

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Kleefstra

Hôpital Robert DEBRE

*Centre de référence pour les anomalies du développement et les
syndromes malformatifs*

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire du PNDS

Septembre 2021

Coordonnateurs : Dr PERRIN SABOURIN Laurence
Pr VERLOES Alain

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS pour le syndrome de Kleefstra.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence

Sommaire

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 Sites internet	5
1.3 Autres sources	5
1.4 Stratégie de recherche	5
1.5 Critères de sélection des articles	6
Annexe 1. Liste des participants	16
Références bibliographiques	19

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de Kleefstra 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 Centre de référence maladies rares Anomalies du développement et syndromes malformatifs et par le Centre de référence Déficience Intellectuelle. 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 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

La recherche documentaire via PubMed, a été réalisée en en utilisant successivement les **mots clefs** suivants :

- Kleefstra syndrome
- Kleefstra syndrome review
- Kleefstra syndrome 2021
- Kleefstra syndrome 2020
- Kleefstra syndrome cardiac
- 9q34 deletion

Période de recherche : début à mars 2021

1.2 Sites internet

La recherche documentaire via Google, a été réalisée en en utilisant successivement les **mots clefs** suivants :

- Kleefstra syndrome and associations
- Syndrome Kleefstra de et associations de malades
- Kleefstra syndrome

1.3 Autres sources

- Genereviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>)
- OMIM (<https://www.omim.org/entry/235730>)
- Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2152)

1.4 Stratégie de recherche

Tableau : Stratégie de recherche documentaire

Thème / mot(s) clé(s)	Période	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles retenus
Articles généraux	Début à mars 2021	10	10	10
Neurologie	Début à mars 2021	6	6	6
ORL	Début à mars 2021	3	3	3
Cardiologie	Début à mars 2021	5	5	5

Endocrinologie/nutrition	Début à mars 2021	2	2	2
Orthopédie	Début à mars 2021	1	1	1
Conseil génétique et génétique	Début à mars 2021	14	14	12
Diagnostic différentiel	Début à mars 2021	1	1	1
Deficit cognitif / Troubles du comportement / Troubles du sommeil	Début à mars 2021	11	9	9
TOTAL		49	49	49

1.5 Critères de sélection des articles

- Date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

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)
Kleefstra Tjitske. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2015/2019. Gene review Pays-Bas	Review	Revue de littérature	Oui	Oui (Unique et Chromosome Disorder Outreach)		

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
ARTICLES GENERAUX					
Ciaccio C et al. Review. Cytogenet Genome Res. 2018;156(3):127-133. Italie	Description de signes atypiques	Revue de la littérature	2 patients avec syndrome de Kleefstra		Description d'un patient avec une macrocéphalie et d'un patient avec une polydactylie post-axiale.
Iwakoshi M et al. Am J Med Genet A. 2004 Apr 30;126A(3):278-83. Review. Japon	Rapport de cas	Revue de la littérature	3 patients avec syndrome de Kleefstra		Redéfinition du phénotype
Kleefstra T et al. J Med Genet. 2005 Apr;42(4):299-306. Pays Bas	Etude d'un patient avec phénotype de syndrome de Kleefstra et une translocation équilibrée	Oui	1 patient avec syndrome de Kleefstra		Caractérisation du gène EHMT1
Neas KR et al. Am J Med Genet A. 2005 Feb 1;132A(4):425-30. Review. Australie	Description phénotypique		3 patients avec deletion 9q34	Revue de la littérature	Description de trois cas compare avec 9 cas de la literature.
Tug E et al. Genet Couns. 2012;23(4):465-71. Turquie	Description phénotypique		1 patiente de 1 an		Description de signes cliniques supplémentaires : microtie, cils longs et recourbés et pads.
Stewart DR et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007 Nov 15;145C(4):383-92. Review. Pays Bas	Description phénotypique et génétique		Patients avec KS	Revue de la littérature	Article de synthèse
NEUROLOGIE					
Hadzsiev K et al. Mol Cytogenet. 2016 Feb 25;9:22. Hongrie	Description d'un signe rare		2 patients hongrois		Métabolisme des drogues anormal

