steiner 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](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Rédaction du PNDS

Après une analyse critique de la littérature internationale (voir « Recherche bibliographique »), une première version du PNDS a été réalisée par un Groupe de travail multidisciplinaire sous la coordination du Dr Elise Schaefer et Dr Gilles Morin.

Le document a aussi été soumis à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, représentants-experts du Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs.

Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

# Argumentaire

## 1. Recherche documentaire

### 1.1. Sites internet

Les premières descriptions cliniques datent de 1989 (Wiedemann, 1989) et 2000 (Steiner et Marques, 2000). L'identification de mutations dans le gène *KMT2A* comme étant responsables du syndrome de Wiedemann-Steiner est de description récente (2012) et on assiste à une augmentation croissante des publications sur le sujet en faisant ainsi une des causes de déficience intellectuelle les plus fréquentes.

La recherche documentaire via Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), a été réalisée en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- Hypertrichosis cubiti ;
- Wiedemann-Steiner syndrome ;
- KMT2A mutation ;
- KMT2A syndrome ;
- 11q23 deletion syndrome.

Autre base de donnée consultée : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580718/>

### 1.2. Autres sources

- Groupes Facebook :
  - Wiedemann -Steiner Syndrome: Info for Families, Friends, and Professionals;
  - Syndrome Wiedemann-Steiner France ;
  - Wiedemann-Steiner Parent support group.
- Jones WD. Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders. PhD Thesis, University of Cambridge, July 2017.

### 1.3. Stratégie de recherche

**Tableau : Stratégie de recherche documentaire**

| Thème / mot(s) clé(s)      | Période   | Nombre total de références obtenues | Nombre d'articles analysés | Nombre d'articles retenus                        |
|----------------------------|-----------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|
| Hypertrichosis cubiti      | 1989-2022 | 46                                  | 34                         | 12                                               |
| Wiedemann-Steiner syndrome | 1989-2022 | 68                                  | 60                         | 55                                               |
| KMT2A mutation             | 2012-2022 | 1222                                | 55                         | 32                                               |
| KMT2A syndrome             | 2012-2022 | 227                                 | 49                         | 30                                               |
| 11q23 deletion             | 2012-2022 | 501                                 | 5                          | 2                                                |
| <b>TOTAL</b>               | 1989-2022 |                                     |                            | 63<br>(mêmes articles dans plusieurs catégories) |

## 1.4. Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs. Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon 13 chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS. Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.

## 2. Chapitres

### 2.1. Articles princeps

| Etude                         | Référence                                                                                                                                                                                     | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wiedmann <i>et al.</i> , 1989 | Wiedemann HR, Kunze J, Grosse F-R, Dibbern H (1989). Atlas of clinical syndromes: A visual aid to diagnosis for clinicians and practicing physicians (2nd ed.). London: Wolfe Publishing Ltd. | Il s'agit de l'article princeps où les auteurs décrivent le cas unique d'un patient présentant un retard moteur, une dysmorphie faciale, une hypertrichose des coudes, un strabisme intermittent et une dilatation des voies urinaires.                                                                                                                                                                                                             |
| Steiner <i>et al.</i> 2000    | Steiner CE, Marques AP. Growth deficiency, mental retardation and unusual facies. Clin Dysmorphol. 2000 Apr;9(2):155-6. doi: 10.1097/00019605-200009020-00021. PMID: 10826636.                | Description d'une seconde patiente présentant un retard de développement psychomoteur léger à modéré, une dysmorphie faciale, une hypertrichose qui se majore avec l'âge.<br>Les similitudes avec le patient de Wiedemann feront appeler cette association clinique le syndrome de Wiedemann-Steiner.                                                                                                                                               |
| Koenig <i>et al.</i> , 2010   | Koenig R, Meinecke P, Kuechler A, Schäfer D, Müller D. Wiedemann-Steiner syndrome: three further cases. Am J Med Genet A. 2010 Sep;152A(9):2372-5. doi: 10.1002/ajmg.a.33587. PMID: 20803650. | Description de 3 patients supplémentaires présentant une dysmorphie faciale bien décrite (sourcils épais, hypertélorisme, Fentes palpébrales étroites, racine du nez étroit, philtrum long, lèvre supérieure fine), des mains et pieds œdématiés, un hirsutisme et un retard de développement sévère.<br>La description de ces nouveaux cas confirme le syndrome de Wiedemann-Steiner comme une entité clinique et précise le spectre phénotypique. |

### 2.2. Identification du gène

| Etude                      | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Commentaires                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jones <i>et al.</i> , 2012 | Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmslie FV, Holder-Espinasse M, Irving M, Saggart AK, Smithson S, Trembath RC, Deshpande C, Simpson MA. De novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Hum Genet. 2012 Aug 10;91(2):358-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.008. PMID: 22795537; PMCID: PMC3415539. | Identification de 5 variations pathogènes <i>de novo</i> dans le gène <i>KMT2A</i> chez 6 patients présentant une hypertrichose des coudes associée à une petite taille, une déficience intellectuelle et une dysmorphie faciale. |

## 2.3. Épidémiologie

| Etude                                           | Référence                                                                                                                                                                                                                   | Commentaires                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deciphering Developmental Disorders Study, 2017 | Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017 Feb 23;542(7642):433-438. doi: 10.1038/nature21062. PMID: 28135719; PMCID: PMC6016744. | Séquençage de l'exome dans 4293 familles avec un trouble du neurodéveloppement. Le gène <i>KMT2A</i> apparaît comme le 5 <sup>ème</sup> gène muté le plus fréquemment dans les troubles du neurodéveloppement. |

## 2.4. Séries de patients avec description clinique et moléculaire

| Etude                     | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jones WD, 2017            | Jones W; 2017. Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders. PhD Thesis, University of Cambridge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Description phénotypique et moléculaire de 84 patients présentant un syndrome de Wiedemann-Steiner : description de nouveaux symptômes, du spectre mutationnel et du profil de croissance des patients.                                                                                                |
| Sun <i>et al.</i> , 2017  | Sun Y, Hu G, Liu H, Zhang X, Huang Z, Yan H, Wang L, Fan Y, Gu X, Yu Y. Further delineation of the phenotype of truncating <i>KMT2A</i> mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Feb;173(2):510-514. doi: 10.1002/ajmg.a.38025. PMID: 27759909.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Description de 2 nouveaux patients d'origine chinoise. Ces deux patients ne présentent pas d'hypertrichose des coudes mais une hypertrichose du dos.                                                                                                                                                   |
| Li <i>et al.</i> , 2018   | Li N, Wang Y, Yang Y, Wang P, Huang H, Xiong S, Sun L, Cheng M, Song C, Cheng X, Ding Y, Chang G, Chen Y, Xu Y, Yu T, Yao RE, Shen Y, Wang X, Wang J. Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients. Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 11;13(1):178. doi: 10.1186/s13023-018-0909-0. PMID: 30305169; PMCID: PMC6180513.                                                                                                                                                                                                | Série de 14 patients d'origine chinoise. Identifications de 11 nouvelles mutations jamais rapportées. Description de nouveaux signes cliniques : microcéphalie, pli palmaire profond, malformations de l'oreille externe, retard de croissance avec anomalies épiphysaires, dyslipidémie, glossoptose. |
| Baer <i>et al.</i> , 2018 | Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, Bienvenu T, Boursier G, Boute O, Colson C, Cordier MP, Cormier-Daire V, Delobel B, Doco-Fenzy M, Duban-Bedu B, Fradin M, Geneviève D, Goldenberg A, Grelet M, Haye D, Heron D, Isidor B, Keren B, Lacombe D, Lèbre AS, Lesca G, Masurel A, Mathieu-Dramard M, Nava C, Pasquier L, Petit A, Philip N, Piard J, Rondeau S, Saugier-Verber P, Sukno S, Thevenon J, Van-Gils J, Vincent-Delorme C, Willems M, Schaefer E, Morin G. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A | Description d'une cohorte de 33 patients d'origine caucasienne. Identification de 29 nouvelles mutations. 3 cas de transmissions familiales. 1er cas de mosaïcisme germinale rapporté.                                                                                                                 |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | study of 33 French cases. Clin Genet. 2018 Jul;94(1):141-152. doi: 10.1111/cge.13254. PMID: 29574747.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sheppard <i>et al.</i> , 2021 | Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, Cohen JS, Fahrner JA, Fatemi A, Harris JR, Nowak C, Stevens CA, Grand K, Au M, Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA, Campo MD, Jones MC, Abdul-Rahman O, Alkuraya FS, Bassetti JA, Bergstrom K, Bhoj E, Dugan S, Kaplan JD, Derar N, Gripp KW, Hauser N, Innes AM, Keena B, Kodra N, Miller R, Nelson B, Nowaczyk MJ, Rahbeeni Z, Ben-Shachar S, Shieh JT, Slavotinek A, Sobering AK, Abbott MA, Allain DC, Amlie-Wolf L, Au PYB, Bedoukian E, Beek G, Barry J, Berg J, Bernstein JA, Cytrynbaum C, Chung BH, Donoghue S, Dorrani N, Eaton A, Flores-Daboub JA, Dubbs H, Felix CA, Fong CT, Fung JLF, Gangaram B, Goldstein A, Greenberg R, Ha TK, Hersch J, Izumi K, Kallish S, Kravets E, Kwok PY, Jobling RK, Knight Johnson AE, Kushner J, Lee BH, Levin B, Lindstrom K, Manickam K, Mardach R, McCormick E, McLeod DR, Mentch FD, Minks K, Muraresku C, Nelson SF, Porazzi P, Pichurin PN, Powell-Hamilton NN, Powis Z, Ritter A, Rogers C, Rohena L, Ronspies C, Schroeder A, Stark Z, Starr L, Stoler J, Suwannarat P, Velinov M, Weksberg R, Wilnai Y, Zadeh N, Zand DJ, Falk MJ, Hakonarson H, Zackai EH, Quintero-Rivera F. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Med Genet A. 2021 Jun;185(6):1649-1665. doi: 10.1002/ajmg.a.62124. Erratum in: Am J Med Genet A. 2022 Mar;188(3):1015. PMID: 33783954. | Description de la plus grande cohorte de patients présentant un syndrome de Wiedemann-Steiner (104 patients) des 5 continents.                                                                                                                                                                                                                |
| Chen K <i>et al.</i> , 2022   | Chen K, Yang Y, Yang F, Xiao X, Wu H, Huang XY, Xiong Q, Shi X, Shuai L, Zhou L. [Analysis of gene variation and clinical characteristics of Wiedemann-Steiner syndrome]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2022 Feb 2;60(2):119-123. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20210720-00608. PMID: 35090228.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Description phénotypique et moléculaire de 6 patients présentant un syndrome de Wiedemann-Steiner avec retard de croissance, dysmorphie faciale et déficience intellectuelle.<br>5 patients ont un déficit en hormone de croissance et 2 des anomalies à l'IRM cérébrale.<br>2 des variations identifiées n'ont encore jamais été rapportées. |

