

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Wolf-Hirschhorn

Argumentaire

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

Coordonnateur : Dr Yline CAPRI

Novembre 2022

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

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1) Recherche documentaire.....	6
1.1.1 Bases de données bibliographiques	6
1.1.2 Autres sources	6
2) Tableau des articles sélectionnés.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	15
Annexe 2. Liste des participants	16
Références bibliographiques	18

Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DI	Déficiência intellectuelle
EEG	Electro-encéphalogramme
FISH	Fluorescence in situ hybridization
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MLPA	Multiplex ligation probe analysis
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'aménorrhée
SWH	Syndrome de Wolf-Hirschhorn

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de Wolf-Hirschhorn a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1) Recherche documentaire

1.1.1 Bases de données bibliographiques

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

Utilisation successive les mots clefs suivants:

- Wolf-Hirschhorn syndrome ;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND review;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND phenotype;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND growth;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND eyes;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND ears;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND teeth;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND cardiovascular;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND gastrointestinal;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND digestive;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND renal;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND genital;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND pubertal;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND neurology;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND developmental;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND seizures;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND hypotonia;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND speech;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND behaviour;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND immunology;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND anaesthesia;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND genotype;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND genetic testing;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND genotype-phenotype correlation;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND treatment;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND management;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND follow-up;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND outcome;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND prenatal diagnosis;
- Wolf-Hirschhorn syndrome AND prognosis.

Seuls les articles en langue anglaise ont été sélectionnés

1.1.2 Autres sources

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

2) Tableau des articles sélectionnés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Battaglia A et al., 2008, Am J Med Genet C Semin Med Genet. Nov 15;148C(4):246-51. Italie	Mise à jour des données cliniques, recommandation sur l'exploration, le suivi et la prise en charge des patients atteints de SWH.	non	non		Population étudiée : 87 patients	Recueil de données de 87 patients (54 femmes, hommes), âgés de 0 à 17 ans sur une période de 4 mois à 24 ans. Les auteurs rappellent les éléments cliniques et développementaux des patients en soulignant les 3 problèmes principaux : les difficultés alimentaires, l'épilepsie et le retard de développement.
Rapport collectif de l'INSERM 2016 dans la déficience intellectuelle. http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6817 France	Définir les besoins et les recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge des patients porteurs d'une déficience intellectuelle	oui	oui	oui	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique, la prise en charge clinique et le conseil génétique

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

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Battaglia A et Carey J, 2021, Am J Med Genet A. Sep;185(9):2748-2755. Etats-Unis	Description des techniques utilisées pour confirmer le diagnostic	non				Description de toutes les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire permettant de confirmer le diagnostic de SWH.
Rutherford EL et Lowery LA, 2016, Dev Biol. Dec 1;420(1):1-10 Etats-Unis	Revue de la littérature concernant le rôle des gènes inclus dans la région minimale	non				Description du rôle des principaux gènes de la région minimale critique (<i>WHSC1</i> , <i>LETM1</i> , <i>FGFR3</i> , et <i>TACC3</i>) dans le phénotype neuro-développemental et la dysmorphie faciale du syndrome.
Battaglia A et al., 2015, Am J Med Genet C Semin Med Genet. Sep;169(3):216-23. Italie	Revue de la littérature Description phénotypique	non				Résume les caractéristiques cliniques, chromosomiques et moléculaires du syndrome.
Paradowska-Stolarz AM. 2014, Adv Clin Exp Med. May-Jun;23(3):485-9 Pologne	Revue de la littérature Description phénotypique	non				Description des caractéristiques morphologiques et malformatives du syndrome.

