

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

CHU de Rouen et CHU de Marseille

Centres de Référence constitutif « *Anomalies du développement et
syndromes malformatifs* »

CLAD de l'Inter-région Nord-Ouest & Sud-Est

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire

Décembre 2020

Coordonnateurs : Dr Alice Goldenberg

Pr Nicole Philip

Dr Florence Riccardi

Cet argumentaire a été élaboré par les Centres de Référence Anomalies du développement de Rouen et de Marseille. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS du syndrome KBG. Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) et sur le site de la filière AnDDI-Rares (<http://www.anddi- rares.org/>).

Sommaire

Liste des abréviations	2
Préambule	3
Méthode de travail	4
Rédaction du PNDS	4
Argumentaire	5
1 Recherche documentaire	5
1.1 Bases de données bibliographiques	5
1.2 Stratégie de recherche et critères de sélection des articles	5
2 Argumentaire	23
2.1 Thème et objectifs du travail	23
2.2 Professionnels concernés	23
2.3 Définition de la pathologie et épidémiologie	24
2.4 Physiopathologie	25
2.5 Suspicion du diagnostic	25
2.5.1 Contexte du diagnostic	25
2.5.2 Description du phénotype	25
2.5.3 Critères diagnostiques	26
▶ Critères de Skjei et al (74)	26
▶ Critères de Low et al (44)	27
▶ Critères revus par Morel Swols and Tekin 2018 (54)	27
2.6 Signes associés Complications et comorbidités	28
2.6.1 Troubles des apprentissages, déficience cognitive, troubles comportementaux, troubles psychiatriques.	28
2.6.2 Croissance	30
2.6.3 Complications ORL	31
2.6.4 Phénotype dentaire	31
2.6.5 Malformations cardiaques	31
2.6.6 Anomalies neurologiques	31
2.6.7 Troubles digestifs	32
2.6.8 Complications orthopédiques	32
2.6.9 Anomalies génito-urinaires	32
2.6.10 Anomalies ophtalmologiques	32
2.7 Confirmation du diagnostic	32
3 Questions non résolues	33
Annexe 1. Liste des participants	34
Annexe 2. Critères diagnostiques de Skjei	35
Annexe 3. Critères diagnostiques de Low et al	36
Annexe 4. Critères diagnostiques selon Morel et al	37
Références bibliographiques	38

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
ANKRD11	Ankyrin Repeat Domain Containing Protein 11
CAMSP	Centre d'Action Médicosociale Précoce
CLAD	Centre Labellisé Anomalies de Développement et Syndromes Malformatifs
CMP	Centre Médico Psychologique
CMPP	Centre Médico Psycho-Pédagogique
CNV	Copy Number Variation
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
IME	Institut Médico Educatif
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
SNV	Single Nucleotide Variant

Préambule

Le PNDS sur le syndrome KBG 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.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le(s) centre(s) de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Rouen et de Marseille. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail/visio/téléphone et ou lors d'une réunion physique et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques

Recherche documentaire sur **Pubmed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

1.2 Stratégie de recherche et critères de sélection des articles

Recherche documentaire sur **Pubmed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) en utilisant successivement les termes suivants :

- "KBG syndrome"
- 16q24.3 deletion and ANKRD11
- "ANKRD11 mutation".

Pas de limite de dates.

Seuls les articles en langue anglaise ont été sélectionnés

Articles exclus de la bibliographie finale : 3 cas cliniques très anciens sans éléments cliniques pertinents, ou avec des doubles pathologies ou sans preuve moléculaire et doute clinique sur la description, 1 cas de microduplication de la région 16q24 et dont la présentation clinique est différente, et 5 articles présentant des variants faux-sens de signification incertaine ou des articles moléculaires sortant de la thématique du syndrome KBG.

Toutes les études sont des case reports ou des séries de cas mis à part les articles décrivant les mécanismes moléculaires

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

PubMed mot(s) clé(s)	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
KBG syndrome (1)	75	75	70
16q24.3 deletion and ANKRD11 (2)	18 (dont 2 seulement ne sont pas dans la stratégie 1)	2	2
ANKRD11 mutation (3)	62 (dont 21 seulement ne sont pas dans la stratégie 1 ou 2)	21	16
TOTAL		98	88

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

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)
Brancati F et al 2006 Orphanet Journal of Rare Diseases 1 (2006): 50. doi:10.1186/1750-1172-1-50. Italie	Proposer des recommandations de bonnes pratiques à partir d'une revue de la littérature (revue faite avant l'identification du gène ANKRD11)	non	non	non	Revue des 45 patients publiés (diagnostic clinique)	Revue orphanet avant la découverte du gène 1ères recommandations de suivi
Low et al 2016 Am J Med Genet A. 2016 Nov;170(11):2835-2846. doi: 10.1002/ajmg.a.37842 . Epub 2016 Sep 26. UK	Proposition de recommandations de prise en charge à partir de la description phénotypique d'une série de 32 patients KBG confirmés sur le plan moléculaire	non	non	Non	32 patients porteurs de mutations intragéniques du gène ANKRD11	Investigations à proposer à tous les patients : Echocardiographie Consultation spécialisée d'anomalies du palais Evaluation de l'audition et de la vision Evaluation et suivi neuropédiatriques et pédopsychiatriques Avis dentaire spécialisé Autres investigations en fonction de l'orientation clinique
Morel Swols et al 2017 Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 19;12(1):183. doi: 10.1186/s13023-017-0736-8. USA	Synthèse des données de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	non	revue de littérature Guidelines concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Morel Swols D, Tekin M 2018 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. USA	Proposer des recommandations de bonne pratique à partir d'une revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	Oui (KBG foundation)	revue de littérature Guidelines concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

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
Skjei KL et al 2007 Am J Med Genet Part A 143A(3):292–300. USA	Définir les critères de diagnostic du syndrome KBG	oui	Qualité de la description clinique	2 jumeaux monozygotes et revue de 44 cas publiés	Qualité de la description clinique	Article publié en 2007, donc avant l'identification du gène <i>ANKRD11</i> . Les auteurs ont proposé 8 critères majeurs dont la présence de 4 d'entre eux permet d'évoquer le diagnostic. (macrodontie, dysmorphie faciale, anomalies des mains, atteinte neurologique, retard d'âge osseux, retard de croissance post-natal, un apparenté au premier degré atteint). La macrodontie des incisives supérieures est présente chez 95% des individus.
Morel Swols et al 2017 Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 19;12(1):183. doi: 10.1186/s13023-017-0736-8. USA	Synthèse des données de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	non	revue de littérature Guidelines concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Morel Swols D, Tekin M 2018 GeneReviews(®), [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. USA	Proposer des recommandations de bonne pratique à partir d'une revue de la littérature	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	non	Oui (KBG foundation)	revue de littérature Guidelines concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Prévalence					
Roberts et al 2014 Gene. 2014 Feb 1;535(1):70-8. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.020. Epub 2013 Nov 2. USA	Définir la prévalence des microremaniements chromosomiques dans une population d'individus autistes ou présentant des troubles des apprentissages	Faible Etude épidémiologique descriptive	215 (65 ASD et 150 difficultés apprentissage)	Nombre d'anomalies détectées	Etude systématique par analyse chromosomique en CGH-microarray d'une population de patients autistes (65 patients) ou présentant des troubles des apprentissages (150 patients). Mise en évidence de 45 anomalies en CGH sur les 215 patients testés : dont 1 délétion du gène <i>ANKRD11</i> (chez 1 patient de la cohorte des troubles des apprentissages).
DDD (Deciphering Developmental Disorders Study) 2017 Nature. 2017 Feb 23;542(7642):433-438. doi: 10.1038/nature21062. Epub 2017 Jan 25. USA	Définir la prévalence des mutations dominantes de novo par séquençage d'exome en trio	Faible Etude épidémiologique descriptive	4293 individus présentant des troubles du développement + analyse systématique de la littérature (13 études)	Nombre d'anomalies détectées	Données de séquençage d'exome chez 4293 individus présentant des troubles du développement combinées à une métaanalyse des données de la littérature (3287 individus). Une mutation de novo du gène <i>ANKRD11</i> a été retrouvée chez 34 patients, en faisant le gène le plus souvent impliqué et qui représenterait 1% des étiologies de déficience intellectuelle

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Miao P et al 2018 Clin Genet. 2018 Dec;94(6):512-520. doi: 10.1111/cge.13441. Epub 2018 Oct 9. Chine	Incidence dans une cohorte de de patients épileptiques	4 faible	141 patients épileptiques	Nombre d'anomalies détectées	1 variant pathogène du gène <i>ANKRD11</i> sur 141 patients épileptiques.
Homma TK et al 2019 J Pediatr. 2019 Dec;215:192-198. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08. 024. Epub 2019 Oct 17. Erratum in: J Pediatr. 2020 Mar;218:e3. Brésil	Séquençage d'exome réalisé dans un groupe de patients présentant des RCIU et retard de croissance post natale syndromique de cause inconnue	Faible 4	Série de 44 patients présentant une petite taille syndromique	Nombre d'anomalies détectées	1 patient présente un variant de <i>ANKRD11</i> sur une série de 44 patients présentant une petite taille avec RCIU

Définition du spectre phénotypique

Avant l'identification du gène

Herrmann J et al 1975 Birth Defects Orig Artic Ser.1975 11(5):7-18	Description d'un nouveau syndrome	NA	7 patients de 2 Familles		Description initiale du syndrome à propos de 2 familles transmission dominante, description d'une petite taille associée à une dysmorphie faciale (télécanthus sourcils épais, brachycéphalie), une macrodontie et une déficience intellectuelle, anomalies squelettiques.
Devriendt K et al 1998 Genet Couns. 1998;9(3):191-4. Belgique	Description phénotypique	4 Case report	1 cas familial 2 patients		Description de 2 patients avant l'identification du gène
Fryns JP et al 1984 Clin Genet. 1984 Jul;26(1):69-72. doi: 10.1111/j.1399-0004.1984.tb00792.x.	Description phénotypique	4 Cas clinique	3 patients (cas familial)		Description phénotypique avant l'identification du gène. Cadre clinique.
Tekin M et al 2004 Am J Med Genet A. 2004 Oct 15;130A(3):284-7. doi: 10.1002/ajmg.a.30291. Turquie	Description phénotypique	4 Cas clinique	3 patients transmission père-fils		Description phénotypique précise de trois patients. Comparaison avec la description princeps. Redéfinition du cadre clinique. Avant l'identification du gène. Confirmation mode de transmission dominant autosomique
Maegawa GH et al 2004 American Journal of Medical Genetics. Part A 131, no. 2 (December 1, 2004): 150-54. Brésil	Description phénotypique	4 Cas clinique	4 patients dont 1 cas familial mère fils fa		Description clinique avant identification du gène Description dentaire et description dysmorphique. Reprise des signes cliniques principaux, données de fréquence des signes dans la revue de 31 cas de la littérature Dans un cas familial les auteurs notent un phénotype plus modéré chez la mère, questions sur la transmission liée à l'X éventuelle.
Mathieu M et al 2000 Genet Couns. 2000;11(1):33-5. France	Description phénotypique	4 Cas clinique	Case report		Description d'un cas sporadique avant l'identification du gène.

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Morghen I et al 2008 Cases J. 2008 Sep 26;1(1):186. doi: 10.1186/1757-1626-1- 186 Italie	Description phénotypique	4 Cas clinique	Case report		Case report d'une femme de 32 ans présentant un syndrome KBG et vue en bilan préopératoire pour une surdité bilatérale (reconstruction ossiculaire). L'évaluation pré-anesthésique a permis de mettre en évidence une anomalie cardiaque (CIA). Recommandation de dépistage de complications ou comorbidités chez l'adulte et précautions préanesthésiques (voies aériennes supérieures, Coeur)
Nicolini F et al 2009 J Heart Valve Dis. 2009 Jan;18(1):122-4. Italie	Présentation phénotype cardiaque	4 Case report	Case report		Dilatation aortique avec insuffisance aortique sévère ayant nécessité une chirurgie.
Davano AM et al 2005 Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005 Jan- Feb;9(1):49-52. Italie	Description phénotypique	4 Serie de cas	8 patients		Description de 8 patients avant l'identification du gène Proposition de critères minimum.
Oegema R et al. Clin Dysmorphol. 2010 Jul;19(3):164-5. doi: 10.1097/MCD.0b013e32 83387b3b Pays-Bas	Description phénotypique	4 Case report	1 patient		Description clinique d'un patient présentant une forme typique avec macrodontie et présentant une hétérotopie nodulaire periventriculaire.
Rivera-Vega MR 1996 Clin Genet. 1996 Oct;50(4):278-9. doi: 10.1111/j.1399- 0004.1996.tb02647.x	Description phénotypique	4 case report	1 patient Case report		Case report typique avant l'identification du gène et présentant une sténose de l'artère pulmonaire et une surdité de conduction bilatérale.
Smithson SF et al 2000 Clin Dysmorphol. 2000 Apr;9(2):87-91. doi: 10.1097/00019605- 200009020-00002. UK	Description phénotypique	4 Case report	Case report 2 patients		Présentation de deux cas avant l'identification du gène : le patient 2 est typique, le 1 est un peu fragile sur les données présentées. Proposition de critères mais ceux-ci sont peu documentés.
Parloir C et al 1977 Clin Genet. 1977 Nov;12(5):263-6. doi: 10.1111/j.1399- 0004.1977.tb00939.x Belgique	Description phénotypique	4 Case report	Case report familial (7 patients)		Description de 4 frères et sœurs présentant un phénotype compatible avec un syndrome KBG avant l'identification du gène. Petite taille déficience dysmorphie, macrodontie. Présentation plus atténuée chez la mère et 3 autres frères et sœurs. On entrevoit l'expressivité variable.
Soekarman D et al 1994 Clin Genet. 1994 Oct;46(4):283-6. doi: 10.1111/j.1399- 0004.1994.tb04160.x Belgique	Description phénotypique	4 case report	Case report 3 patients d'une même fratrie		Suivi à l'âge adulte de 3 patients d'une même famille (patients initialement rapportés dans une publication plus ancienne non retrouvée par Parloir et al) Le phénotype est compatible mais relativement peu spécifique (petite taille, déficience, brachycéphalie et macrodontie et épilepsie). Le phénotype est peu modifié à l'âge adulte. Les patients présentent une déficience modérée à sévère et vivent en institution.