## 2.5. Description de cas cliniques uniques et phénotypes atypiques

| Etude                           | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Strom <i>et al.</i> 2014        | Strom SP, Lozano R, Lee H, Dorrani N, Mann J, O'Lague PF, Mans N, Deignan JL, Vilain E, Nelson SF, Grody WW, Quintero-Rivera F. De Novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. BMC Med Genet. 2014 May 1;15:49. Doi: 10.1186/1471-2350-15-49. PMID: 24886118;              | Description de 2 nouveaux patients diagnostiqués par le séquençage de l'exome. Un patient présente un phénotype encore jamais décrit avec une microphthalmie et une syndactylie. De plus, les deux patients n'ont pas d'hypertrichose.                                                                |
| Mendelsohn <i>et al.</i> , 2014 | Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, Smaoui N, Slavotinek AM. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL). Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):2079-83. doi: 10.1002/ajmg.a.36590. PMID: 24818805.                                                                                                                                   | Description d'une jeune patiente WSS ayant un retard de croissance avec avance d'âge osseux, un retard de développement, une hypertrichose mais pas des coudes, des anomalies rénales et une dysmorphie faciale. Identification d'une délétion intragénique des exons 2 à 10 du gène KMT2A chez elle. |
| Calvel <i>et al.</i> , 2015     | Calvel P, Kusz-Zamelczyk K, Makrythanasis P, Janecki D, Borel C, Conne B, Vannier A, Béna F, Gimelli S, Fichna P, Antonarakis SE, Nef S, Jaruzelska J. A Case of Wiedemann-Steiner Syndrome Associated with a 46,XY Disorder of Sexual Development and Gonadal Dysgenesis. Sex Dev. 2015;9(5):289-95. doi: 10.1159/000441512. PMID: 26544196.                                          | Description d'un patient WSS présentant un désordre du développement sexuel 46,XY.                                                                                                                                                                                                                    |
| Steel <i>et al.</i> , 2015      | Steel D, Salpietro V, Phadke R, Pitt M, Gentile G, Massoud A, Batten L, Bashamboo A, Mcelreavey K, Sagar A, Kinali M. Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation associated with mild developmental delay and without 'hairy elbows': expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome. J Genet. 2015 Dec;94(4):755-8. doi: 10.1007/s12041-015-0578-x. PMID: 26690532. | Description d'un patient WSS identifié en exome présentant un retard de développement mais sans hypertichose des coudes considérée alors comme caractéristique.                                                                                                                                       |
| Enokizono <i>et al.</i> , 2017  | Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. Am J Med Genet A.                                                                                        | Description d'un patient WSS présentant une polydactylie préaxiale.                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | 2017 Oct;173(10):2821-2825. doi: 10.1002/ajmg.a.38405. Epub 2017 Aug 16. Erratum in: Am J Med Genet A. 2020 Sep;182(9):2195. Erratum in: Am J Med Genet A. 2020 Nov;182(11):2805. PMID: 28815892.                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
| Min Ko <i>et al.</i> , 2017            | Min Ko J, Cho JS, Yoo Y, Seo J, Choi M, Chae JH, Lee HR, Cho TJ. Wiedemann-Steiner Syndrome With 2 Novel KMT2A Mutations. J Child Neurol. 2017 Feb;32(2):237-242. Doi: 10.1177/0883073816674095. PMID: 27777327.                                                                                                                                        | Description de deux patients avec déficience intellectuelle légère chez l'un et sévère chez l'autre.                                                                                                              |
| Aggarwal <i>et al.</i> , 2017          | Aggarwal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H. Wiedemann-Steiner syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature. Eur J Med Genet. 2017 Jun;60(6):285-288. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.006. PMID: 28359930.                                                                                                                                 | Description d'un nouveau patient WSS avec une mutation du gène <i>KMT2A</i> identifiée en exome.<br>Revue de la littérature des patients décrits jusqu'alors.                                                     |
| Zhang <i>et al.</i> , 2019             | Zhang H, Xiang B, Chen H, Chen X, Cai T. A novel deletion mutation in <i>KMT2A</i> identified in a child with ID/DD and blood eosinophilia. BMC Med Genet. 2019 Mar 6;20(1):38. doi: 10.1186/s12881-019-0776-0. PMID: 30841869.                                                                                                                         | Première description d'un patient WSS présentant une éosinophilie.<br>Mutation identifié en exome.                                                                                                                |
| Chen <i>et al.</i> 2019                | Chen M, Liu R, Wu C, Li X, Wang Y. A novel de novo mutation (p.Pro1310Glnfs*46) in <i>KMT2A</i> caused Wiedemann-Steiner Syndrome in a Chinese boy with postnatal growth retardation: a case report. Mol Biol Rep. 2019 Oct;46(5):5555-5559. doi: 10.1007/s11033-019-04936-y. PMID: 31250358.                                                           | Description d'un patient WSS de 1 an d'origine chinoise présentant un retard de croissance avec cassure pondérale à l'âge de 3 mois.                                                                              |
| Ramirez-Montañaño <i>et al.</i> , 2019 | Ramirez-Montañaño D, Pachajoa H. Wiedemann-Steiner syndrome with a novel pathogenic variant in <i>KMT2A</i> : a case report. Colomb Med (Cali). 2019 Mar 30;50(1):40-45. doi: 10.25100/cm.v50i1.3555. PMID: 31168168.                                                                                                                                   | Description d'une patiente de 1 an d'origine colombienne avec une mutation dans <i>KMT2A</i> et comparaison aux patients de la littérature.                                                                       |
| Nardello <i>et al.</i> , 2021          | Nardello R, Mangano GD, Fontana A, Gagliardo C, Midiri F, Borgia P, Brighina F, Raieli V, Mangano S, Salpietro V. Broad neurodevelopmental features and cortical anomalies associated with a novel de novo <i>KMT2A</i> variant in Wiedemann-Steiner syndrome. Eur J Med Genet. 2021 Feb;64(2):104133. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104133. PMID: 33387673. | Description d'un patient de 9 ans présentant des difficultés de langage à type de palilalie et des anomalies corticales encore non rapportées (gyration frontale simplifiée, dysplasie corticale focale frontale) |
| Grangeia <i>et al.</i> , 2020          | Grangeia A, Leão M, Moura CP. Wiedemann-Steiner syndrome in two patients from Portugal. Am J Med Genet A. 2020 Jan;182(1):25-28.                                                                                                                                                                                                                        | Description de deux patients d'origine portugaise avec un phénotype classique de syndrome de Wiedemann-Steiner. Identification de deux nouvelles mutations décalage du cadre de lecture.                          |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Doi: 10.1002/ajmg.a.61407. PMID: 31710778.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Carman <i>et al.</i> , 2020        | Carman KB, Kaplan E, Aslan CN, Kocagil S, Cilinigr O, Yazar C. Wiedemann-Steiner Syndrome: A Rare Differential Diagnosis of Neurodevelopmental Delay and Dysmorphic Features. <i>J Pediatr Genet.</i> 2020 Sep 23;11(2):162-164. doi: 10.1055/s-0040-1716709. PMID: 35769955                                                                                                 | Description du premier patient WSS d'origine turque.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Matis <i>et al.</i> , 2020         | Matis T, Michaud V, Van-Gils J, Raclet V, Plaisant C, Fergelot P, Lasseaux E, Arveiler B, Trimouille A. Triple diagnosis of Wiedemann-Steiner, Waardenburg and DLG3-related intellectual disability association found by WES: A case report. <i>J Gene Med.</i> 2020 Aug;22(8):e3197. doi: 10.1002/jgm.3197. PMID: 32246869.                                                 | Description d'un patient présentant un retard de développement et des particularités morphologiques faciales.<br>Identification de trois variations considérées comme pathogènes par exome dont une dans le gène <i>KMT2A</i> (un seconde dans <i>PAX3</i> et une troisième dans <i>DLG3</i> ).       |
| Wang <i>et al.</i> , 2020          | Wang X, Zhang G, Lu Y, Luo X, Wu W. Trio-WES reveals a novel de novo missense mutation of <i>KMT2A</i> in a Chinese patient with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 2021 Jan;9(1):e1533. doi: 10.1002/mgg3.1533. PMID: 33325147.                                                                                                       | Identification d'une nouvelle mutation dans <i>KMT2A</i> chez une patiente d'origine chinoise de 15 mois par exome, présentant des particularités au niveau des extrémités (coussinets adipeux devant la calcanéum, sillons au niveau palmaire et plantaire).                                         |
| Arora <i>et al.</i> , 2020         | Arora V, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, Verma IC. Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome: First patient from India. <i>Am J Med Genet A.</i> 2020 May;182(5):953-956. doi: 10.1002/ajmg.a.61534. PMID: 32128942.                                                                                                                          | Description du premier patient WSS d'origine indienne, présentant comme signe clinique atypique une sténose de l'aqueduc de Sylvius.<br>Le diagnostic avait été évoqué cliniquement par Face2gene®.                                                                                                   |
| Jezela-Stanek <i>et al.</i> , 2020 | Jezela-Stanek A, Ciara E, Jurkiewicz D, Kucharczyk M, Jędrzejowska M, Chrzanoska KH, Krajewska-Walasek M, Żemojtel T. The phenotype-driven computational analysis yields clinical diagnosis for patients with atypical manifestations of known intellectual disability syndromes. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 2020 Sep;8(9):e1263. doi: 10.1002/mgg3.1263. PMID: 32337850. | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un patient présentant une déficience intellectuelle non spécifique.                                                                                                                                                                              |
| Jinxu <i>et al.</i> , 2020         | Jinxu L, Shuimei L, Ming X, Jonathan LC, Xiangju L, Wenyan D. Wiedemann-steiner syndrome with a de novo mutation in <i>KMT2A</i> : A case report. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2020 Apr;99(16):e19813. doi: 10.1097/MD.00000000000019813. PMID: 32311999.                                                                                                                    | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un patient présentant un syndrome blépharophimosis-ptosis-epicanthus inversus, une cardiopathie de type communication inter-ventriculaire, un strabisme, une hypotonie, une amblyopie, et un retard de développement psychomoteur et du langage. |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hirst and Evans, 2021     | Hirst L, Evans R. Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. Clin Case Rep. 2021 Jan 5;9(3):1158-1162. doi: 10.1002/ccr3.3704. PMID: 33768801.                                                                                                                                                                                                                                | Description d'une patiente WSS présentant une perte prématurée des dents temporaires et une éruption précoce des dents permanentes.                                                                                                                                      |
| Lee <i>et al.</i> , 2021  | Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP. Wiedemann-Steiner Syndrome with a Pathogenic Variant in KMT2A from Taiwan. Children (Basel). 2021 Oct 22;8(11):952. doi: 10.3390/children8110952. PMID: 34828665.                                                                                                                                         | Description d'un patient WSS de 5 ans présentant une déficience intellectuelle légère, une hypotonie, une hypertrichose des coudes et du dos, une dysmorphie faciale et un retard de croissance.                                                                         |
| Lee <i>et al.</i> , 2021  | Lee J, Park JE, Lee C, Kim AR, Kim BJ, Park WY, Ki CS, Lee J. Genomic Analysis of Korean Patient With Microcephaly. Front Genet. 2021 Jan 28;11:543528. doi: 10.3389/fgene.2020.543528. PMID: 33584783.                                                                                                                                                                       | Identification de mutations dans <i>KMT2A</i> chez deux patients d'une cohorte de 40 patients d'origine coréenne présentant une microcéphalie.                                                                                                                           |
| Taha <i>et al.</i> , 2022 | Taha I, De Paoli F, Foroni S, Zucca S, Limongelli I, Cipolli M, Danesino C, Ramenghi U, Minelli A. Phenotypic Variation in Two Siblings Affected with Shwachman-Diamond Syndrome: The Use of Expert Variant Interpreter (eVai) Suggests Clinical Relevance of a Variant in the KMT2A Gene. Genes (Basel). 2022 Jul 23;13(8):1314. doi: 10.3390/genes13081314. PMID: 35893049. | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un patient issue d'une fratrie de deux enfants présentant tous les deux un syndrome de Shwachman-Diamond avec mutation identifiée dans <i>SBDS</i> et expliquant la variabilité de phénotype entre les deux frères. |
| Wu <i>et al.</i> , 2022   | Wu R, Tang W, Qiu K, Zhang X, Meng Z. [Identification of a novel frameshift variant in the KMT2A gene of a child with Wiedemann-Steiner syndrome]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2022 Jun 10;39(6):630-633. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20210208-00122. PMID: 35773769.                                                                                       | Description d'une nouvelle mutation par exome dans <i>KMT2A</i> chez un patient de 9 ans.                                                                                                                                                                                |