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

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Description phénotypique, caractéristiques morphologiques, dysmorphie						
Gavril EC et al., 2021, Children (Basel). Aug 30;8 (9):751. Roumanie	Décrire une série de patients Roumains et mini-revue de la littérature	Série de cas	7 patients	Description phénotypique	Phénotype	Les auteurs décrivent 7 patients porteurs d'un SWH dont le diagnostic a été confirmé par un caryotype ou par MLPA (Multiple Ligation Probes Analysis). La variabilité d'expression est soulignée avec une constance de la dysmorphie et des troubles du neuro-développement.
Mekkawy MK, et al., 2021, Mol Genet Genomic Med. Feb;9(2):e1546. Egypte	Décrire une série de patients Egyptiens	Série de cas	10 patients	Description phénotypique	Phénotype	Description de 10 patients dont le diagnostic a été posé par FISH, caryotype, MLPA ou ACPA (Analyse chromosomique sur puce à ADN). Les auteurs rapportent un patient avec fistule branchiale, symptôme qui n'avait pas été rapporté auparavant.
Marcelis C, et al., 2001, Genet Couns.12(1) :35-48. Holland	Décrire le syndrome chez des patients adultes	Série de cas	4 patients et revue de la littérature	Description phénotypique	Phénotype	Description de 4 cas chez des patients adultes et revue de la littérature. Les patients adultes présentent moins de cardiopathie mais les caractéristiques cliniques restent les mêmes que dans les populations pédiatriques.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Battaglia A et al., 2021, Am J Med Genet A. 2021 Jun;185(6):1794-1802. Etats-Unis	Décrire le syndrome chez des patients adultes	Série de cas	35 patients	Description phénotypique	Phénotype	Description de 35 patients (26 femmes et 9 hommes) de 17 à 55 ans ont été suivi entre 5 et 20 ans. 66% des patients sont décrit comme totalement dépendant à l'âge adulte, 31% étaient partiellement autonome et 3% (1 patient) a acquis une autonomie complète.
Aspect neuro-développemental et du comportement						
Fisch GS et al., 2008, Am J Med Genet C Semin Med Genet. Nov 15;148C(4): 252-6. Etats-Unis	Décrire l'aspect neuro-comportemental des patients	Série de cas	12 patients	Description phénotypique	Neurodéveloppement Comportement	Evaluation d'un groupe de 12 patients âgés de 4 à 17 ans à l'aide des épreuves de Stanford-Binet. La déficience intellectuelle est évaluée entre modérée à sévère (QIT moyen à 44,1). L'entretien dirigé des parents avec l'échelle de Vineland retrouve un QD moyen à 37,3. Des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité ont été retrouvés chez 58% des patients. Un patient présentait un score de CARS faisant suspecter un trouble autistique.
Corrêa T et al., 2022. Mol Neurobiol. May;59(5):3159-3169. Brésil	Rechercher des mécanismes à l'origine de l'épilepsie	Série de cas	94 patients	Analyse informatique	Epilepsie	Les gènes de la région minimale critique du SWH prédits pour avoir un rôle dans l'épilepsie sont <i>PIGG</i> , <i>PLX1</i> , <i>CTBP1</i> , <i>LETM1</i> . L'analyse bio-informatique réalisée dans cette étude renforce l'idée que le rôle de <i>CTBP1</i> est majeur.
Ho KS et al., 2018. Epilepsy Behav. Apr;81:55-61. Etats-Unis	Etudier l'impact de l'épilepsie et l'efficacité des anti-épileptiques dans le syndrome	Questionnaire en ligne	141 réponses	Enquête auprès des familles	Epilepsie	L'enquête a recueilli les réponses de 141 patients (90 femmes, 51 hommes, de 4 mois à 61 ans). Les traitements les plus efficaces et mieux tolérés sont le Clobazam, le Levetiracetam et la Lamotrigine.
Worthington JC et al., 2008. Am J Med Genet A. Oct 1;146A(19):2528-31 Royaume-Unis	Décrire des patients adultes porteurs d'un SWH ayant une épilepsie	Série de cas	27 patients adultes	Enquête téléphonique auprès des familles	Epilepsie	Parmi les 27 patients adultes de l'enquête (âgés de 17 à 40 ans), une majorité n'avait plus fait de crise d'épilepsie depuis plus de 3 ans (66%). Pour ceux qui avaient encore des crises d'épilepsie, celles-ci étaient favorisées par la fièvre. Les patients porteurs d'un dérivé de translocation étaient plus souvent encore épileptiques par rapport aux patients porteurs d'une délétion.
Battaglia A et al., 2005, Brain Dev. Aug;27(5):362-4. Italie	Décrire l'histoire naturelle des crises et le tracé EEG dans le SWH et obtenir de meilleures informations sur le diagnostic et l'évolution d'un point de clinique	Revue de la littérature			Epilepsie et pattern EEG	Épilepsie constatée chez 50 à 100% des patients, les 1ères crises débutent dans les 2 premières années de vie. Les crises peuvent être clonique, tonique, à point de départ focal, secondairement généralisée ou généralisée d'emblée et sont souvent déclenchées par de la fièvre. Elles peuvent être prolongées ou survenir en cluster. Des cas d'hémiplégie post critique ont été observés Entre 1 et 5 ans, 2/3 des patients développent des absences. Une série avec 1/3 des patients sans crises entre 2 et 13 ans. Le pattern EEG a 2 particularités indépendantes des crises - Des bouffées de pointes-ondes atypiques, diffuses, s'activant au sommeil - Des complexes pointes et polypointes-ondes rapides, de grande amplitude, en postérieur, à la fermeture des yeux