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Segar DJ et al. Neurosurg Focus. 2015 Jun;38(6):E12. USA	Efficacité de la stimulation cérébrale profonde dans le phénomène de régression avec troubles psychiatriques du syndrome		1 patient de 24 ans	Amélioration clinique du patient	Amélioration des attitudes compulsives, de l'interaction sociale et du langage. Plus d'études sont nécessaires pour juger de l'efficacité réelle de cette technique.
He X et al. Neurol Genet. 2016 Mar 22;2(2):e58. Canada	Description de la neuroimagerie		1 patients de 20 mois		EHMT1 peut avoir un rôle dans la myélinisation. Intérêt de suivre les imageries cérébrales.
Varga E et al. Stem Cell Res. 2016 Nov;17(3):531-533. Hongrie	Création iPSC	Prélèvement sanguin	1 patient avec KS		Possible utilisation d'iPSC
ORL					
Okayasu T et al. Laryngoscope. 2020 Aug;130(8):2028-2033. USA	Description oreille interne	Autopsie	1 patient de 18 ans	Délétion non bornée	Dilatation de l'aqueduc du vestibule, anomalie de l'organe de Corti et dysmorphie du modiolus et du labyrinthe.
Yamaguchi Y et al. A Case Report. A A Pract. 2020 May;14(7) USA	Description d'une procédure anesthésique		1 patient de 3 mois	Case report	La dysmorphie faciale des patients avec KS peut impacter la ventilation. Précautions concernant les troubles du rythme.
CARDIOLOGIE / PNEUMOLOGIE					
Campbell CL et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014 Dec;100(12):985-90. USA	Description d'un cas neonatal severe avec cardiopathie		1 patient	Case report	Description d'un cas d'hypoplasie du cœur gauche

PNDS Syndrome de Kleefstra - Argumentaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kohli U. <i>Cardiol Young</i> . 2018 Dec 26:1-3. USA	Description phénotypique		1 patient âgé de 4 mois	Case report	Description d'un complexe de Shone
Schimmenti LA et al. <i>Am J Med Genet</i> . 1994 Jun 1;51(2):140-2. USA	Description d'un cas avec une deletion terminale 9q34 survenue de novo		1 patient	Case report	Tachycardia supra ventriculaire
Vargiami E et al. <i>Case Rep Genet</i> . 2016;2016:3056053. Grèce	Description d'un cas avec une deletion terminale 9q34 survenue de novo		1 patient	Case report	Description d'une cardiopathie complexe comprenant des microfistules multiples des artères coronaires
ENDOCRINOLOGIE					
Cormier-Daire V, et al. <i>J Med Genet</i> . 2003 Apr;40(4):300-3 France	Description phénotypique		2 patients avec délétion 9q34		Considérer la délétion 9q34 comme une potentielle cause d'obésité
Torga AP et al. <i>Case Rep Endocrinol</i> . 2018 Oct 2;2018:4283267. USA	Description phénotypique		1 adolescent avec une mutation dans EHMT1		Micropénis avec probable hypogonadisme hypergonadotrope partiel
ORTHOPEDIE					
Perna A et al. <i>J Clin Orthop Trauma</i> . 2020 Sep-Oct;11(5):956-960.	Correction chirurgicale de scoliose		1 patient	Case report	Traitement chirurgical par fusion postérieure thoracolombaire
GENETIQUE					
Huang, Lv-Yin et al. <i>The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology</i> 37 (3): 327-29. Chine	Diagnostic prénatal		1 foetus	Case report Translocation réciproque 9/13	Un cas de syndrome de Kleefstra dépisté sur une augmentation de la clarté nucale en antenatal.
Schwaibold EM et al. <i>Mol Cytogenet</i> . 2014 Oct 23;7(1):74.	Diagnostic Génétique		1 patiente de 3 ans	Case report	Description d'un cas de duplication intragénique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Allemagne					
Willemssen MH et al. Clin Genet. 2011 Jul;80(1):31-8. Grande Bretagne	Conseil génétique		2 familles		Description de 2 cas de mosaïque
Blackburn PR et al. Mol Genet Genomic Med. 2017 Jan 26;5(2):141-146. USA	Description phénotypique		1 patient de 18 ans	Case report	Description d'un nouveau variant frameshift
Atik T et al. Genet Couns. 2015;26(4):431-5. Turquie	Description de jumeaux		Jumeaux de 16 mois	Case report	Le KS est un diagnostic différentiel de la trisomie 21
Chen CP, Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Aug;54(4):450-1. Taiwan	Diagnostic prénatal		1 patient	Case report	1 cas de KS avec une élévation des marqueurs sériques en cours de grossesse
Rump A et al. Eur J Hum Genet. 2013 Aug;21(8):887-90. Allemagne	Conseil génétique		1 patient	Case report	Description d'un cas de mosaïque maternel
Guterman S et al. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Mar;44(3):570-575. France	Diagnostic prénatal	Revue de la littérature	1 fœtus avec une délétion 9q34 "pure"	Case report	Description d'un cas fœtal avec clarté nucale augmentée, une cardiopathie, un corps calleux court
TROUBLES COGNITIFS ET DU COMPORTEMENT / TROUBLES DU SOMMEIL					
Bock I et al. Gene. 2016 Dec 31;595(2):131-141. Hongrie	Description phénotypique		1 patient	Case report	Description d'un patient avec KS et un trouble du spectre de l'autisme
Mitra AK et al. Mol Genet Genomic Med. 2016 Dec 26;5(2):130-140. USA	Pharmacogénomique	Séquençage haut débit	1 patient	Case report	Individualisation de variants utiles au traitement de la régression des patients avec KS.
Verhoeven et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010 Mar 5;153B(2):536-541. Pays Bas	Description du profil cognitif		2 patients adultes	Case report	Description de troubles du sommeil et d'une apathie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Samango-Sprouse C et al. Am J Med Genet A. 2016 May;170A(5):1312-6. USA	Description du profil cognitif		1 patient	Case report	Description d'un patient avec une efficience préservée et une dyspraxie