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Zollino M et al 1994 Am J Med Genet. 1994 Sep 1;52(3):302-7. doi: 10.1002/ajmg.132052031 0. Italie	Description phénotypique	4 Série de patients	6 patients		Présentation de 6 cas, avant la découverte du gène. Formes cliniques un peu hétérogènes. Les auteurs mentionnent déjà de l'importance du phénotype des parents à explorer pour permettre certitude sur la transmission notamment dans les formes légères.
Brancati F et al 2004 Am J Med Genet A. 2004 Dec 1;131(2):144-9. doi: 10.1002/ajmg.a.30292 Italie	Description phénotypique d'une série de 12 patients Diagnostic clinique Pas de confirmation moléculaire	4 Série de cas, faible niveau de preuve	8 patients	Signes cliniques	Description clinique de 12 patients diagnostiqués cliniquement Cas de transmission familiale Bonne description -des signes typiques (petite taille inférieure au 10ème percentile, signes dentaires, signes squelettiques, QI 65 -80 chez les enfants et QI 75 chez les adultes (3) -de nouveaux signes (EEG et épilepsies, troubles de l'attention et comportement, surdité mixte 63%, anomalies du palais, signes ORL détaillés, troubles comportementaux, cryptorchidie) Signes moins fréquents (anomalies fosse postérieure, troubles visuels, malformations cardiaques congénitales)
Willemsen MH,et al 2010 Eur J Hum Genet. 2010 Apr;18(4):429-35. doi: 10.1038/ejhg.2009.192. Pays-Bas	Description du phénotype associé à la Délétion 16q24	4	4 patients		Description de patients porteurs de délétion 16q24 Tableau clinique caractérisé par des troubles du spectre autistique, une atteinte cognitive variable, une dysmorphie faciale et des anomalies cérébrales. Tableau rapproché a posteriori du KBG suite à l'identification du gène. Implication de ANKRD11 dans autisme
Après l'identification du gène					
Sirmaci A et al 2011 Am J Hum Genet. 2011 Aug 12;89(2):289-94. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.0 07. Epub 2011 Jul 21. USA	Identifier la cause moléculaire du syndrome KBG par une stratégie d'exome et de séquençage ciblé	NA	7 patients de 5 familles		Identification par séquençage d'exome et sanger, de variations tronquantes de mutations du gène ANKRD11 chez 7 patients de 5 familles. Les patients ont été sélectionnés sur des critères cliniques conformes aux descriptions initiales (troubles du développement 7/7, dysmorphie typique 7/7, macrodontie des incisives supérieures définitives 6/6, mains courtes 7/7, petite taille 6/7, anomalies génitales 6/7 et costovertebrales 5/7), identification des bases moléculaires du syndrome KBG par altération du gène <i>ANKRD11</i> .
Lim JH et al. 2014 Ann Lab Med. 2014 Sep;34(5):390-4. doi: 10.3343/alm.2014.34.5.3 90. Epub 2014 Aug 21. Corée	Description phénotypique	4 cas cliniques	Case report		Case report d'un patient présentant une délétion 16q24 avec phénotype clinique de KBG sans signe de trouble du spectre de l'autisme. Comparaison avec 11 cas de délétion 16q24 et discussion sur une différence entre les KBG et un syndrome de délétion 16q24 où les TSA seraient plus présents.
Srivastava P et al 2017 Clin Dysmorphol . 2017 Jul;26(3):161-166. doi: 10.1097/MCD.00000000 00000168. Inde	Description phénotypique	4 Case report	Case report 1 patient		Description d'un patient très typique bien décrit avec un QI à 51 et des troubles comportementaux avec stéréotypies et polyembolokoilamania et porteur d'une délétion 16q24.3 et présentant à l'IRM une hétérotopie nodulaire périventriculaire.

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Ockeloen CW et al 2015 Eur J Hum Genet. 2015 Sep;23(9):1176-85. doi: 10.1038/ejhg.2014.253. Epub 2014 Nov 26. Pays-Bas</p>	<p>Description phénotypique d'une série de 20 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire</p>	<p>Intermédiaire</p>	<p>20 patients de 13 familles</p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Première série de patients KBG confirmés sur le plan moléculaire publiée. Série de 20 patients (1 Délétion et 19 mutations) Description détaillée de la dysmorphie faciale Description du phénotype dentaire en dehors de la macrodontie des incisives médianes : hypodontie, macrodontie des autres incisives, cuspides Taille inférieure à -2DS chez 60% des patients Confirmation du fait que la surdité (30%) l'épilepsie, les anomalies du palais font partie du tableau clinique du syndrome KBG Les auteurs insistent sur le fait que 90% des patients ont des troubles du comportement, un diagnostic de TADH ayant été porté chez 50%.</p>
<p>Goldenberg A et al 2016 Am J Med Genet A. 2016 Nov;170(11):2847-2859. doi: 10.1002/ajmg.a.37878. Epub 2016 Sep 8. France</p>	<p>Description phénotypique d'une série de 39 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire</p>	<p>Intermédiaire</p>	<p>Série de 39 patients (19 délétions 20 mutations séquençage ciblé)</p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Description clinique détaillée de 39 patients, 19 présentant une délétion de la région 16q24.3 et 20 un variant pathogène du gène ANKRD11. 8 patients sur 27 ne remplissaient pas les critères cliniques définis par Skjei. Les auteurs proposent une révision des critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la dysmorphie faciale, constante semble être le meilleur critère diagnostique ; - la macrodontie est absente chez 8/27 patients âgée de plus de 7 ans ; - le syndrome KBG est compatible avec une vie autonome à l'âge adulte (6/10) ; le retard de développement n'est pas constant puisque l'évaluation neuropsychologique montre un QI dans les limites de la normale chez 5 patients - 31% des patients ont développé une épilepsie - le retard statural n'est présent que chez 41% des patients - la majorité des patients présentant des troubles du comportement mais seul l'un d'entre eux a un diagnostic d'autisme - une anomalies du palais ou une insuffisance velopharyngée est retrouvée chez 21% des patients - aucune anomalie costovertébrale n'a été identifiée chez les 18 patients ayant eu des explorations radiologiques <p>Description de signes non décrits dans la littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - puberté précoce chez 16 % (5/32) - appendice caudal chez 3 patients - leucémie myéloïde aigue chez un patient - troubles du sommeil chez 28% des patients <p>Il n'existe pas de différence clinique significative entre les patients présentant une délétion et les patients porteurs d'une mutation</p>

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Low K et al 2016 Am J Med Genet A . 2016 Nov;170(11):2835-2846. doi: 10.1002/ajmg.a.37842. Epub 2016 Sep 26. UK</p>	<p>Description phénotypique d'une série de 32 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire</p>	<p>Intermédiaire</p>	<p>32 patients porteurs de mutations intragéniques du gène <i>ANKRD11</i></p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Série de 32 patients 2 groupes de patients : séquençage ciblé ou NGS Description clinique en accord avec les autres séries publiées Les auteurs insistent sur</p> <ul style="list-style-type: none"> - les aspects ORL : fréquence des otites séreuses ; anomalies du palais ; surdité - le caractère subtil de la dysmorphie faciale qui peut passer inaperçue - la fréquence des difficultés d'alimentation pouvant nécessiter une alimentation par sonde naso-gastrique <p>Description de formes atténuées chez l'adulte, compatibles avec une vie autonome Description de nouveaux signes : Fontanelle large, fermeture tardive, hypertrichose Les auteurs proposent de nouveaux critères diagnostiques (2 critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs parmi les suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères majeurs (macrodontie ou dysmorphie faciale typique ; taille inférieure au 10^e percentile ; otites fréquentes ou surdité ; atteinte d'un apparenté au premier degré. Les anomalies costovertébrales sont exclues des critères <p>Proposition de recommandations pour la prise en charge des patients KBG</p>
<p>Murray N et al 2017 Am J Med Genet A. 2017 Jul;173(7):1866-1877. doi: 10.1002/ajmg.a.38121. Epub 2017 Apr 27.Australie</p>	<p>Description d'une série de patients</p>	<p>4 Série de cas, faible niveau de preuve</p>	<p>18 patients</p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Les données cliniques issues de cette série sont en accord avec les données de la littérature Les auteurs rapportent une proportion importante d'anomalies de la vision (55%) Description de signes non décrits : malrotation intestinale (2) ; hernie inguinale bilatérale (2) ; calcification des ganglions de la base, ostéopénie (3).</p>
<p>Scarano E et al 2019 Mol Syndromol. 2019 May;10(3):130-138. doi: 10.1159/000496172. Epub 2019 Jan 15. Italie</p>	<p>Description phénotypique d'une série de 12 patients KBG, comparaison avec les données de la littérature</p>	<p>Intermédiaire</p>	<p>12 cas 183 cas documentés de la littérature</p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Le tableau clinique est en accord avec les données de la littérature Les auteurs insistent sur le fait que 11 patients sur 12 présentaient des raideurs articulaires, signe peu classique mais retrouvé chez 22% des patients de la littérature Deux patients présentaient des signes hématologiques divers (leucopénie et thrombopénie chez l'un).</p>
<p>Gnazzo M et al 2020 Am J Med Genet A. 2020 May;182(5):1073-1083. doi: 10.1002/ajmg.a.61524. Epub 2020 Mar 3. Italie</p>	<p>Description d'une série de patients</p>	<p>4 Série de cas, faible niveau de preuve</p>	<p>31 cas (28 mutations, 3 délétions)</p>	<p>Signes cliniques</p>	<p>Le tableau clinique est en accord avec les données de la littérature Description de signes inhabituels dont certains ont déjà été décrits : arthrite chronique juvénile, dysphonie dysfonctionnelle, agénésies dentaires multiples, prémature télarche, freins oraux, lipome du corps calleux, pilomatricome, dystrophie cornéenne endothéliale</p>

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Aspects développementaux et comportementaux					
Hah M, et al 2009 Journal of Autism and Developmental Disorders, July 14, 2009. doi:10.1007/s10803-009-0811-7 USA	Question autisme et KBG	4 Case report	2 jumeaux monozygotes Pas de confirmation moléculaire et revue de la littérature (Case report et revue de la littérature sur Autisme et KBG. Aucun autre cas d'autisme sur les 44 cas de la littérature sélectionnés Identification de comorbidités communes au syndrome KBG et à l'autisme Nécessité d'évaluations formelles
Handrigan GR et al 2013 J Med Genet. 2013 Mar;50(3):163-73. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101288. Epub 2013 Jan 18. Canada	Description du phénotype de la délétion16q24	Intermédiaire	35		Description d'une série de 35 patients porteurs de délétions de la région 16q24 dont 4 impliquant le gène ANKRD11. Ces 4 patients présentaient des troubles du spectre autistique
Willemsen MH,et al 2010 Eur J Hum Genet. 2010 Apr;18(4):429-35. doi: 10.1038/ejhg.2009.192. Epub 2009 Nov 18. Pays-Bas	Description du phénotype associé à la Délétion 16q24	4	4 patients		Description de patients porteurs de délétion 16q24 Diagnostic d'autisme chez un patient et de troubles du spectre autistique chez les 3 autres
Youngs EL,et al 2011 Clin Dysmorphol. 2011 Jul;20(3):170-1. doi: 10.1097/MCD.0b013e328346f6ae. USA		4	1 patient		Description d'un patient porteur d'un trouble du spectre de l'autisme et présentant une délétion 16q24.3
Lo-Castro A et al 2013 Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2013 Jan;162B(1):17-23. doi: 10.1002/ajmg.b.32113. Epub 2012 Nov 26. Italie	Description du phénotype neurocomportemental	4	2 patients et revue de la littérature		Phénotype neurodéveloppemental et psychiatrique Revue de la littérature limitée comprenant des articles publiés avant l'identification du gène ANKRD11 et des articles rapportant des patients avec une confirmation moléculaire 2 patients et revue comparative entre délétions et mutations : autisme rapporté uniquement chez les patients présentant une délétion 16q24
Marshall CR et al 2008 Am J Hum Genet. 2008 Feb;82(2):477-88. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.009. Epub 2008 Jan 17. Canada		4	427 patients TSA 1délétion exonique de ANKRD11 16q24		Implication de ANKRD11 dans l'autisme à propos d'un cas de délétion 16q 24 identifié dans une série de 427 patients autistes
Samanta D and Willis E 2015 Acta Neurol Belg. 2015 Dec;115(4):779-82. doi: 10.1007/s13760-014-0413-9. Epub 2014 Dec 28. USA	Description des caractéristiques EEG	4 Cas clinique	1 Patient		Description des caractéristiques EEG d'un patient avec une évolution sur 6 ans.