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kagitani-Shimono K et al., 2005, Epilepsia, Jan;46 (1):150-5. Japon	Décrire des cas de SWH ayant une épilepsie	Série de cas	11 patients	Description phénotypique	Epilepsie	Description de 11 patients porteurs de SWH [2-25 ans]. Tous présentent une épilepsie, souvent apparue en contexte fébrile mais plusieurs types de crises sont rapportées. 1 cas de décès est rapporté dans un contexte d'état de mal épileptique réfractaire au traitement.
Zankl A et al., 2001, Eur J Pediatr. Feb;160(2):123-7. Suisse	Décrire un patient présentant une épilepsie avec anomalies caractéristiques du syndrome et revue de la littérature	Revue de la littérature	1 patients + 14 cas de la littérature	Description phénotypique	Pattern EEG	Il existe un pattern EEG chez les 15 patients. Ce pattern est comparé à celui du syndrome d'Angelman.
Righini A et al., 2007, Neuropediatrics Feb;38(1):25-8 Italie	Décrire la morphologie cérébrale de patients avec SWH par la revue d'IRM cérébrales	Série de cas	10 patients	Description radiologique	Imagerie cérébrale	L'imagerie cérébrale montre chez 9 patients /10 un élargissement du 3 ^{ème} ventricule et des ventricules latéraux, une diminution de la substance blanche globale, un corps calleux fin chez tous les patients, une atrophie corticale modérée chez 2 patients, et des kystes des cornes frontales chez 3 patients
Battaglia A. et al., 2008 Am J Med Genet C Semin Med Genet. 148C:246–251 Italie	Décrire le phénotypique des patients ayant un SWH	Série de cas	87 patients	Description phénotypique	Imagerie cérébrale	Une imagerie cérébrale a été réalisée chez 56 patients/87. 80% des patients présentent des anomalies morphologiques : hypoplasie du corps calleux : 55%, élargissement des ventricules latéraux : 33%, atrophie corticale et sous-corticale : 29%, retard de myélinisation : 15%, anomalies cérébelleuses 0,04%, schizencéphalie : 0,02%
Verbrugge J et al., 2009 Am J Med Genet Part A 149A:2280–2284. Etats-Unis	Décrire les malformations cérébrales ou médullaires retrouvées chez certains patients	Série de cas	2 patients	Description phénotypique	Imagerie cérébrale et médullaire	Patient 1 : moelle attaché basse L4, corps calleux fin et kyste périventriculaire gauche Patient 2 : moelle attachée basse L3, corps calleux fin, diminution globale de la substance blanche, kyste périventriculaire.
Atteintes de la croissance et endocrinienne						
Austin DE et al., 2015, Oxf Med Case Reports. Feb 28;2015(2):211-4. Nouvelle-Zélande	Discuter l'intérêt du traitement par hormone de croissance	Série de cas	2 patientes		Anomalie de la croissance	Description de 2 patientes traitées par hormone de croissance ayant présenté un gain statural. L'arrêt du traitement chez l'une d'elle a entraîné un ralentissement de la vitesse de croissance
Shimajima K et Yamamoto T, 2012, J Pediatr Genet. Mar;1(1):33-7. Japon	Décrire le profil de croissance d'une série de patients	Série de cas	34 patients	Questionnaires adressés aux familles	Anomalie de la croissance	Les auteurs ont recueilli les informations relatives à la croissance de 34 patients SWH japonais (22 femmes et 12 hommes) âgés de 1 à 23 ans. Un retard staturo-pondérale constant (< au 3 ^{ème} percentile) a été confirmé ainsi qu'une difficulté à prendre du poids en période post-pubertaire.
Antonius T, et al., 2008 Eur J Pediatr. Jul;167(7):807-10. Holland	Etablir les courbes de croissance des patients atteints de SWH	Série de cas	110 patients	Moyenne de courbes de croissance	Anomalie de la croissance	A partir des courbes de croissance de 110 patients atteints de SWH, les auteurs ont établi des courbes standards de croissance de 0 à 4 ans pour le syndrome en terme de taille, poids, périmètre crânien pour les 2 sexes. (Annexe 3 : Courbes de croissance du texte principal)
Siew JX et Yap F, 2018, Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. Apr 12;2018:18-0001. Singapour	Décrire la croissance et la puberté d'une patiente	Case report	1 patiente		Croissance et puberté	La patiente décrite a bénéficié d'un traitement par hormone de croissance inefficace sur la taille finale. La puberté a été d'installation rapide.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Malformations et atteintes d'organe						
Gatto A et al., 2018, Am J Med Genet A. Feb;176(2): 409-414. Italie	Décrire l'atteinte rénale	Case report	1 patient et revue de la littérature	Description de la fonction rénale	Atteinte rénale	Patient présentant une protéinurie, hypertension artérielle et oligonéphronie. La revue de la littérature retrouve 7 cas d'atteinte rénale similaire chez les patients atteints de SWH. Une surveillance de la fonction et la morphologie rénale systématique est recommandée.
Sukarova-Angelovska E et al., 2014, BJMG17 (1), 23-30 Macédoine	Décrire le phénotype des patients	Série des cas	6 patients	Description phénotypique	Atteinte rénale	2 patients /6 présentent une hypoplasie rénale
Grisaru S et al., 2000, Pediatr Nephrol, 14:146–148 Canada	Décrire l'atteinte génito-urinaire dans le syndrome	Série des cas	6 patients	Description phénotypique	Atteinte génito-urinaire	2 patients présentent une agénésie rénale, 1 patient une malrotation rénale, 1 rein en fer à cheval, 1 rein kystique, 4 patients ont une hyperéchogénicité avec perte de différenciation cortico-médullaire. Tous les patients présentent un débit de filtration glomérulaire pathologique (de 27 à 78). 4 patients sur 6 présentent un reflux vésico-urétéral.
Wieczorek D et al., 2000, Eur J Hum Genet. Jul;8(7):519-26. Allemagne	Décrire le phénotype des patients selon la taille de la délétion 4pter	Série des cas	13 patients	Description phénotypique	Atteinte rénale et génito-urinaire	3 patients/13 présentent une atteinte rénale, 4/13 une atteinte génitale
Tautz J et al., 2010, Am J Med Genet A. Nov;152A(11):2891-4. Allemagne	Décrire un cas de hernie diaphragmatique avec malformation cardiaque	Case report	1 patient	Description phénotypique	Atteinte cardiaque et hernie diaphragmatique	La patiente décrite présente une hernie diaphragmatique et un ventricule droit à double issue. Les auteurs discutent la possible implication du gène <i>FGFRL1</i> dans la hernie de coupole.