## 2.6. Revues de la littérature

| Etude                               | Référence                                                                                                                                                                                                                                              | Commentaires                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fontana et al., 2020                | Fontana P, Passaretti FF, Maioli M, Cantalupo G, Scarano F, Lonardo F. Clinical and molecular spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome, an emerging member of the chromatinopathy family. World J Med Genet 2020; 9(1): 1-11. DOI: 10.5496/wjmg.v9.i1.1. | Revue de la littérature sur le syndrome de Wiedemann-Steiner en 2020 en discutant de la fréquence des signes cliniques rapportés, des diagnostics différentiels et des différentes mutations rapportées : localisation, type de mutation. |
| Sheppard and Quintero-Rivera, 2022. | Sheppard SE and Quintero-Rivera F (2022). Wiedemann-Steiner Syndrome. Gene Reviews®: University of Washington, Seattle; 1993-2022.                                                                                                                     | Revue de la littérature avec description phénotypique du syndrome, moyens de détection, diagnostics différentiels, prise en charge, conseil génétique.                                                                                    |

## 2.7. Diagnostics différentiels

| Etude                         | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yuan <i>et al.</i> , 2015     | Yuan B, Pehlivan D, Karaca E, Patel N, Charng WL, Gambin T, Gonzaga-Jauregui C, Sutton VR, Yesil G, Bozdogan ST, Tos T, Koparir A, Koparir E, Beck CR, Gu S, Aslan H, Yuregir OO, Al Ruberaan K, Alnaqeb D, Alshammari MJ, Bayram Y, Atik MM, Aydin H, Geckinli BB, Seven M, Ulucan H, Fenercioglu E, Ozen M, Jhangiani S, Muzny DM, Boerwinkle E, Tuysuz B, Alkuraya FS, Gibbs RA, Lupski JR. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. <i>J Clin Invest</i> . 2015 Feb;125(2):636-51. doi: 10.1172/JCI77435. PMID: 25574841. | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un patient issu d'une cohorte de 32 sujets diagnostiqués cliniquement avec un syndrome de Cornelia de Lange.<br>Identification d'une mutation dans <i>SMC1A</i> , gène impliqué dans le syndrome de Cornelia de Lange, chez un patient diagnostiqué cliniquement avec un syndrome de Wiedemann-Steiner. |
| Bramswig <i>et al.</i> , 2015 | Bramswig NC, Lüdecke HJ, Alanay Y, Albrecht B, Barthelmie A, Boduroglu K, Braunholz D, Caliebe A, Chrzanowska KH, Czeschik JC, Ende S, Graf E, Guillén-Navarro E, Kiper PÖ, López-González V, Parenti I, Pozojevic J, Utine GE, Wieland T, Kaiser FJ, Wollnik B, Strom TM, Wieczorek D. Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. <i>Hum Genet</i> . 2015 Jun;134(6):553-68. doi: 10.1007/s00439-015-1535-8. PMID: 25724810.                                       | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez deux sujets présentant cliniquement un syndrome de Coffin-Siris/Nicolaides-Baraitser.                                                                                                                                                                                                                   |
| Miyake <i>et al.</i> , 2016   | Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, Tan TY, Yap PJ, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by <i>KMT2A</i> mutations. <i>Clin Genet</i> . 2016 Jan;89(1):115-9. Doi: 10.1111/cge.12586. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25810209.                                                                                                                                                                                                                 | Identification de variations pathogènes dans le gène <i>KMT2A</i> chez 6 nouveaux patients chez qui un syndrome de Kabuki était évoqué.                                                                                                                                                                                                                      |
| Heinen <i>et al.</i> , 2016   | Heinen CA, Jongejan A, Watson PJ, Redeker B, Boelen A, Boudzovitch-Surovtseva O, Forzano F, Hordijk R, Kelley R, Olney AH, Pierpont ME, Schaefer GB, Stewart F, van Trotsenburg AS, Fliers E, Schwabe JW, Hennekam RC. A specific mutation in <i>TBL1XR1</i> causes Pierpont syndrome. <i>J Med Genet</i> . 2016 May;53(5):330-7. doi:                                                                                                                                                                                                                                               | Description du syndrome de Pierpont et de ses signes cliniques dont certains sont semblables à ceux retrouvés dans le syndrome de Wiedemann-Steiner.                                                                                                                                                                                                         |