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Van Dongen LCM et al 2017 Front Behav Neurosci. 2017 Dec 19;11:248. doi: 10.3389/fnbeh.2017.0024 8. eCollection 2017. Pays-Bas</p>		<p>3 Etude cas- contrôles</p>	<p>18 Patients KBG 17 contrôles (autres troubles du neurodéveloppement)</p>		<p>Etude comparative du profil cognitif (échelles de Weschler) entre les patients KBG et des patients un trouble du neurodéveloppement lié à d'autres causes génétiques Dispersion des résultats du QIT (DI modéré à intelligence normale avec une majorité de patients ayant une DI légère) Pas de différence significative entre les deux groupes en termes de résultats dans les subtests. Pas de profil neuropsychologique spécifique au syndrome KBG, ce qui laisse supposer que les troubles comportementaux (qui eux sont spécifiques) ne sont pas liés à un profil intellectuel spécifique. Pour clarifier le profil comportemental spécifique, d'autres études sont nécessaires notamment pour étudier de façon plus détaillée les fonctions cognitives, l'attention et les fonctions exécutives.</p>
<p>Van Dongen LCM et al 2019 Genes Brain Behav. 2019 Apr;18(4):e12553. doi: 10.1111/gbb.12553. Epub 2019 Feb 21. Pays-Bas</p>		<p>3 Etude cas- contrôles</p>	<p>18 Patients KBG 17 contrôles (autres troubles du neurodéveloppement)</p>		<p>Etude comparative du profil cognitif et comportemental entre les patients KBG et des patients un trouble du neurodéveloppement lié à d'autres causes génétiques. Utilisation de tests complémentaires à ceux utilisés dans l'étude précédente Au plan cognitif, les patients KBG ont des scores plus faibles au niveau de l'attention soutenue, de la flexibilité cognitive et de la construction visuospatiale, et de meilleures performances au niveau de la mémoire visuelle, de la cognition sociale et de la reconnaissance des émotions Au niveau du comportement, les patients KBG ont moins de difficultés au niveau du fonctionnement social et plus de problèmes d'attention, d'hyperactivité, d'impulsivité.</p>
<p>Alfieri P 2019 Brain Sci. 2019 Nov 7;9(11):313. doi: 10.3390/brainsci9110313 Italie</p>	<p>Description du profil psychopathologique</p>	<p>4 Série de cas</p>	<p>17 patients</p>		<p>Etude du profil cognitif et psychopathologique. Prévalence accrue des traits ou troubles obsessionnels compulsifs, tics, traits ou troubles dépressifs, déficits de l'attention et hyperactivité</p>

Aspects dentaires

<p>Dowling PA et al 2001 Int J Paediatr Dent. 2001 Mar;11(2):131-4. doi: 10.1046/j.1365- 263x.2001.00231.x. Irlande</p>	<p>Décrire le phénotype dentaire</p>	<p>4 Cas clinique</p>	<p>Un patient Diagnostic non confirmé sur le plan moléculaire</p>		<p>Description du phénotype dentaire d'un patient associant la macrodontie des incisives médianes supérieures et une hypodontie</p>
<p>Almandey AH et al 2010 Pediatr Dent. Sep-Oct 2010;32(5):439-44. Quatar</p>	<p>Décrire le phénotype dentaire</p>	<p>4</p>	<p>Un patient et revue de la littérature (avant l'identification du gène)</p>		<p>Présentation d'un patient présentant des signes dentaires inhabituel : hypodontie, hyperdontie et cuspides anormales (notamment cuspide talon). Revue de la littérature sur 54 cas : macrodontie des incisive supérieures (96%) ; hypo/oligodontie (39%) ; malpositions dentaires (22%) ; hypoplasie de l'émail (17%)</p>

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Hafiz A et al 2015 BMJ Case Rep. 2015 Jul 17;2015. pii: bcr2015210352. doi: 10.1136/bcr-2015- 210352. Inde	Décrire le phénotype dentaire	4	Un patient Diagnostic non confirmé sur le plan moléculaire		Description d'anomalies dentaires inhabituelles chez un patient présentant un syndrome KBG : outre la macrodontie, ce patient présentait une hypodontie, des malpositions et des anomalies de forme multiples
Ockeloen CW et al 2015 Eur J Hum Genet. 2015 Sep;23(9):1176-85. doi: 10.1038/ejhg.2014.253. Epub 2014 Nov 26. Pays-Bas	Description phénotypique d'une série de 20 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire	4	20 patients de 13 familles	Signes cliniques	Bonne description du phénotype dentaire sur la première série de patients confirmés sur le plan moléculaire En dehors de la macrodontie des incisives médiennes supérieures : hypodontie, macrodontie des autres incisives, cuspides talons.
Sayed ISM et al Am J Med Genet A. 2020 Jun;182(6):1309-1312. doi: 10.1002/ajmg.a.61552. Epub 2020 Mar 28. Egypte	Décrire le phénotype dentaire	4	2 patients		Description de deux patients Au niveau du phénotype dentaire, anomalies de l'émail chez les deux patients et macrodontie de toutes les dents antérieures et gingivite desquamative chez l'un.
Kumar K et al 2009 Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009 Sep;108(3):e72-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.04. 035. Australie	Décrire le phénotype dentaire	4	5 patients Diagnostic non confirmé sur le plan moléculaire		Phénotype dentaire de 5 patients : macrodontie des incisives supérieures chez tous les patients, présence d'une macrodontie d'autres dents chez 2 patients, d'anomalies de forme (dents en pelle) et de malposition dentaires chez 4, hypodontie microdontie chez 1.
Aspects ORL					
Bianchi PM et al 2017 Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017 Dec;103:109-112. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.0 17. Epub 2017 Oct 12. Italie	Revue de la littérature sur KBG et surdité à propos d'un cas	4 Faible	Cas clinique		Description d'un patient présentant un syndrome KBG et une surdité de transmission. Les auteurs font l'hypothèse d'une dysplasie de la chaîne ossiculaire ou d'un processus ostéosclérotique. Revue de la littérature sur KBG et surdité : 27 % des patients ont une surdité : de transmission dans 4,2% des cas, mixte dans 14,5 % des cas et neurosensorielle dans 14,5% des cas.
Ockeloen CW et al 2014 Arch Dis Child. 2014 Jan;99(1):52-7. doi: 10.1136/archdischild- 2013-304484. Epub 2013 Oct 21. Pays-Bas	Identifier les causes génétiques de l'insuffisance velo- pharyngée	4 Faible	34 enfants présentant une insuffisance velopharyngée		Sur une population de 34 enfants présentant une insuffisance velopharyngée, les auteurs ont identifié un patient porteur d'un syndrome KBG.
Aspects tumoraux					
Goldenberg A et al. 2016 Am J Med Genet A. 2016 Nov;170(11):2847-2859. doi: 10.1002/ajmg.a.37878. France	Description phénotypique d'une série de 39 patients KBG	4 Série de cas, faible niveau de preuve	Série de 39 patients (19 délétions 20 mutations séquençage ciblé)	Signes cliniques	Sur une série de 39 patients l'un a développé une leucémie myéloïde à l'âge de 12 ans

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Behnert A et al 2018 Am J Med Genet A. 2018 Jun;176(6):1449-1454. doi: 10.1002/ajmg.a.38724. Epub 2018 Apr 25. Allemagne	Description d'une manifestation clinique non décrite	Cas clinique faible niveau de preuve	Case report		Description d'un patient présentant un syndrome KBG dû à une délétion 16q24.3 ayant développé une tumeur rhabdoïde. Mise en évidence d'une mutation somatique du gène SMARCB1
Aspects endocrinologiques et croissance					
Reynart N et al 2015 Horm Res Paediatr. 2015;83(5):361-4. doi: 10.1159/000380908. Epub 2015 Apr 1. Belgique		4 Série de cas, faible niveau de preuve	Pool de 32 patients porteurs de mutations (patients déjà publiés ou non publiés) 14 adultes 18 enfants		Etude collaborative. Les auteurs ont colligé les données de croissance (taille et poids) de sur 14 adultes et 18 enfants. Résultat ; <ul style="list-style-type: none"> - Taille inférieure au 3^{ème} percentile (-1,88 DS) chez 72% des enfants et 57 % des adultes - Taille inférieure à -2,5DS chez 62% des enfants et 36% des adultes - Taille moyenne : -2,5 DS chez les enfants ; -2,17DS chez les adultes Deux enfants ont été traités par hormone de croissance entraînant un gain de croissance de 1 DS chez l'un et 0,6 DS chez l'autre. Ce dernier était traité par agonistes du GnRH pour une avance pubertaire.
Ge XY et al 2020 World J Clin Cases. 2020 Mar 26;8(6):1172-1179. doi: 10.12998/wjcc.v8.i6.1172 Chine	Analyser les résultats du traitement par hormone de croissance chez les patients KBG	4 Case report et revue	Cas clinique et revue de littérature		A propos d'un patient et revue de la littérature sur l'ensemble des patients KBG ayant reçu un traitement par hormone de croissance Résultat : 10 patients : <ul style="list-style-type: none"> - Gain de taille chez 9/10 - Après une année de traitement évolution moyenne de -2.72 ± 0.44 à -1.95 ± 0.57 - Aucun effet secondaire n'a été observé
Kang Y et al 2019 Mol Genet Genomic Med. 2019 Dec;7(12):e988. doi: 10.1002/mgg3.988. Epub 2019 Sep 30. Chine	Case report petite taille isolée et héritée de la mère et revue de la littérature	4 Faible Case report			Case report patient présentant une petite taille idiopathie héritée de la mère. Variant faux sens conclu par les auteurs comme probablement pathogène. Le niveau de preuve est faible au niveau clinique Cliniquement le patient et sa mère n'ont qu'une petite taille aucune autre anomalie pas de description de dysmorphie et pas de photo. D'après nous le variant doit rester classe 3 (de signification inconnue car bien qu'il soit prédit délétère par les algorithmes (SIFT MutationTaster et Polyphen2) il est trop fréquent en population générale (gnomAD) pour être retenu délétère. Revue de la littérature sur les petites tailles et efficacité du traitement.

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Scarano E et al 2019 Mol Syndromol. 2019 May;10(3):130-138. doi: 10.1159/000496172. Epub 2019 Jan 15. Italie	Description phénotypique d'une série de 12 patients KBG, comparaison avec les données de la littérature	Intermédiaire	12 cas 183 cas documentés de la littérature	Signes cliniques	Le tableau clinique est en accord avec les données de la littérature 3 patients ont bénéficié de traitement par hormone de croissance avec un effet partiel.
Diagnostic prénatal					
Hodgetts Morton V et al 2017 Clin Case Rep. 2017 Dec 11;6(1):189-191. doi: 10.1002/ccr3.1285. eCollection 2018 Jan. UK		4	Cas clinique		Un cas diagnostic prénatal de délétion 16q23.2-q24.3 identifié par array-CGH en raison d'une hyperéchogénicité intestinale Données de l'autopsie : dysmorphie faciale et malformations : The first antenatal diagnosis of KBG syndrome: a microdeletion at chromosome 16q24.2q24.3 containing multiple genes including ANKRD11 associated with the disorder lobulation incomplète du poumon droit, polysplénie, côtes cervicale, irrégularité des vertèbres, calcifications hépatiques
David D et al 2020 Hum Genet. 2020 Apr;139(4):531-543. doi: 10.1007/s00439-020-02121-x. Epub 2020 Feb 6. Portugal, UK, USA	Interpretation des variants obtenus sur étude de génome en antenatal	Faible case report retrospective	1 cas		Utilisation de la technique de séquençage de génome en antenatal pour interpréter une translocation apparemment équilibrée survenue de novo et impliquant le gène <i>ANKRD11</i> . Confirmation d'un syndrome KBG en post natal
Manifestations exceptionnelles					
Libianto R et al 2019 Bone. 2019 Jun;123:18-22. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.012. Epub 2019 Mar 12. Australie	Description d'une manifestation inhabituelle	4 Faible	Un patient		Description d'un patient présentant des anomalies des extrémités avec une brachydactylie marquée et une hypoplasie du 5 ^e métacarpien et u 4 ^e métatarsien évoquant une brachydactylie de type E
Khalifa M et al 2013 Am J Med Genet A. 2013 Apr;161A(4):835-40. doi: 10.1002/ajmg.a.35739. Epub 2013 Mar 12. USA		4 Faible	Cas clinique 1 patient et sa mère		Délétion partielle en mosaïque chez la mère Présence de signes inhabituels chez le probant d'origine africaine : hernie ombilicale, fusion peno-scrotale, polydactylie, malrotation intestinale
Wong JKL et al 2016 BMC Med Genomics. 2016 Dec 12;9(1):75. doi: 10.1186/s12920-016-0236-z. Chine	Identifier la cause génétique de la dilatation congénitale des voies biliaires	Faible	31 patients		Analyse en exome d'une série de 31 patients porteurs d'une dilatation congénitale des voies biliaires Une mutation tronquante de novo du gène <i>ANKRD11</i>

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Aspects moléculaires					
Sirmaci A et al 2011 Am J Hum Genet. 2011 Aug 12;89(2):289-94. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.007. Epub 2011 Jul 21. USA Italie Turquie	Identifier la cause moléculaire du syndrome KBG par une stratégie d'exome et de séquençage ciblé	NA	7 patients de 5 familles		Identification par séquençage d'exome et sanger, de variations tronquantes de mutations du gène ANKRD11 chez 7 patients de 5 familles. Les patients ont été sélectionnés sur des critères cliniques conformes aux descriptions initiales (troubles du développement 7/7, dysmorphie typique 7/7, macrodontie des incisives supérieures définitives 6/6, mains courtes 7/7, petite taille 6/7, anomalies génitales 6/7 et costovertébrales 5/7), identification des bases moléculaires du syndrome KBG par altération du gène ANKRD11.
Ockeloen CW et al 2015 Eur J Hum Genet. 2015 Sep;23(9):1176-85. doi: 10.1038/ejhg.2014.253. Epub 2014 Nov 26. Pays-Bas	Description phénotypique d'une série de 20 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire	4	20 patients de 13 familles	Signes cliniques	Bonne description du phénotype dentaire sur la première série de patients confirmés sur le plan moléculaire
Goldenberg A et al 2016 Am J Med Genet A . 2016 Nov;170(11):2847-2859. doi: 10.1002/ajmg.a.37878. Epub 2016 Sep 8. France	Description phénotypique d'une série de 39 patients KBG confirmé sur le plan moléculaire	Intermédiaire	Série de 39 patients (19 délétions 20 mutations séquençage ciblé)	Signes cliniques	Description clinique détaillée de 39 patients, 19 présentant une délétion de la région 16q24.3 et 20 un variant pathogène du gène ANKRD11. Il n'existe pas de différence clinique significative entre les patients présentant une délétion et les patients porteurs d'une mutation
Crippa M et al 2015 Mol Cytogenet. 2015 Mar 26;8:20. doi: 10.1186/s13039-015-0126-7. eCollection 2015. Italie	Décrire un nouveau mécanisme mutationnel	4	3 patients 1 fratrie		Premier cas de duplication intragénique du gène ANKRD11 Mécanisme moléculaire : mise en évidence de deux transcrits aberrants contenant un codon stop prématuré Présence de la duplication en mosaïque chez la mère qui présente un phénotype atténué
Walz K et al 2015 Hum Genet. 2015 Feb;134(2):181-90. doi: 10.1007/s00439-014-1509-2. Epub 2014 Nov 21. USA	Analyse fonctionnelle des mutations	NA	11 mutations		Caractérisation des mutations Etude de 11 mutations : toutes les mutations sont situées dans le domaine C-terminal. Etudes fonctionnelles : le taux de protéine ANKRD11 sauvage est étroitement régulé au cours du cycle cellulaire. Il existe une accumulation aberrante de la protéine mutée par dérégulation de la dégradation par le protéasome.
Aitken S et al 2019 Am J Hum Genet. 2019 Nov 7;105(5):933-946. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.015. Epub 2019 Oct 10. UK	Utiliser les données cliniques collectées dans l'étude DDD (exomes en trio) pour définir une méthode statistique pour améliorer le rendement diagnostique	Faible Autre type d'étude		Profil statistiques de données cliniques quantitatives ou catégorielles Nouveaux variants identifiés	la comparaison statistique des données cliniques de patients portant des variants de signification incertaine ou des variants hérités du gène ANKRD11 avec des patients portant des variants pathogènes permet la découverte de nouveaux variants pathogènes. Souligne l'importance de recueillir et stocker les données cliniques quantitatives et catégorielles et de définir des processus de leur utilisation pour optimiser le diagnostic.
Isrie M et al 2012 Eur J Hum Genet. 2012 Feb;20(2):131-3. doi: 10.1038/ejhg.2011.105. Epub 2011 Jun 8. Belgique		4	2 patients		Identification du gène ANKRD11 comme gène majeur impliqué dans le phénotype de la délétion 16q24.3