von Elten K et al., 2013, Pediatr Cardiol. 2013 Jun;34(5):1244-6 Etats-Unis	Décrire un cas de cardiopathie complexe	Case report	1 patient	Description phénotypique	Atteinte cardiaque	Le patient décrit présente une cardiopathie de type hypoplasie du cœur gauche et une délétion très large (9,9Mb) du bras courts du chromosome 4.
Atteinte ophtalmologique et ORL						
Dickmann A et al., 2009, J AAPOS. Jun;13(3) :264-7. Italie	Description des atteintes ophtalmologiques du syndrome	Série de cas	10 patients	Description phénotypique	Atteinte ophtalmologique	De nombreuses anomalies oculaires sont observables dans le SWH : microphthalmie, microcornée, colobome, kyste, glaucome ou nystagmus. Les auteurs rapportent une corrélation entre la taille de la délétion et l'atteinte ophtalmologique.
Wu-Chen WY et al., 2004, J AAPOS. Aug;8(4) :345-8. Etats-Unis	Description des atteintes ophtalmologiques du syndrome	Série de cas	10 patients	Description phénotypique	Atteinte ophtalmologique	Les auteurs rapportent des obstructions des canaux lacrymaux (6/10), une hypoplasie de la fovéa (3/10), une fente de la paupière supérieure (2/10), une microcornée (2/10), une anomalie du disque optique (2/10), un nystagmus (1/10) et un colobome (1/10).
Ulualp SO et al., 2004, Laryngoscope. Aug;114(8): 1426-30. Etats-Unis	Décrire le mécanisme à l'origine des troubles de auditif des patients	Case report	1 patient	Description histologique	Atteinte ORL et surdité	Autopsie et analyse des oreilles internes d'un enfant atteint de SWH, décédé à l'âge de 10 mois. L'examen révèle des signes d'otites moyennes chroniques et des anomalies anatomiques sous-jacentes des oreilles moyennes et internes.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lesperance MM et al., 1998, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Feb;124(2):193-6. Etats-Unis	Décrire l'atteinte de l'appareil auditif dans le syndrome	Série de cas	6 patients	Description phénotypique	Atteinte ORL et surdité	Un patient présentait une surdité de transmission, 3 présentait des otites moyennes chroniques (dont 2 patients dans un contexte de fente labio-palatine, Un patient présentait un nystagmus et 5/6 présentait une malformation préauriculaire et/ou auriculaire.
Autres atteintes						
Serrano Martín C et al., 2022, Spec Care Dentist. Mar;42(2):137-142 Espagne	Recommandation pour la prise en charge des soins dentaires	Case report		Recommandation de prise en charge	Atteinte dentaire	Les atteintes dentaires les plus fréquentes sont les oligodonties, les retards d'éruption dentaires et les anomalies de forme. Les soins dentaires doivent être appliqués comme pour les patients de la population générale mais nécessitent une adaptation en fonction du degré de coopération du patient et de son statut épileptique.
Limeres J et al., 2020, J Clin Med. Nov 4;9(11):3556. Espagne	Atteinte bucco-dentaire dans le SWH	Série de cas	33 patients	Description phénotypique	Atteinte dentaire	Un retard d'éruption dentaire est constaté dans 74% des cas, un bruxisme dans 65%, des agénésies dentaires dans 64% allant jusqu'à l'oligodontia dans 45% des cas.
Battaglia A et al., 2018, Am J Med Genet A. Nov; 176(11):2389-2394. Italie	Décrire des cas de tumeurs hépatiques décrites dans le SWH.	Série de cas et la revue de la littérature	4 patients et 3 déjà publiés	Description phénotypique	Risque tumoral	En publiant dans cette article 7 cas de tumeurs hépatiques survenues chez des patients atteints de SWH, les auteurs attirent l'attention sur la possibilité que ce risque tumoral fasse partie des rares complications du syndrome.
Buddhdev PK et al., 2020, Am J Med Genet A. Jun;182(6):1449-1453.	Décrire l'atteinte des hanches dans le syndrome	Série de cas	3 patients	Description phénotypique	Atteintes orthopédiques	Les patients atteints de SWH sont à risque de développer une subluxation de hanche, une surveillance orthopédique est fortement recommandée.
Shanske AL et al., 2010, Am J Med Genet A. Jan;152A(1):203-8. Etats-Unis	Décrire un nouveau cas d'ectrodactylie chez un patient SWH	Case report et la revue de la littérature	1 patient	Description phénotypique et discussion mécanisme	Malformation des extrémités	Les auteurs rapportent le cas d'un patient présentant une ectrodactylie. La revue de la littérature montre que cette association a déjà été rapportée 4 fois en association avec un SWH, de façon uni ou bilatérale et pouvant atteindre les membres supérieurs ou inférieurs. L'implication du gène MSX1 (situé en 4p16.2) a été évoquée mais ce gène n'est pas inclus dans toutes les délétions observées chez les patients rapportés avec ectrodactylie.
Bamshad M et al., 1998, Am J Med Genet. Feb 3;75(4):351-4 Etats-Unis	Décrire un cas d'ectrodactylie chez un patient atteint de SWH	Case report	1 patients	Description phénotypique	Malformation des extrémités	Patient porteur d'un déséquilibre de translocation associant une délétion 4p15.1-qter et une duplication 10q25.2-qter présentant une ectrodactylie et hémimélie
Diagnostic prénatale et description fœtale						
Xing Y et al., 2018, Arch Gynecol Obstet. Aug;298(2):289-295. Chine	Décrire les anomalies écho-graphiques chez les fœtus présentant un SWH	Série de cas	10 patients + 37 cas de la littérature	Description phénotypique	Phénotype fœtal	Sur cette série de 47 fœtus, on décrit un RCIU dans 98% des cas, la dysmorphie caractéristique dans 83%, une malformation rénale dans 36%, une malformation cardiaque dans 20%, une malformation cérébrale dans 26%, une fente labiale/labio-palatine dans 26%, une anomalie orthopédique dans 21% et une clarté de nuque pathologique dans 19%.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Zhen L et al., 2018, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Jun;225:19-21. China	Décrire les anomalies échographiques chez les fœtus présentant un SWH	Série de cas	10 patients	Description phénotypique	Phénotype fœtal	3/10 fœtus ont présenté une clarté de nuque pathologique au 1 ^{er} trimestre de grossesse. Tous les fœtus ont présenté un RCIU sévère et précoce. Certains ont présenté une dysplasie rénale et/ou un olygoamnios.