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | 10.1136/jmedgenet-2015-103233. Erratum in: J Med Genet. 2016 Jun;53(6):430. PMID: 26769062.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      |
| Parenti <i>et al.</i> , 2017   | Parenti I, Teresa-Rodrigo ME, Pozojevic J, Ruiz Gil S, Bader I, Braunholz D, Bramswig NC, Gervasini C, Larizza L, Pfeiffer L, Ozkinay F, Ramos F, Reiz B, Rittinger O, Strom TM, Watrin E, Wendt K, Wieczorek D, Wollnik B, Baquero-Montoya C, Pié J, Deardorff MA, Gillessen-Kaesbach G, Kaiser FJ. Mutations in chromatin regulators functionally link Cornelia de Lange syndrome and clinically overlapping phenotypes. Hum Genet. 2017 Mar;136(3):307-320. doi: 10.1007/s00439-017-1758-y.: 28120103. | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un sujet présentant un syndrome de Cornelia de Lange cliniquement.                                                              |
| Demir <i>et al.</i> , 2017     | Demir S, Gürkan H, Öz V, Yalçın-tepe S, Atlı EI, Atlı E. Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. Mol Syndromol. 2021 Mar;12(1):46-51. doi: 10.1159/000511971. PMID: 33776627; .                                                                                                                                                                                                                    | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez un sujet présentant un syndrome de Cornelia de Lange cliniquement.                                                              |
| Suleiman <i>et al.</i> , 2018  | Suleiman J, Mundt M, Sampath S, El-Hattab AW. TASP1 is deleted in an infant with developmental delay, microcephaly, distinctive facial features, and multiple congenital anomalies. Clin Genet. 2018 Jul;94(1):170-173. doi: 10.1111/cge.13258. PMID: 29633245.                                                                                                                                                                                                                                           | Description d'un patient porteur d'un variant pathogène dans le gène <i>TASP1</i> et présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome de Wiedemann-Steiner.                         |
| Avagliano <i>et al.</i> , 2020 | Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, Kaiser FJ, Selicorni A, Gervasini C, Massa V. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. Clin Genet. 2020 Jan;97(1):3-11. doi: 10.1111/cge.13674. PMID: 31721174.                                                                                                                                                                                                                                                      | Discussion des diagnostics différentiels du syndrome de Cornelia de Lange, dont le syndrome de Wiedemann-Steiner, partageant des similitudes cliniques et une même voie moléculaire. |
| Di Fede <i>et al.</i> , 2021   | Di Fede E, Massa V, Augello B, Squeo G, Scarano E, Perri AM, Fischetto R, Causio FA, Zampino G, Piccione M, Curridori E, Mazza T, Castellana S, Larizza L, Ghelma F, Colombo EA, Gandini MC, Castori M, Merla G, Milani D, Gervasini C. Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes. Eur J                                                                                                                  | Identification d'une mutation dans <i>KMT2A</i> chez six sujets présentant un syndrome de Rubinstein-Taybi cliniquement.                                                             |

|  |                                                                                  |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | Hum Genet. 2021 Jan;29(1):88-98. doi: 10.1038/s41431-020-0679-8. PMID: 32641752. |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------|--|

## 2.8. Aspect neurodéveloppemental

| Etude                       | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Helbig <i>et al.</i> , 2016 | Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, Tang S, Helbig I. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. Genet Med. 2016 Sep;18(9):898-905. doi: 10.1038/gim.2015.186. PMID: 26795593.                                                                                                                                                                                                                                     | Identification de mutation dans <i>KMT2A</i> dans une cohorte de patients présentant une épilepsie et ayant bénéficié d'un exome.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Chan <i>et al.</i> , 2019   | Chan AJS, Cytrynbaum C, Hoang N, Ambrozewicz PM, Weksberg R, Drmic I, Ritzema A, Schachar R, Walker S, Uddin M, Zarrei M, Yuen RKC, Scherer SW. Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo <i>KMT2A</i> variants. NPJ Genom Med. 2019 Apr 26;4:9. doi: 10.1038/s41525-019-0083-x. PMID: 31044088.                                                                                                                                                                                           | Description Clinique et neurodéveloppementale de 6 patients WSS<br>Identification d'un trouble du spectre de l'autisme chez 5 d'entre eux caractérisé par une inflexibilité, des troubles de la régulation des émotions,...                                                                                                                                                                                     |
| Mendoza , 2020              | Mendoza C. Physical Therapy Management of Wiedemann-Steiner Syndrome From Birth to 3 Years. Pediatr Phys Ther. 2020 Jul;32(3):E64-E69. doi: 10.1097/PEP.0000000000000714. PMID: 32604375.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 55% des patients WSS ont une hypotonie et 90% un retard de développement psychomoteur.<br>Nécessité d'une prise en charge précoce et d'une évaluation de l'évolution.                                                                                                                                                                                                                                           |
| Husson <i>et al.</i> , 2020 | Husson T, Lecoquierre F, Cassinari K, Charbonnier C, Quenez O, Goldenberg A, Guerrot AM, Richard AC, Drouin-Garraud V, Brehin AC, Soleimani M, Taton R, Rotharmel M, Rosier A, Chambon P, Le Meur N, Joly-Helas G, Saugier-Veber P, Boland A, Deleuze JF, Olaso R, Frebourg T, Nicolas G, Guillain O, Campion D. Rare genetic susceptibility variants assessment in autism spectrum disorder: detection rate and practical use. Transl Psychiatry. 2020 Feb 24;10(1):77. doi: 10.1038/s41398-020-0760-7. PMID: 32094338. | Identification de mutation dans <i>KMT2A</i> dans une cohorte de patients présentant un trouble du spectre de l'autisme et ayant bénéficié d'un exome.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Durand <i>et al.</i> , 2022 | Durand B, Schaefer E, Burger P, Baer S, Schroder C, Mandel JL, Piton A, Coutelle R. Neurocognitive and neurobehavioral characterization of two frequent forms of neurodevelopmental disorders: the <i>DYRK1A</i> and the Wiedemann-Steiner syndromes. Clin Genet. 2022 Oct;102(4):296-304. doi: 10.1111/cge.14190. PMID: 35821609.                                                                                                                                                                                       | Description du phénotype comportemental de 21 patients présentant un syndrome de Wiedemann-Steiner sur le plan du développement, du comportement, du trouble du spectre de l'autisme et des processus sensoriels.<br>Comparaison à 14 patients avec un syndrome de <i>DYRK1A</i> .<br>Les patients WSS ont un trouble du spectre de l'autisme dans 24%, ont une anxiété marquée et des signes évoquant un TDAH. |

## 2.9. Croissance

| Etude                       | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Commentaires                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoyle <i>et al.</i> , 2018 | Stoyle G, Banka S, Langley C, Jones EA, Banerjee I. Growth hormone deficiency as a cause for short stature in Wiedemann-Steiner Syndrome. <i>Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.</i> 2018 Aug 23;2018:18-0085. doi: 10.1530/EDM-18-0085. PMID: 30159147.                                      | Description du premier cas de WSS présentant un déficit en hormone de croissance responsable de la petite taille avec une hypoplasie de l'antéhypophyse. Efficacité du traitement par hormone de croissance sur la vitesse de croissance. |
| Chen <i>et al.</i> 2019     | Chen M, Liu R, Wu C, Li X, Wang Y. A novel de novo mutation (p.Pro1310Glnfs*46) in KMT2A caused Wiedemann-Steiner Syndrome in a Chinese boy with postnatal growth retardation: a case report. <i>Mol Biol Rep.</i> 2019 Oct;46(5):5555-5559. doi: 10.1007/s11033-019-04936-y. PMID: 31250358. | Description d'un patient WSS de 1 an d'origine chinoise présentant un retard de croissance avec cassure pondérale à l'âge de 3 mois.                                                                                                      |
| Jung <i>et al.</i> , 2022   | Jung MK, Kim MR, Yoo EG, Rhie S, Seo GH. Growth hormone deficiency in a boy with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report and review. <i>Ann Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2022 Jun 30. doi: 10.6065/apem.2244052.026. PMID: 35798298.                                                       | Description d'un patient WSS présentant un ralentissement de la croissance à l'âge de 18 mois en lien avec un déficit en hormone de croissance.                                                                                           |

## 2.10. Anomalies dentaires

| Etude                      | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                             | Commentaires                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Verma <i>et al.</i> , 2020 | Verma P, Kapoor S, Sait H, Ghosh S, Gupta S (2020). Dental phenotype of multiple impacted supernumerary teeth in Wiedemann-Steiner syndrome. <i>Official Journal of Indian Society of Cleft Lip palate and Craniofacial Anomalies</i> , 7(1), 59-63. DOI: 10.4103/jclpca.jclpca_12_19 | Description d'un patient WSS présentant de multiples dents surnuméraires.                                                                                                                                    |
| Hirst and Evans, 2021      | Hirst L, Evans R. Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. <i>Clin Case Rep.</i> 2021 Jan 5;9(3):1158-1162. doi: 10.1002/ccr3.3704. PMID: 33768801.                                                                                                                                 | Description du phénotype dentaire d'une patiente WSS : éruption dentaire prématurée, hypodontie, espacement des dents, malocclusion dentaire, fente palatine, dents surnuméraire, palais ogival, glossoptose |