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
De Bernardi ML et al 2018 Am J Med Genet A. 2018 Sep;176(9):1991-1995. doi: 10.1002/ajmg.a.40386. Epub 2018 Aug 8. Italie		4 Cas clinique	1 patient		Description d'un patient présentant un syndrome KBG lié à une délétion de 2 pb du gène ANKRD11
Kleyner R et al 2016 Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2016 Nov;2(6):a001131. doi: 10.1101/mcs.a001131. USA		4	1 patient		Description d'un patient porteur d'une duplication 1 nucléotide
Low KJ et al 2017 Am J Med Genet A. 2017 Oct;173(10):2844-2846. doi: 10.1002/ajmg.a.38397. Epub 2017 Aug 17. Angleterre		4	1 patient		Variant d'épissage

Etudes fonctionnelles du gène *ANKRD11*

Gallagher D et al 2015 Dev Cell. 2015 Jan 12;32(1):31-42. doi: 10.1016/j.devcel.2014.11 .031. Epub 2014 Dec 31. Canada	Explorer les mécanismes moléculaires	NA	Recherche sur modèle animal		ANKRD11 est impliqué dans l'acétylation des histones. Il est ainsi un régulateur de la chromatine contrôlant l'expression des gènes durant le développement neural. Le knockdown d' <i>ANKRD11</i> dans les précurseurs neuronaux corticaux en développement entraîne une diminution de la prolifération et de la neurogénèse et des ectopies neuronales
Barbaric I et al 2008 Physiol Genomics. 2008 Feb 19;32(3):311-21. doi: 10.1152/physiolgenomics .00116.2007. Epub 2007 Nov 6. UK	Explorer les mécanismes moléculaires	3	Recherche sur modèle animal		Modèle murin : une mutation induite du gène <i>ANKRD11</i> entraîne chez la souris des modifications craniofaciales et une diminution de la densité osseuse
Ka M and Kim WY 2018 Neurobiol Dis. 2018 Mar;111:138-152. doi: 10.1016/j.nbd.2017.12.00 8. Epub 2017 Dec 21. US	Explorer les mécanismes moléculaires	3	Recherche sur modèle animal		Description , dans un modèle murin, d'un rôle de ANKRD11 dans la différenciation neuronale : le knockdown d' <i>ANKRD11</i> entraîne un retard de migration radiale des neurones corticaux. On retrouve au niveau des neurones une diminution de la croissance des dendrites et une morphologie dendritique anormale
Lim SP et al 2012 Eur J Cancer. 2012 Nov;48(17):3300-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.0 23. Epub 2012 Apr 24. Australie	Explorer le rôle dans la tumorigénèse	3			ANKRD11 est un potentiel suppresseur de tumeur dans le cancer du sein. Etudes fonctionnelles sur les mécanismes de dérégulation du gène dans le cancer du sein

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Neilson PM et al 2008 J Cell Sci. 2008 Nov 1;121(Pt 21):3541-52. doi: 10.1242/jcs.026351. Epub 2008 Oct 7. Australie	Explorer le rôle dans la tumorigénèse	3			Identification d' <i>ANKRD11</i> comme un activateur de TP53
Noll JE et al 2012 Oncogene. 2012 Jun 7;31(23):2836-48. doi: 10.1038/onc.2011.456. Epub 2011 Oct 10. Australie	Explorer le rôle dans la tumorigénèse	3			Identification d' <i>ANKRD11</i> comme un régulateur clé du potentiel oncogéniques des cellules mutées pour TP53
Vasmataz G et al 2012 Blood. 2012 Sep 13;120(11):2280-9. doi: 10.1182/blood-2012-03-419937. Epub 2012 Aug 1. US	Explorer le rôle dans la tumorigénèse	3			Identification d'une anomalie chromosomique récurrente impliquant <i>ANKRD11</i> (délétion 16q24.3) dans les lymphomes à cellules T
Corrélations phénotype-génotype					
Kim HJ et al 2015 Eur J Med Genet. 2015 Feb;58(2):86-94. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.11.003. Epub 2014 Nov 20. Corée	Caractérisation moléculaire Recherche de corrélations génotype phénotype	Faible Série de patients	1 famille de 3 patients Revue de la littérature		A propos d'une forme familiale de KBG, revue de la littérature et comparaison du phénotype entre les patients porteurs de mutations (12) et de délétions (13) Pas de différence entre les deux groupes. Variabilité phénotypique.
Ockeloen CW et al 2015 Eur J Hum Genet. 2015 Sep;23(9):1176-85. doi: 10.1038/ejhg.2014.253. Epub 2014 Nov 26. Pays-Bas	Caractérisation moléculaire Recherche de corrélations génotype phénotype	4	20 patients de 13 familles		Comparaison du phénotype entre 19 patients porteurs de mutations du gène <i>ANKRD11</i> et 14 patients (dont 13 de la littérature) porteurs de délétions de la région 16q24/3 : pas de différence au niveau de la fréquence des malformations congénitales, de l'épilepsie et des troubles du comportement
Goldenberg A et al 2016 Am J Med Genet A. 2016 Nov;170(11):2847-2859. doi: 10.1002/ajmg.a.37878. Epub 2016 Sep 8. France	Description phénotypique d'une série de 39 patients KBG	4 Série de cas, faible niveau de preuve	Série de 39 patients (19 délétions 20 mutations séquençage ciblé)	Signes cliniques	Sur une série de 39 patients Comparaison des patients présentant des délétions / mutations : Il n'existe pas de différence clinique significative entre les patients présentant une délétion et les patients porteurs d'une mutation
Sacharow S et al 2012 Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):547-52. doi: 10.1002/ajmg.a.34436. Epub 2012 Feb 3. USA	Caractérisation de délétions	4	1 cas familial (2 patients)		Il s'agit d'un case report avec délétion et revue des cas de délétion 16q24.3 dits « KBG like » car pas de macrodontie Revue des cas de délétions : phénotype similaire à KBG

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Novara F et al 2017 Eur J Hum Genet. 2017 Jun;25(6):694-701. doi: 10.1038/ejhg.2017.49. Epub 2017 Apr 19. Etude collaborative internationale	Caractérisation de délétions	4	12 patients		Description de 12 nouveaux patients porteurs d'une délétion 16q24.3 et revue de la littérature. Comparaison de phénotype entre délétion et mutations et selon l'étendue de la délétion. Le phénotype des patients présentant une mutation ou une délétion impliquant uniquement <i>ANKRD11</i> ne montre pas de différence significative. La DI semble plus sévère chez les patients présentant une mutation intragénique. Le phénotype semble plus sévère chez les patients présentant une délétion étendue impliquant d'autres gènes. : La sévérité du tableau neurologique et la fréquence des cardiopathies congénitales sont plus sévères chez les patients dont les délétions englobent <i>ZFPM1</i> , <i>CHD15</i> et <i>ZNF 778</i> . De même la thrombopénie et l'astigmatisme ne sont retrouvés que chez les patients ayant une délétion plus large
Miyatake S et al 2013 Am J Med Genet A. 2013 May;161A(5):1073-7. doi: 10.1002/ajmg.a.35661. Epub 2013 Mar 5. Japon	Recherche de corrélations génotype phénotype	4	Case report 1 patient et revue de la littérature		Un cas de délétion 16q24 emportant la partie 3' du gène <i>ANKRD11</i> . Revue de la littérature et comparaison entre les cas de délétions et de mutations : D'après les auteurs dans les délétions l'atteinte cognitive est moins sévère mais les TSA sont fréquents alors qu'en cas de mutation, la DI est plus sévère et les troubles du comportement sont à type d'hyperactivité, déficit de l'attention.
Diagnostic différentiel					
Ansari M et al 2014 J Med Genet. 2014 Oct;51(10):659-68. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102573. Epub 2014 Aug 14. UK	Etude du chevauchement phénotypique	4	163 Cornelia de Lange		Diagnostic différentiel par stratégie de NGS 163 patients CdL et CdL like : 3 patients KBG (PC normal)
Parenti I et al 2015 Clin Genet. 2016 Jan;89(1):74-81. doi: 10.1111/cge.12564. Epub 2015 Feb 25. Italie, Allemagne	Etude du chevauchement phénotypique	4 Cas clinique	2 patients		2 patients porteurs d'une mutation <i>de novo</i> du gène <i>ANKRD11</i> (dont une en mosaïque) dont le diagnostic clinique évoquait un syndrome de Cornelia de Lange (CdL) L'un des patients avait une microcéphalie, signe habituellement constant dans le syndrome CdL et absent dans le syndrome KBG. Les auteurs comparent le tableau clinique des deux syndromes et concluent que le syndrome KBG peut avoir une présentation CdL-like dans l'enfant et qu'il est important d'analyser le gène <i>ANKRD11</i> chez les patients avec un diagnostic de CdL n'ayant pas de mutation dans les gènes impliqués dans le CdL
Miyatake S et al 2017 J Hum Genet. 2017 Aug;62(8):741-746. doi: 10.1038/jhg.2017.24. Epub 2017 Mar 2. Japon	Etude du chevauchement phénotypique	4 Cas clinique	5 patients		Les auteurs rapportent 5 patients avec une mutation du gène <i>ANKRD11</i> dont deux avaient eu un diagnostic clinique de syndrome de Coffin-Siris. La description clinique est succincte et il faut noter qu'aucun des deux ne présentait de signes caractéristiques du syndrome de Coffin-Siris (hypertrichose, anomalies des ongles, difficultés alimentaires)

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Tableau 3 : études cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Kaname T and Yanagi K 2017 J Hum Genet. 2017 Aug;62(8):739-740. doi: 10.1038/jhg.2017.58. Epub 2017 Jun 1. Japon	Etude du chevauchement phénotypique				Commentaire sur l'article de Miyatake et al (2017)
Spengler S et al 2013 Mol Syndromol. 2013 Jun;4(5):246-9. doi: 10.1159/000351765. Epub 2013 Jun 8. Allemagne	Etude du chevauchement phénotypique	4 Cas clinique	1 patient Délétion ANKRD11		Un patient porteur d'une délétion du gène ANKRD11 présentant un tableau clinique compatible avec un syndrome de Silver-Russel : facies triangulaire, retard de croissance, macrocéphalie relative, intelligence normale.
Crippa M et al 2020 Front Neurol. 2020 Jul 24;11:631. doi: 10.3389/fneur.2020.00631. eCollection 2020. Italie	Diagnostic différentiel à propos de 3 patients	4 Cas cliniques	3 patients suspects de syndrome KBG		CGH array et/ou Exome en trio chez trois patients présentant des présentations cliniques initialement compatibles avec un syndrome KB. Mise en évidence de variants pathogènes de SETD5. Les anomalies des extrémités du KBG sont un bon signe de distinction entre les deux syndromes.
Aoi H et al 2019 J Hum Genet. 2019 Oct;64(10):967-978. doi: 10.1038/s10038-019-0643-z. Epub 2019 Jul 23. Japon	Diagnostic différentiel	4 Série de cas	57 patients suspects de syndrome de Cornelia de Lange		Séquençage d'exome chez 57 patients suspects de syndrome de Cornelia de Lange CdL non résolu au plan moléculaire : identification chez un patient d'un variant de ANKRD11. Confirme que le gène ANKRD11 peut être responsable d'un tableau CdLS-like. D'autres gènes comme SETD5, MED13L, EHMT1, ZMYND11, MED13L, et PHIP ont également été impliqués.
Meyer R et al 2017 J Pediatr. 2017 Aug;187:206-212.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.018. Epub 2017 May 19. Allemagne	Diagnostic différentiel	4 Série de patients	47 patients avec une suspicion de syndrome de Silver Russel		2 KBG sur 47 patients testés en NGS pour diagnostic de syndrome de Silver-Russel.
Cucco Fet al 2020 Am J Med Genet A. 2020 Jul;182(7):1690-1696. doi: 10.1002/ajmg.a.61611. Epub 2020 May 31. Italie	Diagnostic différentiel	4 Case report	2		Exome chez deux patients présentant une suspicion de CdL non résolu au plan moléculaire : présence d'un variant du gène EP300 et chez l'autre d'un variant du gène ANKRD11. Confirme le chevauchement phénotypique de ces syndromes
Cas cliniques complexes					
Alves RM et al 2019 BMC Med Genet. 2019 Jan 14;20(1):16. doi: 10.1186/s12881-019-0745-7. Brésil, Italie	Description phénotypique	4 Cas clinique	Case report et revue		Présence chez un patient d'une variation de novo du gène ANKRD11 et d'une mutation héritée du gène SCN9A responsables d'un double diagnostic chez une des deux sœurs : une épilepsie généralisée avec convulsion fébriles (GEFS+) et syndrome KBG.

Tableau 3 : études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie niveau de preuve	Population	Critères de jugement	Résultats et signification
Tunovic S et al 2014 Am J Med Genet A. 2014 Jul;164A(7):1744-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36450. Epub 2014 May 16. USA	Description phénotypique	4 Cas clinique	Cas clinique 1 patient		Description d'un patient présentant des signes de syndrome KBG et de syndrome Kabuki et porteur de deux mutations de novo : l'une dans le gène ANKRD11 responsable du phénotype KBG et une dans le gène KDM1A. Bien que ce gène n'ait jamais été impliqué dans la DI, ce gène est apparenté aux gènes KDM6A et KMT2B et pourrait être responsable du phénotype de syndrome de Kabuki

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

2 Argumentaire

2.1 Thème et objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de soins est de décrire pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome KBG.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, le pédiatre, en concertation avec le centre de référence, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec la famille du patient et le médecin-conseil.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome KBG?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et complications du syndrome de KBG, et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?
- Quelles sont les modalités de surveillance?