Wu Y et al., 2018, Mol Cytogenet. Aug 22;11:48. Chine	Rapporter des cas de SWH par déséquilibre d'une anomalie de structure du chromosome 4	Case report	2 patients + 10 cas de la littérature	Description phénotypique	Phénotype fœtal et conseil génétique	12 cas de fœtus porteurs d'une délétion 4pter et duplication 4qter issues de la recombinaison d'une inversion péri-centrique d'un chromosome 4 parental. Cette série de fœtus semble présenter une plus grande proportion de cardiopathie.
Sifakis S et al., 2012, Mol Cytogenet. Feb 28;5:12. Grèce	Diagnostic prénatal	Série de cas et revue de la littérature	2 patients	Description phénotypique	Phénotypes fœtal	Diagnostic de délétion 4p par aCGH devant 2 cas de retard de croissance intra-utérin
De Keersmaecker B et al., 2002, Prenat Diagn. May;22(5):366-70. France	Décrire les anomalies cérébrales observables en prénatal	Revue de la littérature	1 patients + 20 cas de la littérature	Description échographique	Phénotype fœtal et échographique	Les particularités cérébrales retrouvées dans cette série rétrospective sont des kystes des plexus choroïdes et des anomalies de la substance blanche. Les auteurs insistent sur la nécessité de recourir à une ACPA dans l'exploration de retard de croissance intra-utérin pour dépister une petite délétion chromosomique.
Aspect chromosomique, fonctionnel et corrélation Génotype-Phénotype						
Battaglia A et Carey J, 2021, Am J Med Genet A. Sep;185(9):2748-2755. Etats-Unis	Décrire l'évolution des techniques de mise en évidence de la délétion 4p	Revue de la littérature		Description des techniques	Aspect chromosomique	Entre les années 60s et 2020, la détection de la délétion 4pter est passée d'une délétion terminale d'une extrémité d'un chromosome du groupe B en 1961 au bornage précis de la WHSC1 par exome en passant par la FISH et les techniques d'analyse chromosomique sur puce à ADN.
Mekkawy MK, et al., 2021, Mol Genet Genomic Med. Feb;9(2):e1546. Egypte	Décrire le phénotype de patients atteints de WHS	Série de cas	10 patients	Description phénotypique et génotypique	Phénotype et génotype	Les auteurs présentent les données cliniques et cytogénétique de 10 patients avec un SWH. Il confirme que le syndrome résulte de la délétion de gènes contigus incluant principalement les gènes <i>NSD2</i> et <i>LETM1</i> . La fistule branchiale, détectée chez l'un des patients élargit le spectre phénotypique de la maladie.
Jiang Y et al., 2019, BMC Med Genet. Aug 5;20(1):134. Chine	Décrire le phénotype d'un patient porteur d'un variant tronquant du gène <i>NSD2 de novo</i>	Case report	1 patient	Description phénotypique d'un patient porteur d'un variant tronquant du gène <i>NSD2</i>	Effet d'un gène critique du syndrome	Les auteurs dressent une description clinique et développementale détaillée d'un patient porteur d'un variant <i>NSD2</i> et une revue de la littérature des patients porteurs de variant non-sens de ce gène. Ils définissent le gène <i>NSD2</i> comme critique dans le syndrome.
Zanoni et al., 2021, Genet Med. 2021 Aug;23(8):1474-1483 Suisse	Décrire le phénotype de patients porteurs de variants du gène <i>NDS2</i> , gène critique du syndrome	Série de cas	18 patients	Description phénotypique	Phénotype et génotype	Le phénotype associé aux variants <i>NSD2</i> est plus léger que celui présenté par les patients présentant une grande délétion. Il inclut un léger retard de développement, un retard de croissance prénatal, un faible indice de masse corporelle et une dysmorphie distincte du WHS. Les patients porteurs de variants faux-sens étaient significativement plus grands et présentaient des troubles comportementaux et/ou psychologiques plus fréquents que ceux porteurs de variantes tronquants.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gavril EC et al., 2021, Children (Basel). Aug 30;8 (9):751. Roumanie	Décrire une série de patients atteints de WHS	Série de cas et revue de la littérature	7 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélations génotype - phénotype	La grande variabilité du WHS peut s'expliquer par la taille du remaniement. La dysmorphie faciale et le retard de développement sont fréquents, mais des anomalies rénales et cérébrales, ainsi que la surdité doivent être recherchées. 85 % des cas sont des délétions <i>de novo</i> et 15 % des cas sont des chromosomes dérivés générés par une ségrégation méiotique d'une translocation équilibrée chez l'un des parents.
Andersen EF et al., 2014, Eur J Hum Genet. Apr;22 (4):464-70. Etats-Unis	Décrire le phénotype et génotypique de patients porteurs de petites délétions en 4p16.3	Case report	3 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélation génotype-phénotype et g�ne critique du syndrome	Les patients porteurs de petites délétions 4p16.3 présentent un phénotype incomplet avec un retard de croissance, des difficultés d'alimentation et un retard de développement, un retard moteur et un trouble du langage. Un RCIU, une éruption dentaire retardée et des infections récurrentes ont également été décrites. La région minimale critique comprend 2 gènes <i>LETM1</i> et <i>WHSC1</i> .
Shimizu K et al., 2014, Am J Med Genet A. Mar;164A(3):597-609. Japon	Etablir une corrélation génotype-phénotype	Série de cas	22 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélations génotype - phénotype	La délétion 4p était terminale chez 20 patients et interstitielle chez 2, la taille variait de 2 à 22Mb. Une épilepsie est apparue plus fréquemment chez les patients porteurs d'une délétion plus large. Il en va de même pour les atteintes rénale et oculaire qui étaient plus fréquente avec de délétion de grande taille.
Zollino M, et al., 2008, Am J Med Genet C Semin Med Genet. Italie		Série de cas et revue de la littérature	80 patients	Description phénotypique et génotypique	Corrélations génotype - phénotype	Les auteurs retiennent 4 critères pour définir le syndrome : la dysmorphie, la d�fici�nce intellectuelle, le retard de croissance et l'épilepsie. Ils identifient 3 groupes de patients selon la taille de la délétion : - <3,5Mb : phénotype modérée sans malformation majeure - De 5 � 18Mb (forme la plus fréquente) : phénotype de plus caractéristique - >22Mb : phénotype très sévère

