

Le syndrome Wolf-Hirschhorn : à propos de 9 cas

H. Fredj, L. Kraoua, C. Adhoum, D. Ismail, A. Achour, R. Meddeb, F. Maazoul, N. Belguith, I. Ouertani, M.Trabelsi, R. Mrad.
 Service des Maladies Congénitales et Hériditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Introduction/Objectifs:

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) est un syndrome rare (1/50000) dû à une monosomie distale 4p16.3. Il est caractérisé par une dysmorphie faciale, un retard de croissance pré et postnatal, un déficit intellectuel sévère et une épilepsie associés à d'autres malformation congénitales. La confirmation du diagnostic repose sur le caryotype et les techniques de cytogénétique moléculaire: l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) et l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA).

Nous rapportons l'étude clinique et cytogénétique d'une série de patients atteints de WHS.

Matériels / Patients et méthodes :

9 patients colligés dans notre service pendant la période allant de 1999 à 2017. Le diagnostic de WHS a été confirmé par caryotype et par FISH. Un consentement éclairé et signé a été obtenu pour la publication des photos.

Résultats et discussion :

- Principal motif de consultation: syndrome polymalformatif (5/9)
- Sex-ratio = 1
- Âge moyen a la 1^{ère} consultation = 12 mois [10 j-4 ans]
- Âge moyen au diagnostic = 14 mois

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et cytogénétiques de nos 9 patients atteints de WHS

	Notre série	Littérature [1-5]
Signes très fréquents > 75%		
DF		
Microcéphalie	9/9	80%
Glabelle large	8/9	
Sourcils arqués	6/9	
Hypertélorisme	7/9	
Fente labiale ou palatine	2/9	
Philtrum court	8/9	
Micrognathie	6/9	
Anomalie de l'oreille	5/9	
RCIU	7/9	80%
Retard de croissance postnatal	9/9	100%
Déficit intellectuel	2/2*	100%
Hypotonie	6/9	55%
Hypotrophie musculaire	8/9	
Epilepsie	5/9	90%
Anomalies EEG distinctives	1/3**	90%
Anomalies cérébrales de structure	3/6**	80%
Signes fréquents (50%-75%)		
Anomalies squelettiques (scoliose, cyphose, malformations vertébrales)	2/9 (scoliose)	60-70%
Anomalies cutanées:		
hémangiome / excès de rides / sécheresse	2/9	70%
Asymétrie craniofaciale / défaut médian	4/9 et 3/9	50%
Anomalies dentaires	ND	50%
Anomalies oculaires:		50% (le plus fréquent)
Ptosis	3/9	
Strabisme	5/9	
Rétraction palpébrale	2/9	
Déficit immunitaire	ND	69%
Signes peu fréquents (25%-50%)		
Atteinte cardiaque	2/5** (CIA/CAP)	50%
Hypoacousie	1/9	40%
Anomalies génito-urinaires		33%
Hypospadias et/ou ectopie testiculaire	4/5	
Hypertrophie clitoridienne	1/4	
Résultats de l'étude cytogénétique		
Délétion partielle 4p visible sur le caryotype	6/9	50-60%
Microdélétion 4p16.3 identifiée par FISH	3/9	> 95%
Délétion <i>de novo</i>	7/9	50%-60%
Dérivé d'une translocation (4;8)(p16;p23)maternelle	2/9	10%-15%

* Nombre de patients suivis >5 ans ; ** Nombre de patients explorés ; ND: non déterminé

- Tous nos patients avaient la DF caractéristique du WHS typique à la petite enfance (P1a-P4a) et moins évidente avec l'âge (P1b-P4b) (Figure1) [1,2].
- Le RCIU a été retrouvé chez 7/9 patients avec un retard de croissance postnatal noté chez tous les cas. Il s'agit d'une évolution inéluctable dans le WHS [3].
- L'épilepsie a été retrouvée chez 5/9 cas; elle était d'installation précoce à l'âge de 1 an chez 3/5. La précocité des crises < 3 ans constitue un facteur pronostique [3].
- Selon la littérature, l'épilepsie n'est pas associée aux anomalies de structure cérébrales. En effet, 2/3 patients avec anomalies cérébrales n'avaient pas d'épilepsie [3].
- le WHS était le résultat d'une translocation t (4;8)(p16;p23) maternelle dans 2/9 cas. Il s'agit de la translocation la plus récurrente, observée dans 10%-15% des cas [4].
- Tous nos patients avaient le tableau clinique classique et sévère du WHS indépendamment du mécanisme chromosomique en cause: délétion visible sur le caryotype (6/9), microdélétion identifiée par FISH (3/9) ou dérivé de translocation (2/9) [3].

Conclusions :

Nos patients présentent les signes caractéristiques du WHS ayant permis un diagnostic clinique et une confirmation cytogénétique rapide. Un complément d'étude par ACPA permettrait de préciser la taille de la région délétée en vue d'une meilleure corrélation cytogénétique-phénotype.

Références :

[1] Battaglia *et al.* 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 Part C Semin Med Genet.* 2008; 148C:246-51.
 [2] Bergemann *et al.* L'étiologie du syndrome de Wolf-Hirschhorn. *Trends Genet.* 2005; 21 : 188-95.
 [3] Julián Nevado *et al.* International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: Update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay. *Am J Med Genet.* 2019;1-11.
 [4] Battaglia *et al.* 2015. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169C:216-223.



Figure 1: Photos de 5 patients de notre série atteints de WHS