2.2 Professionnels concernés

Les professionnels concernés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie sont notamment : généticien(ne)s, néonatalogistes, pédiatres, médecins généralistes, cardiologues et cardiopédiatres, gastro-entérologies pédiatres et adultes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, ORL, endocrinologues pédiatres, orthopédistes pédiatres, chirurgiens dentistes, orthodontistes, ophtalmologistes, pédopsychiatres, psychiatres, psychologues, psychomotricien(ne)s, orthophonistes, éducateurs, audioprothésistes, orthoptistes, podologues, audioprothésistes, assistantes sociales.

2.3 Définition de la pathologie et épidémiologie

Le syndrome KBG (OMIM 148050) a été décrit initialement en 1975 par Herrmann et al. à partir de 7 patients appartenant à 3 familles (29). Le nom du syndrome correspond aux initiales des noms de ces 3 premières familles décrites. Il s'agit d'un syndrome caractérisé par des troubles légers à modérés du développement et des éléments dysmorphiques et/ou malformatifs. Il associe un trouble du neurodéveloppement (retard des acquisitions, troubles des apprentissages, déficience intellectuelle, troubles du comportement, troubles du spectre autistique), une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies mineures des mains, des troubles ORL (surdités, otites récidivantes, anomalies palatine et/ou vélaire), un retard de croissance post natal avec retard d'âge osseux, des anomalies dentaires (macrodontie des incisives supérieures), des anomalies costo-vertébrales. D'autres anomalies peuvent s'y associer (épilepsie, malformations cardiaques, malformations urogénitales).

Plusieurs auteurs ont par la suite apporté des précisions phénotypiques à propos de cas sporadiques ou de formes familiales ou de petites séries de patients diagnostiqués sur des critères cliniques (10,65,74,75,76,79,88). Il s'agit d'une affection autosomique dominante dont la pénétrance est quasi-complète, mais dont l'expressivité est variable.

En 2011, Sirmaci et al. ont identifié les bases moléculaires de ce syndrome en mettant en évidence par séquençage d'exome, des mutations du gène *ANKRD11* (Ankyrin Repeat Domain Containing Protein 11) chez 7 patients de 5 familles différentes (73). Par la suite d'autres cas cliniques et petites séries précisent le cadre clinique chez des patients ayant eu une confirmation moléculaire suite à une analyse ciblée ou en CGH array (5,12,13,32,36,37,41,43,51,52,64,66,69,70,77,84,87). Enfin, des séries de plus grande taille ont permis de mieux préciser les contours de ce syndrome, de faire émerger des signes plus rares et des formes de diagnostic plus difficile (24,25,44,56,60,62,72).

Sur le plan épidémiologique, le syndrome KBG depuis qu'il est mieux connu, est diagnostiqué de façon assez récurrente dans les consultations spécialisées de génétique clinique. Ce n'est pas un syndrome très rare. De plus, du fait du caractère assez peu spécifique des signes cliniques à l'exception de la dysmorphie et de la macrodontie et de l'existence de formes frustes, ce syndrome est encore sous diagnostiqué. On trouve par ailleurs dans certaines cohortes de patients des cas sporadiques de syndrome KBG : il s'agit par exemple d'études rapportant des séries des patients explorés pour différents cadres diagnostiques (troubles des apprentissages, autisme, petites tailles, épilepsies) qui ne permettent pas de calculer une prévalence mais qui laissent penser que ce syndrome est plus fréquent qu'on ne le pensait (31,50,68).

L'incidence et la prévalence exacte de la maladie ne sont pas connues à l'heure actuelle, 230 variations de classe 4 ou 5 ont été décrites dans la littérature et dans la base de patients ClinVar et Varsome.

L'étude anglaise DDD (*Deciphering Developmental Disorders*) est une étude qui a cherché à évaluer l'intérêt de séquençage d'exome pour le diagnostic des maladies du développement et qui a permis d'identifier la cause génétique de la maladie chez plus de 4500 patients. Cette étude a montré la présence d'un variant pathogène *de novo* du gène *ANKRD11* chez 34 patients, en faisant le gène le plus souvent impliqué dans cette série, qui représenterait 1% des étiologies de déficience intellectuelle (18).

2.4 Physiopathologie

Le syndrome KBG est lié à la présence d'un variant pathogène hétérozygote ou une délétion du gène *ANKRD11* situé sur le chromosome 16q24.3 (69,73,85).

Le mécanisme est une perte de fonction du gène.

La protéine ANKRD11 est un membre de la famille des protéines contenant un domaine de répétition d'ankyrine qui jouent un rôle dans la régulation de la transcription. La protéine ANKRD11 est impliquée dans le contrôle de l'acétylation des histones et l'expression des gènes au cours du développement neuronal (22). La protéine ANKRD11 est localisée essentiellement dans le noyau des cellules. Le rôle exact d'ANKRD11 est encore mal connu, un modèle murin existe et comporte des anomalies craniofaciales, des anomalies osseuses et un retard de migration radiale des neurones corticaux, une diminution de la croissance des dendrites et une morphologie dendritique anormale (7,33,73).

2.5 Suspicion du diagnostic

2.5.1 Contexte du diagnostic

Les circonstances du diagnostic sont variées en fonction de l'âge du patient et des problématiques principales au premier plan.

- Le plus souvent chez un enfant ou un adulte devant un retard des acquisitions et/ou une déficience intellectuelle ou des troubles des apprentissages scolaires, des troubles du spectre autistique. L'association avec une dysmorphie évocatrice, des anomalies des mains, une relative petite taille, des anomalies dentaires et des troubles auditifs est évocatrice.
- Parfois chez un jeune nourrisson devant un syndrome polymalformatif et une dysmorphie caractéristique, des troubles alimentaires, de la croissance et des pathologies ORL, avant que des troubles neurodéveloppementaux soient révélés.
- Rarement, des signes *in utero* auront pu exister : clarté nucale augmentée, cardiopathie malformative, fente palatine. Ces anomalies sont toutefois non spécifiques. Ces signes prénataux justifiant une CGH sur puce à ADN, les formes dues à des délétions visibles en CGH peuvent être diagnostiquées ainsi (16,30). En contexte familial (diagnostic déjà posé chez un apparenté au 1^{er} degré), le diagnostic prénatal peut également être fait soit sur examen ciblé soit du fait de signes d'appel malformatifs.
- De plus en plus souvent, *a posteriori* après une analyse pangénomique en CGH sur puce à ADN ou une analyse en séquençage haut débit d'un panel de gènes ou une analyse d'exome dans le cadre d'un bilan étiologique de déficience intellectuelle, TSA ou retard de développement, après identification d'un variant et confrontation clinico-moléculaire (1,18,44).

2.5.2 Description du phénotype

Le phénotype comporte classiquement:

CRMR « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - sites constitutifs,
Inter-région Nord-Ouest & Sud-Est

Décembre 2020

- **Un retard des acquisitions et/ou une déficience intellectuelle**

La déficience est variable, le plus souvent légère à modérée. Le retard des acquisitions prédomine souvent sur le langage mais concerne aussi les acquisitions posturomotrices précoces et les coordinations motrices et visuomotrices. Il peut s'y associer une hyperactivité, des troubles de l'attention, des troubles du spectre de l'autisme, une labilité émotionnelle, des troubles comportementaux moins spécifiques. Il peut s'y associer une épilepsie.

- **Une dysmorphie faciale, des anomalies dentaires et des anomalies des mains et pieds.**

La dysmorphie faciale est assez homogène. Les signes morphologiques les plus spécifiques sont : le nez (proéminent avec une arête nasale haute, des narines antéversées et une pointe bulbeuse), la bouche (en arc avec une lèvre supérieure fine et longue), la brachycéphalie et le visage large au niveau malaire, un synophris fréquent, les anomalies dentaires (**macrodontie** des incisives centrales supérieures), le philtrum (long, souvent projeté en avant avec un arc de cupidon marqué).

Les anomalies caractéristiques des mains, présentes dans 70% à 90 % des cas sont des mains courtes, des brachydactylies et clinodactylies.

La dysmorphie évolue avec l'âge et le diagnostic est probablement plus difficile chez l'adulte. La pointe et la base du nez restent larges, le philtrum reste caractéristique. La macrodontie et les petites mains sont alors des aides précieuses pour le diagnostic.

- **D'autres signes associés complètent le présentation syndromique**, notamment une petite taille, des pathologies ORL (surdité insuffisance vélaire, otites fréquentes), des malformations cardiaques ou génito-urinaires, des anomalies vertébrales, des troubles ophtalmologiques.

2.5.3 Critères diagnostiques

► Critères de Skjei et al (74)

Des critères pour le diagnostic clinique ont été proposés par Skjei et al. en 2007.

Selon ces critères, **4 signes parmi les 8 critères cités** :

Macrodontie des incisives supérieures
Dysmorphie caractéristique
Anomalies caractéristiques des mains
Anomalie neurodéveloppementale (retard des acquisitions, déficience intellectuelle) ou épilepsie
Retard d'âge osseux
Retard de croissance post natale
Anomalies costovertébrales
Antécédent familial au 1 ^{er} degré de syndrome KBG

Selon les critères de Skjei et al. (Annexe 1) :

La dysmorphie est retenue si le patient présente au moins **3 items sur les 6 proposés**:

Argumentaire - PNDS « Syndrome KBG »

Aspect craniofacial : brachy/turricéphalie ou visage triangulaire/rond/large ou cou court/large.
Pilosité : Implantation basse des cheveux ou sourcils larges/épais ou synophris.
Yeux : hypertélorisme/télécanthus ou épicanthus ou strabisme.
Oreilles : grandes/décollées ou hélix/anthélix dysplasiques ou surdité.
Nez : narines antéversées ou arête nasale large ou point large/bulbeuse.
Bouche : philtrum long/plat ou lèvre supérieure fine/longue ou anomalies palatines.

Les critères de Skjei sont pertinents lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble, en particulier associé aux anomalies des mains et à la macrodontie. La macrodontie reste en effet un excellent point d'appel lorsqu'elle est retrouvée, car peu d'autres diagnostics peuvent être évoqués devant ce signe, cependant elle n'apparaît finalement pas constante et ne permet qu'un diagnostic tardif car elle ne concerne le plus souvent que la dentition définitive (3,39,46).

► Critères de Low et al (44)

Les critères diagnostiques ont évolué suite la caractérisation moléculaire, après la publication de plusieurs séries de patients (25,44,62). Ces études ont permis de mieux connaître l'incidence des malformations associées, les données de croissance staturale sur un plus grand nombre d'individu.

Dans ces critères revus par Low et al, le diagnostic doit être évoqué devant :

- **Un retard de développement / difficultés d'apprentissage / troubles comportementaux** associé à :
 - **2 critères majeurs**
 - **ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs**

Critères majeurs	Macrodontie ou facies caractéristique chez le jeune enfant
	Taille inférieure au 10ème percentile
	Otites récurrentes et / ou surdité
	Apparenté au premier degré atteint de syndrome KBG
Critères mineurs	Brachydactylie ou anomalies caractéristiques des mains
	Epilepsie
	Cryptorchidie
	Troubles alimentaires
	Anomalies palatines
	Diagnostic formel de trouble du spectre de l'autisme
	Retard de fermeture de la fontanelle

Ainsi dans ces critères revus, la surdité est apparue dans les critères majeurs, le retard statural inférieur au 10ème percentile est devenu un critère alors que dans les critères de Skjei il s'agissait du 3ème percentile.

► Critères revus par Morel Swols and Tekin 2018 (54):

Le diagnostic de syndrome KBG doit être suspecté devant

- **un retard de développement** associé à

- ▶ **2 critères majeurs**
- ▶ **ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs parmi**

Critères majeurs	Dysmorphie caractéristique
	Macrodontie des incisives supérieures définitives (>10mm chez l'homme et 9.7mm chez la femme)
	Retard de croissance post natale (<10 ^{ème} p)
Critères mineurs	Surdité de transmission/otites récidivantes
	Anomalies du palais
	Anomalies des cheveux
	Anomalies costovertébrales
	Retard d'âge osseux
	Brachydactylie
	Retard de fermeture de la fontanelle
	Scoliose
	Troubles des apprentissages
	EEG anormal ou épilepsie
	Troubles alimentaires
	Cryptorchidie

2.6 Signes associés Complications et comorbidités

2.6.1 Troubles des apprentissages, déficience cognitive, troubles comportementaux, troubles psychiatriques.

- Retard global des acquisitions

Un retard de développement est rapporté dans 91% à 100% des cas selon les publications. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un retard global des acquisitions (63%). L'âge de la marche était en moyenne de 21 mois (25,44). Le retard de langage est constant et souvent plus important que le retard moteur. La médiane des premiers mots se situe vers 24 à 36 mois (10,25,43).

- Evaluations cognitives

Des difficultés d'apprentissages sont presque constantes (94%) patients de plus de 6 ans. Une déficience intellectuelle, de sévérité variable est fréquente, une DI légère à moyenne est la situation la plus fréquente mais il existe de façon plus rare des patients présentant une déficience plus sévère et à l'inverse, plusieurs patients ayant un QI normal ont été décrits.

Malgré le trouble du langage, le QI verbal est souvent moins impacté que le QI de performance (43).

Les premières études ont rapporté un profil neurocognitif comportant un trouble des fonctions intellectuelles, une altération de la concentration, une altération des fonctions de communication, des troubles des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et une anxiété (10,43).

Il n'existe pas de corrélation exacte entre la sévérité de l'atteinte cognitive et le type d'altération du gène mais pour certains auteurs, l'atteinte cognitive serait plus sévère en cas de mutation ponctuelle qu'en cas de délétions (51,60). Pour autant dans des séries plus larges aucune différence phénotypique significative n'avait été identifiée entre les délétions et les mutations (25).

En ce qui concerne le profil cognitif (échelles de Weschler) des patients KBG comparé à celui d'une population de patients ayant une DI liée à d'autres causes génétiques les résultats de deux études ont été menées par la même équipe (81,82). Il n'existe pas de différence au niveau de vitesse de traitement et de la mémoire de travail. En revanche, les patients KBG ont des scores plus faibles au niveau de l'attention soutenue, de la flexibilité cognitive et de la construction visuospatiale et de meilleures performances au niveau de la mémoire visuelle, de la cognition sociale et de la reconnaissance des émotions. Sur le plan comportemental les patients présentant un syndrome KBG ont moins de difficultés au niveau du fonctionnement social et plus de problèmes d'attention, d'hyperactivité, d'impulsivité (81,82).

- Troubles déficitaires de l'attention

Les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité sont présents dans 11 à 50% des cas (2,25,44,62).