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

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kleefstra T et al. J Med Genet. 2009 Sep;46(9):598-606. Pays-Bas	Description phénotypique de patients avec des délétions et des mutations	Etude descriptive	16 patients avec délétion 6 patients avec une mutation	clinique		-détermination de la taille de la délétion -comparaison des patients avec mutation et ceux avec une délétion
Kleefstra T et al. Am J Hum Genet. 2006 Aug;79(2):370-7. Pays bas	Description phénotypique + caractérisation génétique	Etude prospective	23 patients			Définition de EHMT1 comme gène majeur de la délétion 9q34
Willemsen et al. Molecular Syndromology 2 (3-5): 202-12 Pas Bas	Corrélation génotype/phénotype		29 patients	Revue de la littérature		Nécessité d'un suivi cardiaque lié à des troubles du rythme.
NEUROLOGIE						
Benevento M et al. Sci Rep. 2017 Jan 10;7:40284 Pays-Bas	Etude de souris EHMT1+/-	Etude fonctionnelle	Souris EHMT1 +/-	Modèle animal		Les souris EHMT1+/- n'ont pas de troubles cognitifs généralisés. Augmentation de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Martens MB et al. Sci Rep. 2016 Oct 21;6:35756. Pays-Bas	Etude du développement cortical	Etude fonctionnelle	Neurones	Modèle cellulaire: mesures intra et extra cellulaires		Modification des patterns neuronaux. Emergence des réseaux neuronaux spontanés retardés.
CARDIOLOGIE / PNEUMOLOGIE						
Okur V et al. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1773-1777. USA	Description phénotypique		3 patients et 5 patients de la littérature			Description d'hypertension artérielle pulmonaire chez des patients KS avec une cardiopathie préexistante
GENETIQUE						
Nillesen WM et al. Hum Mutat. 2011 Jul;32(7):853-9. Pays-Bas	Description de patients avec une délétion plus proximale que le transcrit connu		4 patients et une cohorte de 75 patients négatifs pour la recherche de mutation dans le gène EHMT1			Description d'un transcrit plus long que celui initialement connu.
Yatsenko SA et al. Hum Mol Genet. 2009 Jun 1;18(11):1924-36 USA	Bornage des délétions	Etude prospective	28 patients avec une délétion	CGH array avec une puce enrichie sur la région 9q34		25% de délétion intertitielles survenues de novo, 25% de remaniements complexes et 50% de délétions terminales.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Balemans MC AP et al. Dev Biol. 2014 Feb 15;386(2):395-407. Pays Bas	Description phénotypique du modèle animal	Etude fonctionnelle	Souris EHMT1+/-			Les souris EHMT1+/- ont une dysmorphie similaire aux patients avec KS. Elles présentent une hypotonie. Uprégulation des transcrits du gène RUNX2.
de Boer et al. Mol Autism. 2018 Jan 25;9:5. Pays Bas	Description phénotypique d'adultes avec mutation EHMT1 en mosaïque	Etude prospective	3 adultes porteurs de mosaïques	Echelles standardisées		Mise en évidence d'une susceptibilité à développer des troubles autistiques ou de l'humeur
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL						
Kleefstra Tjitske et al. <i>American Journal of Human Genetics</i> 91 (1): 73-82. Pays Bas	Diagnostic différentiel	Etude prospective	9 patients négatifs pour le KS	Séquençage haut débit : séquençage ciblé sur des gènes candidats/Séquençage d'exome		Mise en évidence de mutation dans les gènes MLL3, SMARCB1, MBD5, NR113
TROUBLES COGNITIFS ET DU COMPORTEMENT						
Vermeulen K et al. Am J Med Genet A.2017 Jul;173(7):1821-1830. Pays Bas	Description de profil cognitif	Etude prospective	58 individus dont 24 avec KS, 13 avec syndrome de Koolen de vries, 6 patients avec	Epreuves standardisées		Chacun des sous – groupes a un profil neuropsychologique qui lui est propre. Les patients avec KS satisfont tous les critères pour un trouble du spectre de l'autisme et ont un