## 2.11. Anomalies osseuses et orthopédiques

| Etude                           | Référence                                                                                                                                                                                                                                                               | Commentaires                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Saletti <i>et al.</i> , 2019    | Saletti V, Viganò I, Melloni G, Pantaleoni C, Vetrano IG, Valentini LG. Chiari I malformation in defined genetic syndromes in children: are there common pathways? <i>Childs Nerv Syst.</i> 2019 Oct;35(10):1727-1739. doi: 10.1007/s00381-019-04319-5. PMID: 31363831. | Identification de patients WSS dans une cohorte de 205 patients présentant une malformation de Chiari de type 1.                                                               |
| Giangiobbe <i>et al.</i> , 2020 | Giangiobbe S, Caraffi SG, Ivanovski I, Maini I, Pollazzon M, Rosato S, Trimarchi G, Lauriello A, Marinelli                                                                                                                                                              | Description des anomalies de la jonction craniocervicale dans le syndrome de Wiedemann-Steiner chez 11 patients : fusions des vertèbres cervicales, anomalies des vertèbres C1 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|  | M, Nicoli D, Baldo C, Laurie S, Flores-Daboub J, Provenzano A, Andreucci E, Peluso F, Rizzo R, Stewart H, Lachlan K, Bayat A, Napoli M, Carboni G, Baker J, Mendel A, Piatelli G, Pantaleoni C, Mattina T, Prontera P, Mendelsohn NJ, Giglio S, Zuffardi O, Garavelli L. Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome: Craniovertebral junction anomalies. Am J Med Genet A. 2020 Dec;182(12):2877-2886. doi: 10.1002/ajmg.a.61859. PMID: 33043602. | et C2, foramen magnum étroit et malformation de Chiari de type 1. |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|

## 2.12. Troubles immunitaires et hématologiques

| Etude                          | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Commentaires                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stellacci <i>et al.</i> , 2016 | Stellacci E, Onesimo R, Bruselles A, Pizzi S, Battaglia D, Leoni C, Zampino G, Tartaglia M. Congenital immunodeficiency in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome due to a novel missense mutation in KMT2A. Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2389-93. doi: 10.1002/ajmg.a.37681. PMID: 27320412.                                                                                                               | Description d'un patient WSS présentant un déficit immunitaire congénitale avec des taux bas d'immunoglobulines et ayant nécessité des perfusions d'immunoglobulines. |
| Bogaert <i>et al.</i> , 2017   | Bogaert DJ, Dullaers M, Kuehn HS, Leroy BP, Niemela JE, De Wilde H, De Schryver S, De Bruyne M, Coppieters F, Lambrecht BN, De Baets F, Rosenzweig SD, De Baere E, Haerynck F. Early-onset primary antibody deficiency resembling common variable immunodeficiency challenges the diagnosis of Wiedeman-Steiner and Roifman syndromes. Sci Rep. 2017 Jun 16;7(1):3702. doi: 10.1038/s41598-017-02434-4. PMID: 28623346. | Description d'un patient WSS présentant une hypogammaglobulinémie, un taux bas de lymphocytes B mémoire et une faible réponse vaccinale au pneumocoque.               |
| Zhang <i>et al.</i> , 2019     | Zhang H, Xiang B, Chen H, Chen X, Cai T. A novel deletion mutation in KMT2A identified in a child with ID/DD and blood eosinophilia. BMC Med Genet. 2019 Mar 6;20(1):38. doi: 10.1186/s12881-019-0776-0. PMID: 30841869.                                                                                                                                                                                                | Première description d'un patient WSS présentant une éosinophilie.                                                                                                    |

## 2.13. Mécanismes moléculaires

| Etude                           | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yu <i>et al.</i> , 1995         | Yu BD, Hess JL, Horning SE, Brown GA, Korsmeyer SJ. Altered Hox expression and segmental identity in Mll-mutant mice. <i>Nature</i> . 1995 Nov 30;378(6556):505-8. doi: 10.1038/378505a0. PMID: 7477409.                                                                                                                                                                           | Les souris hétérozygotes KMT2A/MLL (+/-) présentent un retard de croissance, des anomalies hématopoïétiques et des anomalies du squelette et du sternum.                                                                                                           |
| Milne <i>et al.</i> , 2022      | Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, Hess JL. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. <i>Mol Cell</i> . 2002 Nov;10(5):1107-17. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00741-4. PMID: 12453418.                                                                                                                                       | La protéine MLL/KMT2A régule l'expression des gènes <i>HOX</i> en se fixant aux séquences promotrices. Le domaine SET de la protéine MLL/KMT2A est une méthyltransférase spécifique histone H3-Lysine 4 dont l'activité est stimulée par les peptides H3 acétylés. |
| Jones <i>et al.</i> , 2012      | Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmslie FV, Holder-Espinasse M, Irving M, Saggar AK, Smithson S, Trembath RC, Deshpande C, Simpson MA. De novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome. <i>Am J Hum Genet</i> . 2012 Aug 10;91(2):358-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.008. PMID: 22795537; PMCID: PMC3415539.                                              | Identification des premières variations pathogènes <i>de novo</i> dans le gène <i>KMT2A</i> chez 6 patients : uniquement des mutations non-sens.                                                                                                                   |
| Strom <i>et al.</i> 2014        | Strom SP, Lozano R, Lee H, Dorrani N, Mann J, O'Laigue PF, Mans N, Deignan JL, Vilain E, Nelson SF, Grody WW, Quintero-Rivera F. De Novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. <i>BMC Med Genet</i> . 2014 May 1;15:49. Doi: 10.1186/1471-2350-15-49. PMID: 24886118; | Description de nouveaux types de variations pathogènes dans <i>KMT2A</i> : une variation faux-sens et un variant d'épissage.                                                                                                                                       |
| Mendelsohn <i>et al.</i> , 2014 | Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, Smaoui N, Slavotinek AM. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL). <i>Am J Med Genet A</i> . 2014 Aug;164A(8):2079-83. doi: 10.1002/ajmg.a.36590. PMID: 24818805.                                                                                                                       | Description de la première délétion intragnéique des exons 2 à 10 du gène <i>KMT2A</i> .                                                                                                                                                                           |
| Meyer <i>et al.</i> , 2017      | Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, Sutton R, Venn NC, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Barbieri Blunck C, Almeida Lopes B, Zuna J, Trka J, Ballerini P, Lapillonne H, De Braekeleer M, Cazzaniga G, Corral Abascal L, van der Velden VHJ, Delabesse E, Park TS, Oh SH, Silva MLM, Lund-Aho T, Juvonen V, Moore AS, Heidenreich O, Vormoor      | Les mutations somatiques du gène <i>MLL/KMT2A</i> ont été historiquement rapportées dans des cas de leucémies, faisant poser la question d'une surveillance hématologique chez les patients WSS.                                                                   |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | J, Zerkalenkova E, Olshanskaya Y, Bueno C, Menendez P, Teigler-Schlegel A, Zur Stadt U, Lentès J, Göhring G, Kustanovich A, Aleinikova O, Schäfer BW, Kubetzko S, Madsen HO, Gruhn B, Duarte X, Gameiro P, Lippert E, Bidet A, Cayuela JM, Clappier E, Alonso CN, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Archer P, Hancock J, Möricke A, Alten J, Schrappe M, Stanulla M, Strehl S, Attarbaschi A, Dworzak M, Haas OA, Panzer-Grümayer R, Sedék L, Szczepański T, Caye A, Suarez L, Cavé H, Marschalek R. The MLL recombinoine of acute leukemias in 2017. <i>Leukemia</i> . 2018 Feb;32(2):273-284. doi: 10.1038/leu.2017.213. PMID: 28701730. |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Winters <i>et al.</i> , 2017  | Winters AC, Bernt KM. MLL-Rearranged Leukemias-An Update on Science and Clinical Approaches. <i>Front Pediatr</i> . 2017 Feb 9;5:4. doi: 10.3389/fped.2017.00004. PMID: 28232907.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Revue de la littérature sur les rôles biologiques de MLL/KMT2A et de ses partenaires et des conséquences cliniques sur le type de leucémie en cas de réarrangement de ce gène.                                                                 |
| Lebrun <i>et al.</i> , 2018   | Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Dieux A, Afenjar A, Ghommid J, Diebold B, Mietton L, Briand-Suleau A, Billuart P, Bienvenu T. Molecular and cellular issues of KMT2A variants involved in Wiedemann-Steiner syndrome. <i>Eur J Hum Genet</i> . 2018 Jan;26(1):107-116. doi: 10.1038/s41431-017-0033-y. PMID: 29203834.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Démonstration d'une diminution de l'expression des gènes cibles de KMT2A dans les fibroblastes de patients WSS.<br>Les auteurs suggèrent que la diminution de la fonction de la protéine KMRT2A est le mécanisme à l'origine de la pathologie. |
| Mietton <i>et al.</i> , 2018  | Mietton L, Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Saintpierre B, Hamroune J, Afenjar A, Billuart P, Bienvenu T. RNA Sequencing and Pathway Analysis Identify Important Pathways Involved in Hypertrichosis and Intellectual Disability in Patients with Wiedemann-Steiner Syndrome. <i>Neuromolecular Med</i> . 2018 Sep;20(3):409-417. doi: 10.1007/s12017-018-8502-1. PMID: 30014449.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Les auteurs démontrent l'implication des voies eNOS et BMP dans l'hypertrichose et l'atteinte cognitive chez les patients WSS                                                                                                                  |
| Foroutan <i>et al.</i> , 2022 | Foroutan A, Haghshenas S, Bhai P, Levy MA, Kerkhof J, McConkey H, Niceta M, Ciolfi A, Pedace L, Miele E, Genevieve D, Heide S, Alders M, Zampino G, Merla G, Fradin M, Bieth E, Bonneau D, Dieterich K, Fergelot P, Schaefer E, Faivre L, Vitobello A, Maitz S, Fischetto R, Gervasini C, Piccione M, van de Laar I, Tartaglia M, Sadikovic B, Lebre AS. Clinical Utility of a Unique Genome-Wide DNA Methylation Signature for KMT2A-Related Syndrome. <i>Int J</i>                                                                                                                                                                                                     | Description d'un profil de méthylation spécifique au syndrome de Wiedemann-Steiner permettant de classer les variants de signification inconnue.                                                                                               |

Mol Sci. 2022 Feb 5;23(3):1815. doi: 10.3390/ijms23031815. PMID: 35163737; PMCID: PMC8836705.