- Troubles du spectre autistique

Il existe certainement une association entre le syndrome KBG et les troubles du spectre autistique mais la littérature ne permet pas pour le moment de connaître l'incidence des troubles autistiques dans ce syndrome. Déjà avant l'identification du gène plusieurs auteurs avaient rapporté l'association entre le syndrome KBG et les TSA (27,85,87). Pour certains, les TSA seraient plus fréquents dans les délétions 16q24 (28,43,85). Dans la série d'Ockeloen 47 % des patients avaient un TSA (62). Dans la série de Goldenberg et al, 1 seul patient sur 39 alors que dans la série de Low et al, les TSA étaient présents chez 25% des patients (25,44). Ces différences sont certainement dues à des parcours différents avant l'inclusion des patients dans les séries, la présence de données rétrospectives dans de nombreuses publications et des différences en ce qui concerne l'évaluation fine des patients sur le plan pédopsychiatrique selon les pays. De plus grandes séries avec évaluations systématiques sont nécessaires pour connaître l'incidence de la comorbidité TSA chez les patients porteurs d'un syndrome KBG.

A l'inverse, les études portant sur les études chromosomiques systématiques ou le séquençage d'exome dans les séries de patients autistes confirment l'association entre syndrome KBG et TSA en révélant la présence de variants pathogènes de *ANKRD11*. Ainsi une étude systématique en CGH a révélé 1 délétion 16q24 sur 427 patients autistes (47). Une autre étude par CGH array portant sur 215 patients porteurs de trouble du spectre de l'autisme (65 patients) et sur les troubles des apprentissages (150 patients) n'identifie aucune délétion 16q24 chez les patients porteurs d'une TSA (65 patients) et une seule délétion 16q24 chez les patients présentant des troubles des apprentissages (150 patients) (68).

- Troubles comportementaux

Selon les séries, 19 à 94% des patients présentent des troubles comportementaux : agitation hyperactivité, colères, une agitation agressive, comportement oppositionnel, intolérance à la frustration, impulsivité, anxiété, timidité, retrait. Les troubles de l'attention et hyperactivité sont présents dans 10 à 29 % des cas (2,25,44,62).

Alfieri et al ont étudié de façon plus structurée le profil psychopathologique et, à propos de 17 patients, ont rapporté la prévalence accrue des troubles déficitaires de l'attention-hyperactivité et également de traits ou troubles obsessionnels compulsifs (82%), tics et dépression (2).

Ces troubles comportementaux spécifiques semblent indépendants du niveau cognitif (2,81,82).

- **Parcours scolaire en France**

Sur 20 enfants âgés de 6 à 18 ans élevés en France, 8 ont suivi une scolarité normale avec une aide spécifique (AVS, SESSAD), et 11 ont été orientés en éducation spéciale (IME, ULIS, CLISS) un enfant était non scolarisé (25).

Chez les adultes, des informations rétrospectives concernant le parcours scolaire ont pu être recueillies. Trois patients ont suivi un enseignement normal avec difficultés pour l'un d'entre eux et interrompu à 13 ans pour un autre. Deux patients ont suivi une scolarité au sein de sections d'enseignement général et adapté (SEGPA).

- **Autonomie à l'âge adulte.**

Des patients adultes ayant une vie autonome normale ont été rapportés par plusieurs études (25,44,62).

Sur les 10 adultes de la série française aucun n'a suivi d'enseignement supérieur, 4 patients ont suivi un enseignement technique et ont obtenu un certificat d'aptitude professionnelle. Six patients sont autonomes, 2 ont un emploi stable en milieu ordinaire, 4 ont besoin d'assistance institutionnelle par le circuit du handicap. Tous les patients ont besoin d'aide pour les démarches administratives (25).

Au total 60 % des adultes sont autonomes malgré une enfance émaillée de difficultés d'apprentissage

- **Troubles du sommeil**

Des troubles du sommeil ont été rapportés chez (18 à 28%) qui sont aspécifiques, (troubles de l'endormissement, réveils fréquents) (25,44).

2.6.2 Croissance

Il existe parfois un retard de croissance intrautérin le plus souvent modéré, le poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile est présent chez 41% des patients. La taille de naissance est inférieure au 3^{ème} percentile pour 8/16 patients (50%) (25).

En période post natale, une petite taille inférieure à -2DS est très fréquente. Elle est présente dans 41 à 68% des cas selon les séries. A l'âge adulte, une petite taille autour de -2 à -3 DS est le plus souvent présente. Dans la série française, les tailles lors de la description des 35 patients d'âges différents se répartissent autour de la courbe des -2DS, certains patients adultes porteurs d'un syndrome KBG ont donc une taille dans la norme à l'âge adulte, la plupart des patients ayant une taille entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile sans traitement (25,44). Certains patients ont de très petite taille finale du fait de facteurs familiaux, facteurs nutritionnels ou de développement pubertaire avancés, ou de comorbidités. Les tailles finales après la puberté ont été relevées entre 1.38m et 1.61m chez les femmes (moyenne 1.45 (-3DS) sur 9 femmes) et entre 1.51m et 1.73m chez les hommes (moyenne 1.63 (-2DS) sur 4 hommes). Ces chiffres seront à revoir avec des échantillons plus grands (25).

Le retard statural accompagne très fréquemment le retard pondéral, cependant Reynart et al et Scarano et al ont décrit le bénéfice du traitement par GH chez quelques patients. Ge et al ont décrit une amélioration staturale de 1 DS chez 9 des 10 patients traités par hormone de croissance sans effet secondaire (23,66,72).

L'âge osseux est un critère diagnostique classique du syndrome KBG, il est souvent retardé mais il s'agit d'un signe inconstant.

La puberté est parfois précoce, ce qui peut conduire à une petite taille adulte du fait du retentissement sur la maturation osseuse avancée et la soudure prématurée des cartilages de croissance engendré par les oestrogènes (24,25,66).

2.6.3 Complications ORL

Environ 30 % des patients rapportés dans les publications présentent des troubles auditifs. L'âge du diagnostic se situe le plus souvent autour de 4 ans. Il peut s'agir d'une surdité de transmission 40 % d'une surdité de perception 40 % ou de surdité mixtes 20%. 70 % des patients ont du être appareillés (25,44,53,54).

Certains patient bénéficient de chirurgie ossiculaire.

Il existe également des anomalies palatines dans 20% des cas (fentes palatines, insuffisances vélares) qui constituent un facteur aggravant des troubles auditifs et des troubles du langage (25,44,45,61,62).

2.6.4 Phénotype dentaire :

La macrodontie des incisives centrales supérieures définitives est fréquente mais inconstante, (69 à 95% des cas). La macrodontie concerne très majoritairement les dents définitives, il s'agit d'une augmentation de la largeur des incisives (>10 mm chez les hommes et 9.7 mm chez les femmes).

La macrodontie des incisives supérieures est le signe le plus caractéristique et aide au diagnostic mais il s'agit d'un signe inconstant. Les autres anomalies associées sont bien décrites et comportent l'hypodontie, hyperdontie la présence de cuspides anormales (notamment cuspide talon) les malimplantations et les hypoplasies de l'émail (MIH) (3,20,26,39,25,44,62,71).

2.6.5 Malformations cardiaques :

15 à 26 % des patients présentent une malformation cardiaque ; les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont : communication interventriculaire, communication inter-auriculaire, sténose pulmonaire supra valvulaire, régurgitation mitrale, canal atrioventriculaire (10,25,44,55). Cette dernière malformation apparait comme la plus spécifique du syndrome KBG(13,24).

Dans l'étude de la cohorte française, dans laquelle des échographies systématiques sont réalisées, des cardiopathies valvulaires peu sévères mais nécessitant une surveillance ont été dépistées. Deux cas de dilatation aortique ont été rapportées(25,58).

2.6.6 Anomalies neurologiques :

Une épilepsie est présente dans 25 à 43 % des cas selon les séries. Les manifestations épileptiques habituellement décrites dans le syndrome KBG sont le plus souvent des crises tonico-cloniques généralisées ou des absences mais il existe aussi des épilepsies myocloniques. Les crises ont débuté dans l'enfance, souvent après 3 ans et ont une évolution favorable sous traitement (27,36,43,44,62,64,70,85). Un enfant a fait un état de mal épileptique avec bonne réponse au traitement (32). Enfin, 6 sur 59 patients(10%) présentent uniquement des anomalies non spécifiques à l'EEG sans manifestations cliniques (37,41,51).

L'épilepsie est habituellement peu sévère, débutant après 3 ans et bien contrôlée, mais il existe des cas d'épilepsies précoces, relativement sévères qui ont pu faire errer le diagnostic.

Les anomalies cérébrales à l'IRM sont peu spécifiques et peu étudiées de façon systématique, fréquentes (dilatation ventriculaire passive, hypoplasie vermienne, hétérotopie nodulaire périventriculaire, kyste de la fosse postérieure, malformation de Chiari 1 (4,10,25,46,63,78,88)).

2.6.7 Troubles digestifs :

Les difficultés modérées d'alimentation des deux premières années sont fréquentes (troubles de la déglutition, reflux gastro-oesophagien retard d'ingestion des morceaux, troubles de l'oralité) pouvant justifier une alimentation entérale (25,44,62,72). La constipation est également fréquente mais non spécifique.

2.6.8 Complications orthopédiques :

Des malformations costo-vertébrales peuvent être présentes dans le syndrome KBG (scolioses, cyphoscolioses, présence de côtes cervicales, présence d'un appendice caudal) et Scarano et al rapporte des raideurs articulaires présentes chez 11 patients sur 12 de la série décrite et présentes chez 22% des patients de la littérature (17,25,72). Les scolioses sont les anomalies les plus fréquentes mais elles restent peu sévères non chirurgicales.

2.6.9 Anomalies génito-urinaires :

Les anomalies génito-urinaires chez les patients présentant un syndrome KBG sont peu fréquentes et non spécifiques. Il s'agit principalement d'ectopie testiculaire chez le garçon et plus rarement d'uropathies malformatives (reflux vésico-urétéral, méga-uretère, rein unique, hypoplasie rénale) (10,11,25,53,54).

2.6.10 Anomalies ophtalmologiques :

Des anomalies de la vision sont rapportées chez 55% des patients, principalement strabisme et anomalies de la réfraction (44,56,72). D'autres manifestations (microphthalmie, dystrophie cornéenne endothéliale) ont été rapportées de manière ponctuelle (24,56). Les troubles du développement des coordinations neurovisuelles doivent être dépistés et rééduqués car ils impactent les apprentissages.

2.7 Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic de syndrome KBG nécessite la mise en évidence d'un variant pathogène hétérozygote du gène *ANKRD11* et responsable d'une haploinsuffisance.

Le syndrome KBG est le plus souvent lié à des variations de séquence touchant un seul nucléotide (SNV) ou d'indels qui doivent être identifiées par des techniques de séquençage en génétique moléculaire (25,44,62,72,73).

La méthode de séquençage varie en fonction des pratiques de chaque centre, elle peut être ciblée (séquençage Sanger ou panel de gènes) ou pangénomique (exome ou génome complet).

Les variants pathogènes sont responsable d'une perte de fonction et peuvent être de nature frameshift, non sens, indels, ou des mutations touchant un site d'épissage (38,45). Ce sont exceptionnellement des mutations faux-sens. En cas de variant faux-sens, la pathogénicité ne doit pas être retenue sans une discussion clinico-moléculaire attentive.

Il n'existe pas de hotspot mutationnel même si les variants sont le plus souvent localisées dans l'exon 10 qui est un très grand exon représentant environ 84% de la séquence codante du gène *ANKRD11*.

Plus rarement le syndrome KBG est causé par une microdélétion emportant toute ou partie du gène *ANKRD11* et éventuellement des gènes avoisinants. Ces microdélétions sont identifiées par CGH sur puce à ADN (25,28,30,36,41,60,47,69,78,85). Une observation de duplication intragénique a été rapportée (13).

3 Questions non résolues

En dépit d'une littérature abondante pour un syndrome très rare et de l'existence de cohortes significatives de patients, certaines questions restent non résolues dans la littérature :

- la prévalence exacte
- l'existence d'un risque tumoral
- la différence phénotypique éventuelle entre les patients présentant des délétions par rapport aux patients présentant des mutations du gène *ANKRD11*
- l'existence de pathologies cardiaques tardives chez l'adulte
- l'impact de certaines mutations faux-sens
- l'incidence réelle des troubles du spectre de l'autisme et l'existence d'une profil cognitif et psychopathologique spécifique
- l'efficacité réelle du traitement substitutif par hormone de croissance.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Alice GOLDENBERG *et par le Pr Nicole PHILIP **

*Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de ROUEN

**centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Alice GOLDENBERG Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Rouen
- Pr Nicole PHILIP Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille
- Dr Florence RICCARDI Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Anne-Marie Guerrot Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Rouen
- Dr Tiffany Busa, Génétique clinique-Centre de référence ANDDI-Rares Marseille
- Dr Pascale Saugier-Weber, Génétique moléculaire, Rouen
- Dr Aurore Marcolla, ORL, Rouen
- Dr Alain Duret, orthodontie, Rouen
- Dr Aude Charollais, neuropédiatrie, Rouen
- Dr Sophie Radi, neuropédiatrie, Rouen
- Dr Stephane Rondeau, neuropédiatrie, CAMSP, Rouen
- Dr Mireille Castanet, endocrinopédiatrie, Rouen
- Dr Maryam Soleimani pédopsychiatre Rouen
- Dr Victor Vincent médecin généraliste Le Plessis-Robinson

Groupe de relecture

- L'ensemble des responsables des centres de référence de la FECLAD au sein de la filière ANDDI-Rares (<http://anddi-ares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>).

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

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

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

8 Réunions téléphoniques

Journée dédiée au syndrome pour les familles touchées par le syndrome

Annexe 2. Critères diagnostiques de Skjei

Skjei et al. 2005 Suggested Criteria for Diagnosis of KBG Syndrome (Preliminary to Molecular Definition) (74)

Criteria	% of reported cases meeting criteria
Major criterion—Four of eight suggested for diagnosis	
Macrodonia of existing upper central permanent incisors (a)	95
Characteristic facial anomalies (b)	85
Hand anomalies (c)	85
Neurological involvement, with global developmental delay, seizures, and/or mental retardation (d)	80
Significantly delayed bone age	79
Costovertebral anomalies (e)	78
Postnatal short stature with height \leq 3rd centile with birth length, if known $>$ 3rd centile	68
1st degree relative with KBG	54

(a) Macrodonia = mesiodistal width of central incisors \geq 10 mm in male and 9.7 mm in females.
 (b) **Characteristic face** = presence of at least one of the top three representative findings from at least three of the following six categories:
 (1) craniofacial shape: (i) brachy/turriccephaly, (ii) broad/round/triangular face, and/or (iii) short/webbed neck;
 (2) hirsutism: (i) low hairline, (ii) broad/wide/bushy eyebrows, and/or (iii) synophrys;
 (3) eyes: (i) increased spacing (hypertelorism/telecanthus), (ii) epicanthic folds, and/or (iii) strabismus;
 (4) ears: (i) prominent/protruding ears, (ii) dysplastic helices/antihelices, and/or (iii) hearing loss;
 (5) nose: (i) upturned nose/anteverted nostrils, (ii) high/prominent nasal bridge, and/or (iii) large/bulbous nasal tip;
 (6) mouth: (i) long/flat/hypoplastic philtrum, (ii) thin/long upper lip, (iii) palatal irregularities.