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données: PubMed Sites internet: • GeneReviews, OMIM (ncbi.nlm.nih.gov) • Orphanet (orpha.net) • Inserm (inserm.fr)
Période de recherche	1998-2021
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	A voir plus haut
Nombre d'études recensées	>200
Nombre d'études retenues	48

Critères de sélection des articles

Critères de sélection des articles:

- Recommandations de bonnes pratiques ;
- Articles de revues ;
- Séries de patients et cas cliniques isolés documentés sur le plan du génotype ;
- Langues anglaises, françaises.

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

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Yline CAPRI, Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile de France.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Yline CAPRI, Pédiatre généticienne, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris ;
- Pr Alain VERLOES, Généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré et CRMR Anomalies de développement-Ile de France, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jonathan LEVY, Cytogénétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Ronan BONNEFOY, Cardiopédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Pr Natacha TEISSIER, Chirurgie ORL, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Camille DESPRAIRIES, Neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Nino ROSTOMASHVILI, Neuropédiatre, Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Marc BELLAICHE, Gastro-entérologue, Service de gastroentérologie-Pneumologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Dr Thérèse KWON, néphrologue, Néphrologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Mme Faustine AGEORGES, Neuropsychologue, Hôpital Robert Debré, Paris ;
- Mme Isabelle MARCHETTI-WATERNAU, Association Valentin APAC ;
- Mme et M. FALIU, parents de Pierre.