## 2.14. Conseil génétique

| Etude                  | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Commentaires                                                                                       |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dunkerton et al., 2015 | Dunkerton S, Field M, Cho V, Bertram E, Whittle B, Groves A, Goel H. A de novo Mutation in KMT2A (MLL) in monozygotic twins with Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Med Genet A. 2015 Sep;167A(9):2182-7. doi: 10.1002/ajmg.a.37130. PMID: 25929198.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Description d'un syndrome de Wiedemann-Steiner chez deux jumeaux monozygotes.                      |
| Jones WD, 2017         | Jones W; 2017. Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders. PhD Thesis, University of Cambridge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Description de transmission d'un syndrome de Wiedemann-Steiner sur deux générations                |
| Baer et al., 2018      | Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, Bienvenu T, Boursier G, Boute O, Colson C, Cordier MP, Cormier-Daire V, Delobel B, Doco-Fenzy M, Duban-Bedu B, Fradin M, Geneviève D, Goldenberg A, Grelet M, Haye D, Heron D, Isidor B, Keren B, Lacombe D, Lèbre AS, Lesca G, Masurel A, Mathieu-Dramard M, Nava C, Pasquier L, Petit A, Philip N, Piard J, Rondeau S, Saugier-veber P, Sukno S, Thevenon J, Van-Gils J, Vincent-Delorme C, Willems M, Schaefer E, Morin G. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. Clin Genet. 2018 Jul;94(1):141-152. doi: 10.1111/cge.13254. PMID: 29574747. | 3 cas de transmissions familiales.<br>1er cas de mosaïcisme germinale rapporté.                    |
| Sheppard et al., 2021  | Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, Cohen JS, Fahrner JA, Fatemi A, Harris JR, Nowak C, Stevens CA, Grand K, Au M, Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA, Campo MD, Jones MC, Abdul-Rahman O, Alkuraya FS, Bassetti JA, Bergstrom K, Bhoj E, Dugan S, Kaplan JD, Derar N, Gripp KW, Hauser N, Innes AM, Keena B, Kodra N, Miller R, Nelson B, Nowaczyk MJ, Rahbeeni Z, Ben-Shachar S, Shieh JT, Slavotinek A, Sobering AK, Abbott MA, Allain DC, Amlie-Wolf L, Au PYB, Bedoukian E, Beek G, Barry J, Berg J, Bernstein JA, Cytrynbaum C,                                                                                                                      | Description de plusieurs familles avec un syndrome de Wiedemann-Steiner sur plusieurs générations. |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>Chung BH, Donoghue S, Dorrani N, Eaton A, Flores-Daboub JA, Dubbs H, Felix CA, Fong CT, Fung JLF, Gangaram B, Goldstein A, Greenberg R, Ha TK, Hersch J, Izumi K, Kallish S, Kravets E, Kwok PY, Jobling RK, Knight Johnson AE, Kushner J, Lee BH, Levin B, Lindstrom K, Manickam K, Mardach R, McCormick E, McLeod DR, Mentch FD, Minks K, Muraresku C, Nelson SF, Porazzi P, Pichurin PN, Powell-Hamilton NN, Powis Z, Ritter A, Rogers C, Rohena L, Ronspies C, Schroeder A, Stark Z, Starr L, Stoler J, Suwannarat P, Velinov M, Weksberg R, Wilnai Y, Zadeh N, Zand DJ, Falk MJ, Hakonarson H, Zackai EH, Quintero-Rivera F. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. <i>Am J Med Genet A</i>. 2021 Jun;185(6):1649-1665. doi: 10.1002/ajmg.a.62124. Erratum in: <i>Am J Med Genet A</i>. 2022 Mar;188(3):1015. PMID: 33783954.</p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## 2.15. Évolution à l'âge adulte

| Etude                         | Référence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Commentaires                                                                             |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feldman <i>et al.</i> , 2019  | <p>Feldman HR, Dlouhy SR, Lah MD, Payne KK, Weaver DD. The progression of Wiedemann-Steiner syndrome in adulthood and two novel variants in the KMT2A gene. <i>Am J Med Genet A</i>. 2019 Feb;179(2):300-305. doi: 10.1002/ajmg.a.60698. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30549396.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Description d'un patient WSS âgé de 30 ans.                                              |
| Sheppard <i>et al.</i> , 2021 | <p>Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, Cohen JS, Fahrner JA, Fatemi A, Harris JR, Nowak C, Stevens CA, Grand K, Au M, Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA, Campo MD, Jones MC, Abdul-Rahman O, Alkuraya FS, Bassetti JA, Bergstrom K, Bhoj E, Dugan S, Kaplan JD, Derar N, Gripp KW, Hauser N, Innes AM, Keena B, Kodra N, Miller R, Nelson B, Nowaczyk MJ, Rahbeeni Z, Ben-Shachar S, Shieh JT, Slavotinek A, Sobering AK, Abbott MA, Allain DC, Amlie-Wolf L, Au PYB, Bedoukian E, Beek G, Barry J, Berg J, Bernstein JA, Cytrynbaum C, Chung BH, Donoghue S, Dorrani N, Eaton A, Flores-Daboub JA, Dubbs</p> | Description phénotypique de plusieurs patients adultes parmi la cohorte de 104 patients. |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>H, Felix CA, Fong CT, Fung JLF, Gangaram B, Goldstein A, Greenberg R, Ha TK, Hersch J, Izumi K, Kallish S, Kravets E, Kwok PY, Jobling RK, Knight Johnson AE, Kushner J, Lee BH, Levin B, Lindstrom K, Manickam K, Mardach R, McCormick E, McLeod DR, Mentch FD, Minks K, Muraresku C, Nelson SF, Porazzi P, Pichurin PN, Powell-Hamilton NN, Powis Z, Ritter A, Rogers C, Rohena L, Ronspies C, Schroeder A, Stark Z, Starr L, Stoler J, Suwannarat P, Velinov M, Weksberg R, Wilnai Y, Zadeh N, Zand DJ, Falk MJ, Hakonarson H, Zackai EH, Quintero-Rivera F. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Med Genet A. 2021 Jun;185(6):1649-1665. doi: 10.1002/ajmg.a.62124. Erratum in: Am J Med Genet A. 2022 Mar;188(3):1015. PMID: 33783954.</p> |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## 2.16. Prise en charge et surveillance

| Etude                               | Référence                                                                                                                                                                                 | Commentaires                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mendoza, 2020                       | Mendoza C. Physical Therapy Management of Wiedemann-Steiner Syndrome From Birth to 3 Years. Pediatr Phys Ther. 2020 Jul;32(3):E64-E69. doi: 10.1097/PEP.0000000000000714. PMID: 32604375. | Nécessité d'une prise en charge kinésithérapeutique précoce chez les patients WSS.                                   |
| Sheppard and Quintero-Rivera, 2022. | Sheppard SE and Quintero-Rivera F (2022). Wiedemann-Steiner Syndrome. Gene Reviews®: University of Washington, Seattle; 1993-2022.                                                        | Proposition d'un schéma de prise en charge médicale et paramédicale et d'un schéma de surveillance des patients WSS. |

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Elise SCHAEFER, responsable du Centre de Référence Maladies Rares constitutif Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs de Strasbourg, et le Dr Gilles MORIN, responsable du Centre de Référence Maladies Rares constitutif Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs d'Amiens.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne clinicienne, CHU Strasbourg ;
- Dr Gilles MORIN, Généticien pédiatre, CHU Amiens ;
- Dr Sarah BAER, Chef de Clinique en Neuropédiatrie, CHU Strasbourg ;
- Dr Benjamin DURAND, Assistant Spécialiste en Génétique Clinique, CHU Strasbourg.

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Madame Aurélie BISINGER et Monsieur Frédéric RUBY, parents d'un enfant WSS ;
- Dr Roseline CAUMES, Neuropédiatre, CHU Lille ;
- Dr Hugo Andres COCA, Neurochirurgien, CHU Strasbourg ;
- Dr Bénédicte COLLET, Pédiatre et maman d'un enfant WSS ;
- Dr Romain COUTELLE, Pédiopsychiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Sarah JANNIER, Hémato-onco-pédiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Marie MANSILLA, Endocrinopédiatre, CHU Strasbourg ;
- Dr Camille MARTEAU, Médecin MPR, UGECAM Clémenceau, Strasbourg ;
- Dr Amélie PITON, Biologiste Moléculaire, CHU Strasbourg.