(c) **Representative hand anomalies** = 5th finger clinodactyly, clinical brachydactyly, and/or short tubular bones on radiographic exam.
 (d) **Global developmental delay** = significant delay in both verbal and non-verbal development. Mental retardation = IQ \leq 70 or IQ \leq 75 with significant limitations in adaptive behavior skills.
 (e) **Costovertebral anomalies** = abnormal curvature of the spine, cervical ribs, and/or vertebral/endplate anomalies.

Annexe 3. Critères diagnostiques de Low et al

Diagnostic aid for KBG syndrome (44)

A diagnosis of KBG Syndrome should be considered in a patient with developmental delay/learning difficulties, speech delay or significant behavioural issues with at least TWO major criteria OR one major AND two minor criteria	
Major criteria	Proportion of patients in cohort with feature
Macrodontia-or Gestalt of KBG in child with primary dentition	85%
Height below 10 th centile	66%
Recurrent otitis media and/or hearing loss	44%
1 st degree relative with KBG Syndrome	22%
Minor criteria	
Brachydactyly or relevant hand anomaly	50%
Seizures	43%
Cryptorchidism	31%
Feeding problems	34%
Palate abnormality	25%
Formal diagnosis of Autism	24%
Large anterior fontanelle and/or delayed closure	22%

Annexe 4. Critères diagnostiques selon Morel et al

A clinical diagnosis of KBG syndrome should be suspected in an individual with two or more of the findings highlighted by an asterisk OR one finding highlighted by an asterisk with at least two more findings (53):

- * Macrodontia of permanent upper central incisors
- * Developmental delay or mild/moderate intellectual disability or learning difficulty associated with behavioral issues
- * Characteristic facial appearance
- * Post-natal short stature
- * 1st degree relative with KBG syndrome
- Conductive hearing loss due to recurrent otitis media
- Palatal abnormalities
- Hair findings (eg. low hairline, coarse hair)
- Delayed bone age (>2SD below mean)
- Large anterior fontanelle with delayed closure
- Hand findings
- Costovertebral anomalies
- Scoliosis
- EEG abnormalities with or without seizures
- Feeding difficulties
- Cryptorchidism in males

Références bibliographiques

1. Aitken S, Firth HV, McRae J, Halachev M, Kini U, Parker MJ, Lees MM, Lachlan K, Sarkar A, Joss S, Splitt M, McKee S, Németh AH, Scott RH, Wright CF, Marsh JA, Hurles ME, FitzPatrick DR; DDD Study. Finding Diagnostically Useful Patterns in Quantitative Phenotypic Data. *Am J Hum Genet.* 2019 Nov 7;105(5):933-946.
2. Alfieri P, Demaria F, Licchelli S, Santonastaso O, Caciolo C, Digilio MC, Sinibaldi L, Leoni C, Gnazzo M, Tartaglia M, Pasqualetti P, Vicari S. Obsessive Compulsive Symptoms and Psychopathological Profile in Children and Adolescents with KBG syndrome. *Brain Sci.* 2019 Nov 7;9(11):313.
3. Almandey AH, Anthonappa RP, King NM, Fung CW. KBG syndrome: clinical features and specific dental findings. *Pediatr Dent.* 2010 Sep-Oct;32(5):439-44.
4. Alves RM, Uva P, Veiga MF, Oppo M, Zschaber FCR, Porcu G, Porto HP, Persico I, Onano S, Cuccuru G, Atzeni R, Vieira LCN, Pires MVA, Cucca F, Toralles MBP, Angius A, Crisponi L. Novel ANKRD11 gene mutation in an individual with a mild phenotype of KBG syndrome associated to a GEFS+ phenotypic spectrum: a case report. *BMC Med Genet.* 2019 Jan 14;20(1):16.
5. Ansari M, Poke G, Ferry Q, Williamson K, Aldridge R, Meynert AM, Bengani H, Chan CY, Kayserili H, Avci S, Hennekam RC, Lampe AK, Redeker E, Homfray T, Ross A, Falkenberg Smeland M, Mansour S, Parker MJ, Cook JA, Splitt M, Fisher RB, Fryer A, Magee AC, Wilkie A, Barnicoat A, Brady AF, Cooper NS, Mercer C, Deshpande C, Bennett CP, Pilz DT, Ruddy D, Cilliers D, Johnson DS, Josifova D, Rosser E, Thompson EM, Wakeling E, Kinning E, Stewart F, Flinter F, Girisha KM, Cox H, Firth HV, Kingston H, Wee JS, Hurst JA, Clayton-Smith J, Tolmie J, Vogt J, Tatton-Brown K, Chandler K, Prescott K, Wilson L, Behnam M, McEntagart M, Davidson R, Lynch SA, Sisodiya S, Mehta SG, McKee SA, Mohammed S, Holden S, Park SM, Holder SE, Harrison V, McConnell V, Lam WK, Green AJ, Donnai D, Bitner-Glindzicz M, Donnelly DE, Nellaker C, Taylor MS, FitzPatrick DR. Geneticheterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J Med Genet.* 2014 Oct;51(10):659-68.
6. Aoi H, Mizuguchi T, Ceroni JR, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, Iwaki T, Suzuki T, Sekiguchi F, Uchiyama Y, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Miyatake S, Mitsuhashi S, Takata A, Miyake N, Takeda S, Itakura A, Bertola DR, Kim CA, Matsumoto N. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. *J Hum Genet.* 2019 Oct;64(10):967-978.
7. Barbaric I, Perry MJ, Dear TN, Rodrigues Da Costa A, Salopek D, Marusic A, Hough T, Wells S, Hunter AJ, Cheeseman M, Brown SD. An ENU-induced mutation in the Ankrd11 gene results in an osteopenia-like phenotype in the mouse mutant Yoda. *Physiol Genomics.* 2008 Feb 19;32(3):311-21.
8. Behnert A, Auber B, Steinemann D, Frühwald MC, Huisinga C, Hussein K, Kratz C, Ripperger T. KBG syndrome patient due to 16q24.3 microdeletion presenting with a paratesticular rhabdoid tumor: Coincidence or cancer predisposition? *Am J Med Genet A.* 2018 Jun;176(6):1449-1454.
9. Bianchi PM, Bianchi A, Digilio MC, Tucci FM, Sitzia E, De Vincentiis GC.

- Audiological findings in a de novo mutation of ANKRD11 gene in KBG syndrome: Report of a case and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Dec;103:109-112.
10. Brancati F, D'Avanzo MG, Digilio MC, Sarkozy A, Biondi M, De Brasi D, Mingarelli R, Dallapiccola B. KBG syndrome in a cohort of Italian patients. *Am J Med Genet A.* 2004 Dec 1;131(2):144-9.
 11. Brancati F, Sarkozy A, Dallapiccola B. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Dec 12;1:50.
 12. Crippa M, Bestetti I, Maitz S, Weiss K, Spano A, Masciadri M, Smithson S, Larizza L, Low K, Cohen L, Finelli P. SETD5 Gene Haploinsufficiency in Three Patients With Suspected KBG Syndrome. *Front Neurol.* 2020 Jul 24;11:631.
 13. Crippa M, Rusconi D, Castronovo C, Bestetti I, Russo S, Cereda A, Selicorni A, Larizza L, Finelli P. Familial intragenic duplication of ANKRD11 underlying three patients of KBG syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015 Mar 26;8:20.
 14. Cucco F, Sarogni P, Rossato S, Alpa M, Patimo A, Latorre A, Magnani C, Puisac B, Ramos FJ, Pié J, Musio A. Pathogenic variants in EP300 and ANKRD11 in patients with phenotypes overlapping Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020 Jul;182(7):1690-1696.
 15. Davanzo AM, Rosalia G, Biondi M, De Brasi D, Colucci AR, Panetta A, Zaccagnino P, Andreoli G, Roggini M. Eight isolated cases of KBG syndrome: a new hypothesis of study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005 Jan-Feb;9(1):49-52.
 16. David D, Freixo JP, Fino J, Carvalho I, Marques M, Cardoso M, Piña-Aguilar RE, Morton CC. Comprehensive clinically oriented workflow for nucleotide level resolution and interpretation in prenatal diagnosis of de novo apparently balanced chromosomal translocations in their genomic landscape. *Hum Genet.* 2020 Apr;139(4):531-543.
 17. De Bernardi ML, Ivanovski I, Caraffi SG, Maini I, Street ME, Bayat A, Zollino M, Lepri FR, Gnazzo M, Errichiello E, Superti-Furga A, Garavelli L. Prominent and elongated coccyx, a new manifestation of KBG syndrome associated with novel mutation in ANKRD11. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1991-1995.
 18. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017 Feb 23;542(7642):433-438.
 19. Devriendt K, Holvoet M, Fryns JP. Further delineation of the KBG syndrome. *Genet Couns.* 1998;9(3):191-4. PMID: 9777340.
 20. Dowling PA, Fleming P, Gorlin RJ, King M, Nevin NC, McEntagart M. The KBG syndrome, characteristic dental findings: a case report. *Int J Paediatr Dent.* 2001 Mar;11(2):131-4.
 21. Fryns JP, Haspeslagh M. Mental retardation, short stature, minor skeletal anomalies, craniofacial dysmorphism and macrodontia in two sisters and their mother. Another variant example of the KBG syndrome? *Clin Genet.* 1984 Jul;26(1):69-72.
 22. Gallagher D, Voronova A, Zander MA, Cancino GI, Bramall A, Krause MP, Abad C, Tekin M, Neilsen PM, Callen DF, Scherer SW, Keller GM, Kaplan DR, Walz K, Miller FD. Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development. *Dev Cell.* 2015 Jan 12;32(1):31-42.
 23. Ge XY, Ge L, Hu WW, Li XL, Hu YY. Growth hormone therapy for children with KBG syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2020 Mar 26;8(6):1172-1179.
 24. Gnazzo M, Lepri FR, Dentici ML, Capolino R, Pisaneschi E, Agolini E, Rinelli M, Alesi V, Versacci P,

- Genovese S, Cesario C, Sinibaldi L, Baban A, Bartuli A, Marino B, Cappa M, Dallapiccola B, Novelli A, Digilio MC. KBG syndrome: Common and uncommon clinical features based on 31 new patients. *Am J Med Genet A*. 2020 May;182(5):1073-1083.
25. Goldenberg A, Riccardi F, Tessier A, Pfundt R, Busa T, Cacciagli P, Capri Y, Coutton C, Delahaye-Duriez A, Frebourg T, Gatinois V, Guerrot AM, Genevieve D, Lecoquierre F, Jacqueline A, Khau Van Kien P, Leheup B, Marlin S, Verloes A, Michaud V, Nadeau G, Mignot C, Parent P, Rossi M, Toutain A, Schaefer E, Thauvin-Robinet C, Van Maldergem L, Thevenon J, Satre V, Perrin L, Vincent-Delorme C, Sorlin A, Missirian C, Villard L, Mancini J, Saugier-veber P, Philip N. Clinical and molecular findings in 39 patients with KBG syndrome caused by deletion or mutation of ANKRD11. *Am J Med Genet A*. 2016 Nov;170(11):2847-2859.
26. Hafiz A, Mufeed A, Ismael M, Alam M. An unusual case of KBG syndrome with unique oral findings. *BMJ Case Rep*. 2015 Jul 17;2015
27. Hah M, Lotspeich LJ, Phillips JM, Torres AD, Cleveland SC, Hallmayer JF. Twins with KBG syndrome and autism. *J Autism Dev Disord*. 2009 Dec;39(12):1744-6.
28. Handrigan GR, Chitayat D, Lionel AC, Pinsk M, Vaags AK, Marshall CR, Dyack S, Escobar LF, Fernandez BA, Stegman JC, Rosenfeld JA, Shaffer LG, Goodenberger M, Hodge JC, Cain JE, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, Yiu V, Scherer SW, Rosenblum ND. Deletions in 16q24.2 are associated with autism spectrum disorder, intellectual disability and congenital renal malformation. *J Med Genet*. 2013 Mar;50(3):163-73. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101288. Epub 2013 Jan 18. Erratum in: *J Med Genet*. 2013 Apr;50(4):270.
29. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM. The KBG syndrome—a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(5):7-18.
30. Hodgetts Morton V, Quinlan-Jones E, Butts N, Williams D, Hamilton S, Marton T, Morris K. The first antenatal diagnosis of KBG syndrome: a microdeletion at chromosome 16q24.2q24.3 containing multiple genes including ANKRD11 associated with the disorder. *Clin Case Rep*. 2017 Dec 11;6(1):189-191.
31. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, Dauber A, Funari MFA, Lerario AM, Nishi MY, Albuquerque EV, Vasques GA, Collett-Solberg PF, Miura Sugayama SM, Bertola DR, Kim CA, Arnhold IJP, Malaquias AC, Jorge AAL. Genetic Disorders in Prenatal Onset Syndromic Short Stature Identified by Exome Sequencing. *J Pediatr*. 2019 Dec;215:192-198.
32. Isrie M, Hendriks Y, Gielissen N, Siermans EA, Willemsen MH, Peeters H, Vermeesch JR, Kleefstra T, Van Esch H. Haploinsufficiency of ANKRD11 causes mild cognitive impairment, short stature and minor dysmorphisms. *Eur J Hum Genet*. 2012 Feb;20(2):131-3.
33. Ka M, Kim WY. ANKRD11 associated with intellectual disability and autism regulates dendrite differentiation via the BDNF/TrkB signaling pathway. *Neurobiol Dis*. 2018 Mar;111:138-152.
34. Kaname T, Yanagi K. A commentary on ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet*. 2017 Aug;62(8):739-740.
35. Kang Y, He D, Li Y, Zhang Y, Shao Q, Zhang M, Ban B. A heterozygous point mutation of the ANKRD11 (c.2579C>T) in a Chinese patient with idiopathic short stature. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Dec;7(12):e988
36. Khalifa M, Stein J, Grau L, Nelson V, Meck J, Aradhya S, DUBY J. Partial