Groupe de relecture

- Dr Philippe DUPORCHE, Médecin généraliste, Neuf-Brisach ;
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, généticienne, Hôpital d'Enfants et CRMR Anomalies du développement-Est, Dijon ;
- Dr Marie VINCENT, Généticienne, CHU de Nantes et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Nantes ;
- Pr Didier LACOMBE, Généticien, CHU de Bordeaux, INSERM U1211 et CRMR Anomalies du développement-Sud-Ouest-Occitanie-Réunion, Bordeaux ;
- Pr Patrick EDERY, Généticien, Hôpital Femme-Mère-Enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Bron ;
- Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, Hôpital Bretonneau et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Tours ;
- Dr Daphnée LEHALLE, Généticienne, Hôpital Armand Trousseau et CRMR Anomalie du développement-IdF, Paris ;
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne, Hôpital La Timone et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Marseille ;
- Dr Juliette PIARD, Généticienne, CHU de Besançon et CRMR Anomalies du développement-Est, Besançon ;
- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne, Institut de Génétique médicale d'Alsace et CRMR Anomalies du développement-Est, Strasbourg ;
- Dr Jamal GHOUIMID, Généticien, Hôpital Jeanne de Flandre et CRMR Anomalie du développement-Inter région Nord Ouest, Lille ;
- Dr Nolwenn JEAN-MARCAIS, Généticienne, Hôpital Sud et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Rennes ;
- Dr Fanny LAFFARGUE, Généticienne, Hôpital Estain et CRMR Anomalies du développement-Sud-Est, Clermont Ferrand ;

- Dr Marjolaine WILLEMS, Généticienne, Hôpital Armand de Villeneuve et CRMR Anomalie de développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Montpellier ;
- Dr Alice GOLDENBERG, Généticienne, Unité de génétique Médicale et CRMR Anomalie du développement-Inter région-Nord Ouest, Rouen ;
- Pr Dominique BONNEAU, Généticien, CHU Angers et CRMR Anomalies du développement-Ouest, Angers ;
- Pr Julien THEVENON, Généticien, Hôpital Couple enfant et CRMR Anomalies du développement-Sud Est, Grenoble ;
- Pr Jeanne AMIEL, Généticienne, Hôpital Necker-Enfants malades et CRMR anomalies du développement-IdF, Paris ;
- Dr Gwenael LE GUYADER, Généticienne, CHU Poitiers et CRMR Anomalies du développement-Sud Ouest-Occitanie-Réunion, Poitiers ;
- Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Généticienne, Hôpital Jean Verdier et CCMR anomalie du développement-IdF, Bondy ;
- Dr Solveig HEIDE, Généticienne, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris.

Gestion des intérêts déclarés

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

Les déclarations publiques d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique = 1

Réunion bibliographique le 05/11/2021 et le 01/04/2022

Visioconférence ou e-meeting = 3

Réunions préparatoires les 15/07/2021 et 2/09/2021

Réunion de synthèse le 24/11/2021

Réunion de correction du document principal le 14/01/2022

Références bibliographiques

- Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P, South ST. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014 Apr;22(4):464-70.
- Antonius T, Draaisma J, Levchenko E, Knoers N, Renier W, van Ravenswaaij C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr.* 2008 Jul;167(7):807-10.
- Austin DE, Gunn AJ, Jefferies CA. Severe short stature and Wolf-Hirschhorn syndrome: response to growth hormone in two cases without growth hormone deficiency. *Oxf Med Case Reports.* 2015 Feb 28;2015(2):211-4.
- Bamshad M, O'Quinn JR, Carey JC. Wolf-Hirschhorn syndrome and a split-hand malformation. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 3;75(4):351-4
- Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev.* 2005 Aug;27(5):362-4.
- Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008 Nov 15;148C(4):246-51.
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Sep;169(3):216-23.
- Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *Am J Med Genet A.* 2021 Sep;185(9):2748-2755.
- Battaglia A, Calhoun ARUL, Lortz A, Carey JC. Risk of hepatic neoplasms in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): Four new cases and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2018 Nov;176(11):2389-2394.
- Battaglia A, Lortz A, Carey JC. Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals. *Am J Med Genet A.* 2021 Jun;185(6):1794-1802.
- Buddhdev PK, Sabir A, Kokkinakis M, Irving M, Norman-Taylor F. Hip displacement in Wolf-Hirschhorn syndrome: Report on three cases and review of associated musculoskeletal pathologies. *Am J Med Genet A.* 2020 Jun;182(6):1449-1453.
- Corrêa T, Mayndra M, Santos-Rebouças CB. Distinct Epileptogenic Mechanisms Associated with Seizures in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Mol Neurobiol.* 2022 May;59(5):3159-3169.
- De Keersmaecker B, Albert M, Hillion Y, Ville Y. Prenatal diagnosis of brain abnormalities in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Prenat Diagn.* 2002 May;22(5):366-70.
- Dickmann A, Parrilla R, Salerni A, Savino G, Vasta I, Zollino M, Petroni S, Zampino G. Ocular manifestations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS.* 2009 Jun;13(3):264-7
- Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008 Nov 15;148C(4):252-6.
- Gatto A, Ferrara P, Leoni C, Onesimo R, Zollino M, Emma F, Zampino G. Oligonephronia and Wolf-Hirschhorn syndrome: A further observation. *Am J Med Genet A.* 2018 Feb;176(2):409-414.
- Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, Butnariu LI, Gorduză EV, Gramescu M, Rusu C. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children (Basel).* 2021 Aug 30;8(9):751.
- Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000 Feb;14(2):146-8
- Ho KS, Markham LM, Twede H, Lortz A, Olson LM, Sheng X, Weng C, Wassman ER 3rd, Newcomb T, Wassman ER, Carey JC, Battaglia A. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr;81:55-61.