### Groupe de lecture

- Dr Yline CAPRI, Généticienne Clinicienne, APHP Robert Debré Paris ;
- Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Généticienne Clinicienne, APHP Necker Paris ;
- Pr Laurence FAIVRE, Généticienne Clinicienne, CHU Dijon ;
- Monsieur Pierre FENAUX, Représentant de l'UNAPEI ;
- Dr Mélanie FRADIN, Généticienne Clinicienne, CHU Rennes ;
- Pr David GENEVIEVE, Généticien Clinicien, CHU Montpellier ;
- Dr Bertrand ISIDOR, Généticien Clinicien, CHU Nantes ;
- Pr Didier LACOMBE, Généticien Clinicien, CHU Bordeaux ;
- Dr Laetitia LAMBERT, Généticienne Clinicienne, CHU Nancy ;
- Dr Cyril MIGNOT Neuropédiatre, CRMR Déficiences intellectuelles de causes rares, Pitié Salpêtrière
- Dr Juliette PIARD, Généticienne Clinicienne, CHU Besançon ;
- Dr Caroline RUEL, Médecin Généraliste, Metz ;
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne Clinicienne, CHU Marseille ;
- Dr Thomas SMOL, Biologiste Moléculaire, CHU Lille ;
- Dr Annick TOUTAIN, Généticienne Clinicienne, CHU Tours ;

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

## Références bibliographiques

- Aggarwal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H (2017). Wiedemann-Steiner syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature. *European Journal of Medical Genetics*, 60(6), 285–288.
- Arora V, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, Verma IC (2020). Expanding the phenotypic and genotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome: First patient from India. *Am J Med Genet A*, 182(5), 953–956.
- Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, Kaiser FJ, Selicorni A, Gervasini C, Massa V (2020). Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*, 97(1), 3–11.
- Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, Bienvenu T, Boursier G, Boute O, Colson C, Cordier MP, Cormier-Daire V, Delobel B, Doco-Fenzy M, Duban-Bedu B, Fradin M, Geneviève D, Goldenberg A, Grelet M, ... Morin G (2018). Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. *Clinical Genetics*, 94 (1), 141–152.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Kuehn HS, Leroy BP, Niemela JE, de Wilde H, de Schryver S, de Bruyne M, Coppieters F, Lambrecht BN, de Baets F, Rosenzweig SD, de Baere E, & Haerynck F (2017). Early-onset primary antibody deficiency resembling common variable immunodeficiency challenges the diagnosis of Wiedemann-Steiner and Roifman syndromes. *Scientific Reports*, 7(1), 3702.
- Bramswig NC, Lüdecke H-J, Alanay Y, Albrecht B, Barthelmie A, Boduroglu K, Braunholz D, Caliebe A, Chrzanowska KH, Czeschik JC, Ende S, Graf E, Guillén-Navarro E, Kiper PÖS, López-González V, Parenti I, Pozojevic J, Utine GE, Wieland T, ... Wieczorek D (2015). Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Human Genetics*, 134(6), 553–568.
- Calvel P, Kusz-Zamelczyk K, Makrythanasis P, Janecki D, Borel C, Conne B, Vannier A, Béna F, Gimelli S, Fichna P, Antonarakis SE, Nef S, Jaruzelska J (2015). A Case of Wiedemann-Steiner Syndrome Associated with a 46,XY Disorder of Sexual Development and Gonadal Dysgenesis. *Sex Dev*, 9(5), 289–95.
- Carman KB, Kaplan E, Aslan CN, Kocagil S, Cilinigr O, Yazar C (2020). Wiedemann-Steiner Syndrome: A Rare Differential Diagnosis of Neurodevelopmental Delay and Dysmorphic Features. *J Pediatr Genet*, 11(2), 162–164.
- Chan AJS, Cytrynbaum C, Hoang N, Ambrozewicz PM, Weksberg R, Drmic I, Ritzema A, Schachar R, Walker S, Uddin M, Zarrei M, Yuen RKC, Scherer SW (2019). Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants. *NPJ Genomic Medicine*, 4(1), 9.
- Chen K, Yang Y, Yang F, Xiao X, Wu H, Huang XY, Xiong Q, Shi X, Shuai L, Zhou L (2022). [Analysis of gene variation and clinical characteristics of Wiedemann-Steiner syndrome]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 60(2), 119–123.
- Chen M, Liu R, Wu C, Li X, Wang Y (2019). A novel de novo mutation (p.Pro1310Glnfs\*46) in KMT2A caused Wiedemann-Steiner Syndrome in a Chinese boy with postnatal growth retardation: a case report. *Mol Biol Rep*, 46(5), 5555–5559.
- Deciphering Developmental Disorders Study (2017). Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 542(7642), 433–438.
- Demir S, Gürkan H, Öz V, Yalçintepe S, Atlı EI, Atlı E (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Mol Syndromol*, 12(1), 46–51.
- Di Fede E, Massa V, Augello B, Squeo G, Scarano E, Perri AM, Fischetto R, Causio FA, Zampino G, Piccione M, Curridori E, Mazza T, Castellana S, Larizza L, Ghelma F, Colombo EA, Gandini MC, Castori M, Merla G, Milani D, Gervasini C (2021). Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes. *Eur J Hum Genet*, 29(1), 88–98.
- Dunkerton S, Field M, Cho V, Bertram E, Whittle B, Groves A, Goel H (2015). A de novo Mutation in KMT2A (MLL) in monozygotic twins with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 167A(9), 2182–7.
- Durand B, Schaefer E, Burger P, Baer S, Schroder C, Mandel JL, Piton A, Coutelle R (2022). Neurocognitive and neurobehavioral characterization of two frequent forms of neurodevelopmental disorders: the DYRK1A and the Wiedemann-Steiner syndromes. *Clin Genet*, 102(4), 296–304.

- Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K (2017). Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet A*, 173(10), 2821-2825.
- Feldman HR, Dlouhy SR, Lah MD, Payne KK, Weaver DD (2019). The progression of Wiedemann-Steiner syndrome in adulthood and two novel variants in the KMT2A gene. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 179(2), 300–305.
- Fontana P, Passaretti FF, Maioli M, Cantalupo G, Scarano F, Lonardo F (2020). Clinical and molecular spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome, an emerging member of the chromatinopathy family. *World Journal of Medical Genetics*, 9(1), 1-11.
- Foroutan A, Haghshenas S, Bhai P, Levy MA, Kerkhof J, McConkey H, Niceta M, Ciolfi A, Pedace L, Miele E, Genevieve D, Heide S, Alders M, Zampino G, Merla G, Fradin M, Bieth E, Bonneau D, Dieterich K, ... Lebre AS (2022). Clinical Utility of a Unique Genome-Wide DNA Methylation Signature for KMT2A-Related Syndrome. *Int J Mol Sci*, 23(3), 1815.
- Giangiobbe S, Caraffi SG, Ivanovski I, Maini I, Pollazzon M, Rosato S, Trimarchi G, Lauriello A, Marinelli M, Nicoli D, Baldo C, Laurie S, Flores-Daboub J, Provenzano A, Andreucci E, Peluso F, Rizzo R, Stewart H, Lachlan K, ... Garavelli L (2020). Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome: Craniovertebral junction anomalies. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 177(4), 406–2886.
- Grangeia A, Leão M, Moura CP (2020). Wiedemann-Steiner syndrome in two patients from Portugal. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 198, 25–28.
- Heinen CA, Jongejan A, Watson PJ, Redeker B, Boelen A, Boudzovitch-Surovtseva O, Forzano F, Hordijk R, Kelley R, Olney AH, Pierpont ME, Schaefer GB, Stewart F, van Trotsenburg ASP, Fliers E, Schwabe JWR, Hennekam RC. A specific mutation in TBL1XR1 causes Pierpont syndrome (2016). *J Med Genet*, 53, 330-337.
- Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, Tang S, Helbig I (2016). Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*, 18(9), 898-905.
- Hirst L, Evans R (2021). Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. *Clin Case Rep*, 9(3), 1158-1162.
- Husson T, Lecoquierre F, Cassinari K, Charbonnier C, Quenez O, Goldenberg A, Guerrot AM, Richard AC, Drouin-Garraud V, Brehin AC, Soleimani M, Taton R, Rotharmel M, Rosier A, Chambon P, Le Meur N, Joly-Helas G, Saugier-Verber P, Boland A, Deleuze JF, Olasso R, Frebourg T, Nicolas G, Guillin O, Campion D (2020). Rare genetic susceptibility variants assessment in autism spectrum disorder: detection rate and practical use. *Transl Psychiatry*, 10(1), 77.
- Jezela-Stanek A, Ciara E, Jurkiewicz D, Kucharczyk M, Jędrzejowska M, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Żemojtel T (2020). The phenotype-driven computational analysis yields clinical diagnosis for patients with atypical manifestations of known intellectual disability syndromes. *Mol Genet Genomic Med*. 8(9), e1263.
- Jinxu L, Shuimei L, Ming X, Jonathan LC, Xiangju L, Wenyuan D (2020). Wiedemann-Steiner syndrome with a de novo mutation in KMT2A: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 99(16), e19813.
- Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmslie FV, Holder-Espinasse M, Irving M, Sagar AK, Smithson S, Trembath RC, Deshpande C, Simpson MA (2012). De novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 91(2), 358–364.
- Jones WD (2017). Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders. *PhD Thesis*, University of Cambridge.
- Jung MK, Kim MR, Yoo EG, Rhie S, Seo GH (2022). Growth hormone deficiency in a boy with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report and review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2022 Jun 30. Epub ahead of print.
- Koenig R, Meinecke P, Kuechler A, Schafer D, Muller D (2010). Wiedemann-Steiner syndrome: Three further cases. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152A(9), 2372–2375.
- Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Dieux A, Afenjar A, Ghoumid J, Diebold B, Miettton L, Briand-Suleau A, Billuart P, Biennu T (2018). Molecular and cellular issues of KMT2A variants involved in Wiedemann-Steiner syndrome. *Eur J Hum Genet*, 26(1), 107-116.
- Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, Lin HY, Lin SP (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome with a Pathogenic Variant in KMT2A from Taiwan. *Children (Basel)*, 8(11), 952.
- Lee J, Park JE, Lee C, Kim AR, Kim BJ, Park WY, Ki CS, Lee J (2021). Genomic Analysis of Korean Patient With Microcephaly. *Front Genet*, 11, 543528.