- deletion of ANKRD11 results in the KBG phenotype distinct from the 16q24.3 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Apr;161A(4):835-40.
37. Kim HJ, Cho E, Park JB, Im WY, Kim HJ. A Korean family with KBG syndrome identified by ANKRD11 mutation, and phenotypic comparison of ANKRD11 mutation and 16q24.3 microdeletion. *Eur J Med Genet*. 2015 Feb;58(2):86-94
 38. Kleyner R, Malcolmson J, Tegay D, Ward K, Maughan A, Maughan G, Nelson L, Wang K, Robison R, Lyon GJ. KBG syndrome involving a single-nucleotide duplication in ANKRD11. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2016 Nov;2(6):a001131.
 39. Kumar H, Prabhu N, Cameron A. KBG syndrome: review of the literature and findings of 5 affected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Sep;108(3):e72-9.
 40. Libianto R, Wu KH, Devery S, Eisman JA, Center JR. KBG syndrome presenting with brachydactyly type E. *Bone*. 2019 Jun;123:18-22.
 41. Lim JH, Seo EJ, Kim YM, Cho HJ, Lee JO, Cheon CK, Yoo HW. A de novo microdeletion of ANKRD11 gene in a Korean patient with KBG syndrome. *Ann Lab Med*. 2014 Sep;34(5):390-4.
 42. Lim SP, Wong NC, Suetani RJ, Ho K, Ng JL, Neilsen PM, Gill PG, Kumar R, Callen DF. Specific-site methylation of tumour suppressor ANKRD11 in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(17):3300-9.
 43. Lo-Castro A, Brancati F, Digilio MC, Garaci FG, Bollero P, Alfieri P, Curatolo P. Neurobehavioral phenotype observed in KBG syndrome caused by ANKRD11 mutations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Jan;162B(1):17-23.
 44. Low K, Ashraf T, Canham N, Clayton-Smith J, Deshpande C, Donaldson A, Fisher R, Flinter F, Foulds N, Fryer A, Gibson K, Hayes I, Hills A, Holder S, Irving M, Joss S, Kivuva E, Lachlan K, Magee A, McConnell V, McEntagart M, Metcalfe K, Montgomery T, Newbury-Ecob R, Stewart F, Turnpenny P, Vogt J, Fitzpatrick D, Williams M; DDD Study, Smithson S. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Nov;170(11):2835-2846.
 45. Low KJ, Hills A, Williams M, Duff-Farrier C, McKee S, Smithson SF. A splice-site variant in ANKRD11 associated with classical KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Oct;173(10):2844-2846.
 46. Maegawa GH, Leite JC, Félix TM, da Silveira HL, da Silveira HE. Clinical variability in KBG syndrome: report of three unrelated families. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 1;131(2):150-4.
 47. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, Moessner R, Pinto D, Ren Y, Thiruvahindrapduram B, Fiebig A, Schreiber S, Friedman J, Ketelaars CE, Vos YJ, Ficicioglu C, Kirkpatrick S, Nicolson R, Sloman L, Summers A, Gibbons CA, Teebi A, Chitayat D, Weksberg R, Thompson A, Vardy C, Crosbie V, Luscombe S, Baatjes R, Zwaigenbaum L, Roberts W, Fernandez B, Szatmari P, Scherer SW. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. 2008 Feb;82(2):477-88.
 48. Mathieu M, Helou M, Morin G, Dolhem P, Devauchelle B, Piussan C. The KBG syndrome: an additional sporadic case. *Genet Couns*. 2000;11(1):33-5
 49. Meyer R, Soellner L, Begemann M, Dicks S, Fekete G, Rahner N, Zerres K, Elbracht M, Eggermann T. Targeted Next Generation Sequencing Approach in Patients Referred for Silver-Russell Syndrome Testing Increases the Mutation Detection Rate and Provides Decisive

- Information for Clinical Management. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:206-212.e1.
50. Miao P, Feng J, Guo Y, Wang J, Xu X, Wang Y, Li Y, Gao L, Zheng C, Cheng H. Genotype and phenotype analysis using an epilepsy-associated gene panel in Chinese pediatric epilepsy patients. *Clin Genet.* 2018 Dec;94(6):512-520.
 51. Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Sakamoto M, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 May;161A(5):1073-7.
 52. Miyatake S, Okamoto N, Stark Z, Nabetani M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Mizuguchi T, Ohtake A, Saitsu H, Matsumoto N. ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Aug;62(8):741-746.
 53. Morel Swols D, Foster J 2nd, Tekin M. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Dec 19;12(1):183.
 54. Morel Swols D, Tekin M. KBG Syndrome. 2018 Mar 22. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
 55. Morghen I, Ferri E. The KBG syndrome: Case report. *Cases J.* 2008 Sep 26;1(1):186.
 56. Murray N, Burgess B, Hay R, Colley A, Rajagopalan S, McGaughran J, Patel C, Enriquez A, Goodwin L, Stark Z, Tan T, Wilson M, Roscioli T, Tekin M, Goel H. KBG syndrome: An Australian experience. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1866-1877.
 57. Neilsen PM, Cheney KM, Li CW, Chen JD, Cawrse JE, Schulz RB, Powell JA, Kumar R, Callen DF. Identification of ANKRD11 as a p53 coactivator. *J Cell Sci.* 2008 Nov 1;121(Pt 21):3541-52.
 58. Nicolini F, Beghi C, Gherli T. Aortic valve regurgitation in a patient affected by KBG syndrome. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jan;18(1):122-4.
 59. Noll JE, Jeffery J, Al-Ejeh F, Kumar R, Khanna KK, Callen DF, Neilsen PM. Mutant p53 drives multinucleation and invasion through a process that is suppressed by ANKRD11. *Oncogene.* 2012 Jun 7;31(23):2836-48.
 60. Novara F, Rinaldi B, Sisodiya SM, Coppola A, Giglio S, Stanzial F, Benedicenti F, Donaldson A, Andrieux J, Stapleton R, Weber A, Reho P, van Ravenswaaij-Arts C, Kerstjens-Frederikse WS, Vermeesch JR, Devriendt K, Bacino CA, Delahaye A, Maas SM, Iolascon A, Zuffardi O. Haploinsufficiency for ANKRD11-flanking genes makes the difference between KBG and 16q24.3 microdeletion syndromes: 12 new cases. *Eur J Hum Genet.* 2017 Jun;25(6):694-701.
 61. Ockeloen CW, Simpson J, Urquhart J, Davies J, Bowden M, Patrick K, Dore J, Clayton-Smith J. Velopharyngeal insufficiency: high detection rate of genetic abnormalities if associated with additional features. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):52-7.
 62. Ockeloen CW, Willemsen MH, de Munnik S, van Bon BW, de Leeuw N, Verrips A, Kant SG, Jones EA, Brunner HG, van Loon RL, Smeets EE, van Haelst MM, van Haften G, Nordgren A, Malmgren H, Grigelioniene G, Vermeer S, Louro P, Ramos L, Maal TJ, van Heumen CC, Yntema HG, Carels CE, Kleefstra T. Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations. *Eur J Hum Genet.* 2015 Sep;23(9):1176-85. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2015 Sep;23(9):1270.
 63. Oegema R, Schot R, de Wit MC, Lequin MH, Oostenbrink R, de Coo IF, Mancini GM. KBG syndrome associated with periventricular nodular heterotopia. *Clin Dysmorphol.* 2010 Jul;19(3):164-5.

64. Parenti I, Gervasini C, Pozojevic J, Graul-Neumann L, Azzollini J, Braunholz D, Watrin E, Wendt KS, Cereda A, Cittaro D, Gillesen-Kaesbach G, Lazarevic D, Mariani M, Russo S, Werner R, Krawitz P, Larizza L, Selicorni A, Kaiser FJ. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. *Clin Genet.* 2016 Jan;89(1):74-81.
65. Parloir C, Fryns JP, Deroover J, Lebas E, Goffaux P, van den Berghe H. Short stature, craniofacial dysmorphism and dento-skeletal abnormalities in a large kindred. A variant of K.B.G. syndrome or a new mental retardation syndrome. *Clin Genet.* 1977 Nov;12(5):263-6.
66. Reynaert N, Ockeloen CW, Sävendahl L, Beckers D, Devriendt K, Kleefstra T, Carels CE, Grigelioniene G, Nordgren A, Francois I, de Zegher F, Casteels K. Short Stature in KBG Syndrome: First Responses to Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(5):361-4.
67. Rivera-Vega MR, Leyva Juárez N, Cuevas-Covarrubias S A, Kofman-Alfar S H. Congenital heart defect and conductive hypoacusia in a patient with the KBG syndrome. *Clin Genet.* 1996 Oct;50(4):278-9.
68. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene.* 2014 Feb;535(1):70-8.
69. Sacharow S, Li D, Fan YS, Tekin M. Familial 16q24.3 microdeletion involving ANKRD11 causes a KBG-like syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Mar;158A(3):547-52.
70. Samanta D, Willis E. Electroencephalographic findings in KBG syndrome: a child with novel mutation in ANKRD11 gene. *Acta Neurol Belg.* 2015 Dec;115(4):779-82.
71. Sayed ISM, Abdel-Hamid MS, Abdel-Salam GMH. KBG syndrome in two patients from Egypt. *Am J Med Genet A.* 2020 Jun;182(6):1309-1312.
72. Scarano E, Tassone M, Graziano C, Gibertoni D, Tamburrino F, Perri A, Gnazzo M, Severi G, Lepri F, Mazzanti L. Novel Mutations and Unreported Clinical Features in KBG Syndrome. *Mol Syndromol.* 2019 May;10(3):130-138.
73. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, Powell E, Duman D, Abrams A, Bademci G, Agolini E, Guo S, Konuk B, Kavaz A, Blanton S, Digilio MC, Dallapiccola B, Young J, Zuchner S, Tekin M. Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. *Am J Hum Genet.* 2011 Aug 12;89(2):289-94.
74. Skjei KL, Martin MM, Slavotinek AM. KBG syndrome: report of twins, neurological characteristics, and delineation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2007 Feb 1;143A(3):292-300.
75. Smithson SF, Thompson EM, McKinnon AG, Smith IS, Winter RM. The KBG syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2000 Apr;9(2):87-91.
76. Soekarman D, Volcke P, Fryns JP. The KBG syndrome: follow-up data on three affected brothers. *Clin Genet.* 1994 Oct;46(4):283-6.
77. Spengler S, Oehl-Jaschkowitz B, Begemann M, Hennes P, Zerres K, Eggermann T. Haploinsufficiency of ANKRD11 (16q24.3) Is Not Obligatorily Associated with Cognitive Impairment but Shows a Clinical Overlap with Silver-Russell Syndrome. *Mol Syndromol.* 2013 Jun;4(5):246-9.
78. Srivastava P, Gambhir PS, Phadke SR. KBG syndrome: 16q24.3 microdeletion in an Indian patient. *Clin Dysmorphol.* 2017 Jul;26(3):161-166.

79. Tekin M, Kavaz A, Berberoğlu M, Fitoz S, Ekim M, Ocal G, Akar N. The KBG syndrome: confirmation of autosomal dominant inheritance and further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2004 Oct 15;130A(3):284-7.
80. Tunovic S, Barkovich J, Sherr EH, Slavotinek AM. De novo ANKRD11 and KDM1A gene mutations in a male with features of KBG syndrome and Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Jul;164A(7):1744-9.
81. van Dongen LCM, Wingbermühle E, Oomens W, Bos-Roubos AG, Ockeloen CW, Kleefstra T, Egger JIM. Intellectual Profiles in KBG-Syndrome: A Wechsler Based Case-Control Study. *Front Behav Neurosci*. 2017 Dec 19;11:248.
82. van Dongen LCM, Wingbermühle E, van der Veld WM, Vermeulen K, Bos-Roubos AG, Ockeloen CW, Kleefstra T, Egger JIM. Exploring the behavioral and cognitive phenotype of KBG syndrome. *Genes Brain Behav*. 2019 Apr;18(4):e12553.
83. Vasmatazis G, Johnson SH, Knudson RA, Ketterling RP, Braggio E, Fonseca R, Viswanatha DS, Law ME, Kip NS, Ozsan N, Grebe SK, Frederick LA, Eckloff BW, Thompson EA, Kadin ME, Milosevic D, Porcher JC, Asmann YW, Smith DI, Kovtun IV, Ansell SM, Dogan A, Feldman AL. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2012 Sep 13;120(11):2280-9.
84. Walz K, Cohen D, Neilsen PM, Foster J 2nd, Brancati F, Demir K, Fisher R, Moffat M, Verbeek NE, Bjørge K, Lo Castro A, Curatolo P, Novelli G, Abad C, Lei C, Zhang L, Diaz-Horta O, Young JI, Callen DF, Tekin M. Characterization of ANKRD11 mutations in humans and mice related to KBG syndrome. *Hum Genet*. 2015 Feb;134(2):181-90.
85. Willemsen MH, Fernandez BA, Bacino CA, Gerkes E, de Brouwer AP, Pfundt R, Sikkema-Raddatz B, Scherer SW, Marshall CR, Potocki L, van Bokhoven H, Kleefstra T. Identification of ANKRD11 and ZNF778 as candidate genes for autism and variable cognitive impairment in the novel 16q24.3 microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010 Apr;18(4):429-35.
86. Wong JK, Campbell D, Ngo ND, Yeung F, Cheng G, Tang CS, Chung PH, Tran NS, So MT, Cherny SS, Sham PC, Tam PK, Garcia-Barcelo MM. Genetic study of congenital bile-duct dilatation identifies de novo and inherited variants in functionally related genes. *BMC Med Genomics*. 2016 Dec 12;9(1):75.
87. Youngs EL, Hellings JA, Butler MG. ANKRD11 gene deletion in a 17-year-old male. *Clin Dysmorphol*. 2011 Jul;20(3):170-1.
88. Zollino M, Battaglia A, D'Avanzo MG, Della Bruna MM, Marini R, Scarano G, Cappa M, Neri G. Six additional cases of the KBG syndrome: clinical reports and outline of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet*. 1994 Sep 1;52(3):302-7.