- Jiang Y, Sun H, Lin Q, Wang Z, Wang G, Wang J, Jiang F, Yao R. De novo truncating variant in NSD2 gene leading to atypical Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. *BMC Med Genet*. 2019 Aug 5;20(1):134.
- Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, Suzuki Y, Ozono K. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia*. 2005 Jan;46(1):150-5.
- Lesperance MM, Grundfast KM, Rosenbaum KN. Otologic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Feb;124(2):193-6.
- Limeres J, Serrano C, De Nova JM, Silvestre-Rangil J, Machuca G, Maura I, Cruz Ruiz-Villandiego J, Diz P, Blanco-Lago R, Nevado J, Diniz-Freitas M. Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Clin Med*. 2020 Nov 4;9(11):3556.
- Marcelis C, Schrandt-Stumpel C, Engelen J, Schoonbrood-Lenssen A, Willemse A, Beemer F, Sigaudy S, Missirian C, Philip N, Fryns JP. Wolf-Hirschhorn (4P-) syndrome in adults. *Genet Couns*. 2001;12(1):35-48.
- Mekkawy MK, Kamel AK, Thomas MM, Ashaat EA, Zaki MS, Eid OM, Ismail S, Hammad SA, Megahed H, ElAwady H, Refaat KM, Hussien S, Helmy N, Abd Allah SG, Mohamed AM, El Ruby MO. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 Feb;9(2):e1546.
- Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2014 May-Jun;23(3):485-9.
- Righini A, Ciosci R, Selicorni A, Bianchini E, Parazzini C, Zollino M, Lodi M, Triulzi F. Brain magnetic resonance imaging in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Neuropediatrics*. 2007 Feb;38(1):25-8.
- Rutherford EL, Lowery LA. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol*. 2016 Dec 1;420(1):1-10.
- Serrano Martín C, Fernández Feijoo J, García Mato E, Varela Aneiros I, Diniz Freitas M, Vázquez García E, Limeres Posse J. A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Spec Care Dentist*. 2022 Mar;42(2):137-142.
- Shanske AL, Yachelevich N, Ala-Kokko L, Leonard J, Levy B. Wolf-Hirschhorn syndrome and ectrodactyly: New findings and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2010 Jan;152A(1):203-8.
- Shimajima K, Yamamoto T. Growth profiles of 34 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr Genet*. 2012 Mar;1(1):33-7.
- Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Mar;164A(3):597-609.
- Siew JX, Yap F. Growth trajectory and pubertal tempo from birth till final height in a girl with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 Apr 12;2018:18-0001.
- Sifakis S, Manolagos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiu M, Garas A, Vrachnis N, Konstantinidou A, Zuffardi O, Orru S, Papoulidis I. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet*. 2012 Feb 28;5:12.
- Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevska S, Angelkova N. Phenotypic variations in wolf-hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet*. 2014 Dec 11;17(1):23-30.
- Tautz J, Veenma D, Eussen B, Joosen L, Poddighe P, Tibboel D, de Klein A, Schaible T. Congenital diaphragmatic hernia and a complex heart defect in association with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov;152A(11):2891-4.
- Ulualp SO, Wright CG, Pawlowski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Laryngoscope*. 2004 Aug;114(8):1426-30.
- Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities, and

periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009 Oct;149A(10):2280-4

von Elten K, Sawyer T, Lentz-Kapua S, Kanis A, Studer M. A case of Wolf-Hirschhorn syndrome and hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2013 Jun;34(5):1244-6

Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet*. 2000 Jul;8(7):519-26.

Worthington JC, Rigby AS, Quarrell OW. Seizure frequency in adults with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 1;146A(19):2528-31

Wu Y, Wang Y, Wen SW, Zhao X, Hu W, Liu C, Gao L, Zhang Y, Wang S, Yang X, He B, Cheng W. Recombinant chromosome 4 in two fetuses - case report and literature review. *Mol Cytogenet*. 2018 Aug 22;11:48.

Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS*. 2004 Aug;8(4):345-8.

Xing Y, Holder JL Jr, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu X, Deng L, Zhou J, Yang Y, Guo M, Cheung SW, Sun L. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):289-295.

Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar MM, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001 Feb;160(2):123-7.

Zanoni P, Steindl K, Sengupta D, Joset P, Bahr A, Sticht H, Lang-Muritano M, van Ravenswaaij-Arts CMA, Shinawi M, Andrews M, Attie-Bitach T, Maystadt I, Belnap N, Benoit V, Delplancq G, de Vries BBA, Grotto S, Lacombe D, Larson A, Mourmans J, Öunap K, Petrilli G, Pfundt R, Ramsey K, Blok LS, Tsatsaris V, Vitobello A, Faivre L, Wheeler PG, Wevers MR, Wojcik M, Zweier M, Gozani O, Rauch A. Loss-of-function and missense variants in NSD2 cause decreased methylation activity and are associated with a distinct

developmental phenotype. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1474-1483.

Zhen L, Fan SS, Huang LY, Pan M, Han J, Yang X, Li DZ. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Ultrasonography and molecular karyotyping results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:19-21.

Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):257-69.