- Li N, Wang Y, Yang Y, Wang P, Huang H, Xiong S, Sun L, Cheng M, Song C, Cheng X, Ding Y, Chang G, Chen Y, Xu Y, Yu T, Yao RE, Shen Y, Wang X, Wang J (2018). Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 178.
- Matis T, Michaud V, Van-Gils J, Raclet V, Plaisant C, Fergelot P, Lasseaux E, Arveiler B, Trimouille A (2020). Triple diagnosis of Wiedemann-Steiner, Waardenburg and DLG3-related intellectual disability association found by WES: A case report. *J Gene Med*, 22(8), e3197.
- Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, Smaoui N, Slavotinek AM. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL) (2014). *Am J Med Genet A*, 164A(8), 2079-83.
- Mendoza C (2020). Physical Therapy Management of Wiedemann-Steiner Syndrome From Birth to 3 Years. *Pediatr Phys Ther*, 32(3), E64-E69.
- Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, Sutton R, Venn NC, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS, Barbieri Blunck C, Almeida Lopes B, Zuna J, Trka J, Ballerini P, Lapillonne H, de Braekeleer M, Cazzaniga G, Corral Abascal L, ... Marschalek R (2018). The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*, 32(2), 273-284. 10.1038/leu.2017.213
- Mietton L, Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Saintpierre B, Hamroune J, Afenjar A, Billuart P, Bienvenu T (2018). RNA Sequencing and Pathway Analysis Identify Important Pathways Involved in Hypertrichosis and Intellectual Disability in Patients with Wiedemann-Steiner Syndrome. *Neuromolecular Med*, 20(3), 409-417.
- Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, Hess JL (2002). MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell*, 10(5), 1107-17.
- Min Ko J, Cho JS, Yoo Y, Seo J, Choi M, Chae JH, Lee HR, Cho TJ (2017). Wiedemann-Steiner Syndrome With 2 Novel KMT2A Mutations. *J Child Neurol*, 32(2), 237-242.
- Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, Tan TY, Yap PJ, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N (2016). Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet*, 89, 115-119.
- Nardello R, Mangano GD, Fontana A, Gagliardo C, Midiri F, Borgia P, Brighina F, Raieli V, Mangano S, Salpietro V (2021). Broad neurodevelopmental features and cortical anomalies associated with a novel de novo KMT2A variant in Wiedemann-Steiner syndrome. *Eur J Med Genet*, 64(2), 104133.
- Negri G, Magini P, Milani D, Crippa M, Biamino E, Piccione M, Sotgiu S, Perrià C, Vitiello G, Frontali M, Boni A, di Fede E, Gandini MC, Colombo EA, Bamshad MJ, Nickerson DA, Smith JD, Loddo I, Finelli P, ... Gervasini C (2019). Exploring by whole exome sequencing patients with initial diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome: The interconnections of epigenetic machinery disorders. *Human Genetics*, 60, 285-269.
- Parenti I, Teresa-Rodrigo ME, Pozojevic J, Ruiz Gil S, Bader I, Braunholz D, Bramswig NC, Gervasini C, Larizza L, Pfeiffer L, Ozkinay F, Ramos F, Reiz B, Rittinger O, Strom TM, Watrin E, Wendt K, Wieczorek D, Wollnik B, ... Kaiser FJ (2017). Mutations in chromatin regulators functionally link Cornelia de Lange syndrome and clinically overlapping phenotypes. *Hum Genet*, 136(3), 307-320.
- Ramirez-Montaña D, Pachajoa H (2019). Wiedemann-Steiner syndrome with a novel pathogenic variant in KMT2A: A case report. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 50(1), 40-45.
- Saletti V, Viganò I, Melloni G, Pantaleoni C, Vetrano IG, Valentini LG (2019). Chiari I malformation in defined genetic syndromes in children: are there common pathways? *Childs Nerv Sys*, 35(10), 1727-1739.
- Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, Cohen JS, Fahrner JA, Fatemi A, Harris JR, Nowak C, Stevens CA, Grand K, Au M, Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA, Campo MD, Jones MC, Abdul-Rahman O, ... Quintero-Rivera F (2021). Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 185(6), 1649-1665.
- Sheppard SE and Quintero-Rivera F (2022). Wiedemann-Steiner Syndrome. *Gene Reviews®*: University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Steel D, Salpietro V, Phadke R, Pitt M, Gentile G, Massoud A, Batten L, Bashamboo A, Mcelreavey K, Saggari A, Kinali M (2015). Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation associated with mild developmental delay and without "hairy elbows": Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome. *Journal of Genetics*, 94(4), 755-758.
- Steiner CE, Marques AP (2000). Growth deficiency, mental retardation and unusual facies. *Clinical Dysmorphology*, 9(2), 155-156.
- Stellacci E, Onesimo R, Bruselles A, Pizzi S, Battaglia D, Leoni C, Zampino G, Tartaglia M (2016). Congenital immunodeficiency in an individual with Wiedemann-

Steiner syndrome due to a novel missense mutation in KMT2A. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(9), 2389–2393.

Stoyle G, Banka S, Langley C, Jones EA, Banerjee I (2018). Growth hormone deficiency as a cause for short stature in Wiedemann-Steiner Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 18-0085.

Strom SP, Lozano R, Lee H, Dorrani N, Mann J, O'Lague PF, Mans N, Deignan JL, Vilain E, Nelson SF, Grody WW, Quintero-Rivera F (2014). De novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. *BMC Medical Genetics*, 15(1), 49.

Suleiman J, Mundt M, Sampath S, El-Hattab AW (2018). TASP1 is deleted in an infant with developmental delay, microcephaly, distinctive facial features, and multiple congenital anomalies. *Clin Genet*, 94(1), 170-173.

Sun Y, Hu G, Liu H, Zhang X, Huang Z, Yan H, Wang L, Fan Y, Gu X, Yu Y (2017). Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Med Genet A*, 173(2), 510-514.

Taha I, De Paoli F, Foroni S, Zucca S, Limongelli I, Cipolli M, Danesino C, Ramenghi U, Minelli A (2022). Phenotypic Variation in Two Siblings Affected with Shwachman-Diamond Syndrome: The Use of Expert Variant Interpreter (eVai) Suggests Clinical Relevance of a Variant in the KMT2A Gene. *Genes (Basel)*, 13(8), 1314.

Verma P, Kapoor S, Sait H, Ghosh S, Gupta S (2020). Dental phenotype of multiple impacted supernumerary teeth in Wiedemann-Steiner syndrome. *Official Journal*

*of Indian Society of Cleft Lip palate and Craniofacial Anomalies*, 7(1), 59-63.

Wang X, Zhang G, Lu Y, Luo X, Wu W (2021). Trio-WES reveals a novel de novo missense mutation of KMT2A in a Chinese patient with Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. *Mol Genet Genomic Med*, 9(1), e1533.

Wiedemann HR, Kunze J, Grosse F-R, Dibbern H (1989). *Atlas of clinical syndromes: A visual aid to diagnosis for clinicians and practicing physicians* (2nd ed.). London: Wolfe Publishing Ltd.

Winters AC, Bernt KM (2017). MLL-rearranged leukemias-an update on science and clinical approaches. *Frontiers in Pediatrics*, 5(9), 4.

Wu R, Tang W, Qiu K, Zhang X, Meng Z (2022). [Identification of a novel frameshift variant in the KMT2A gene of a child with Wiedemann-Steiner syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 39(6), 630-633.

Yu BD, Hess JL, Horning SE, Brown GA, Korsmeyer SJ (1995). Altered Hox expression and segmental identity in Mll-mutant mice. *Nature*, 378(6556), 505–508.

Yuan B, Pehlivan D, Karaca E, Patel N, Charng WL, Gambin T, Gonzaga-Jauregui C, Sutton VR, Yesil G, Bozdogan ST, Tos T, Koparir A, Koparir E, Beck CR, Gu S, Aslan H, Yuregir OO, Al Rubeaan K, Alnaqeb D, ... Lupski JR (2015). Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *J Clin Invest*, 125(2), 636-51.

Zhang H, Xiang B, Chen H, Chen X, Cai T (2019). A novel deletion mutation in KMT2A identified in a child with ID/DD and blood eosinophilia. *BMC Med Genet*, 20(1), 38.