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			mutation GATAD2B et 15 patients avec DI mais sans diagnostic.			niveau bas de fonctionnement adaptatif.
Schmidt S et al. Eur J Med Genet. 2016 Apr;59(4):240-8. Norvège	Etude du profil neuropsychologique des patients avec KS	Etude prospective	8 patients	Observation / Echelles standardisées		Tous les patients ont une DI et une hypotonie et remplissent les critères pour un trouble de l'autisme. Les scores à la VABSII sont inférieurs à la normale.
Vermeulen K et al. Clin Neuropharmacol. 2017 Jul/Aug;40(4):185-188. Pays bas	Traitement	Etude descriptive	3 patients		Faible effectif	Les troubles du sommeil précèdent la régression et doivent entrainer un traitement rapide par antipsychotiques.
Verhoeven WM, et al. Am J Med Genet A. 2011 Oct;155A(10):2409-15 Pays Bas	Description de la régression retrouvée chez les patients avec KS	Etude descriptive	3 patients		Faible effectif	Les imageries cérébrales montrent des anomalies de signal sous corticales multifocales. La régression semble survenir après la puberté.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Haseley A et al. Disabil Health J. 2020 Nov 5:101018 USA	Retentissement familial	Etude prospective	98 parents	Questionnaire et échelle standardisée		Les parents ont besoin d'information sur le syndrome au diagnostic et des associations de parents.

Annexe 1. Liste des participants

A. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Alain VERLOES, Coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement, Région Île-de-France (Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 36 18).

B. Rédacteurs

- Dr Laurence PERRIN, pédiatre généticienne, Hôpital Robert Debré & CRMR « Anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Pr Alain VERLOES, généticien Hôpital Robert DEBRE, Paris

C. Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr MARTINERIE, endocrinologue pédiatre, Hôpital Robert Debré & CRMR «maladies endocriniennes rares de la croissance », Paris
- Dr BONNEFOY Ronan, cardiopédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr MARUANI Anna, pédopsychiatre, Service de psychiatrie, Centre d'excellence pour l'autisme et les trouble du neuro-développement, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr DUGELAY Emmanuelle, Gastropédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr BUI QUOC Emmanuel, ophtalmologie, APHP – Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr SOUCHET Philippe, orthopédiste pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr TEISSIER Natacha, ORL pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr BLOCH-ZUPAN Agnès, chirurgien-dentiste, CRMR Maladies rares orales et dentaires O-Rares, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- Dr DRUNAT Séverine, Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr PEUDENIER Sylviane, neuropédiatre, CRMR DI de Brest
- Dr ALEMBIK Yves, pédiatre
- Mme et M. MURCIER : Association francophone du syndrome de Kleefstra (AFSK)

- Mme DUCROS-GROSDÉMOUGE et Mme BOUNINNEAU : Association Kleefstra Syndrome France
- Mlle SERRANO, Conseillère en génétique, Hôpital Robert Debré, Paris

D. Groupe de relecture

- CRMR AD & SM d'Île-de-France
 - Pr Jeanne AMIEL, AP-HP HU NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP
 - Dr Cyril MIGNOT, AP-HP HU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE AP-HP
 - Pr Judith MELKI, AP-HP HU PARIS-SUD SITE KREMLIN-BICÊTRE AP-HP
 - Dr Nathaly QUINTERO, Hôpital National de St Maurice, Paris
 - Pr Frank FITOUSSI, AP-HP HU EST PARISIEN SITE TROUSSEAU AP-HP
 - Dr Sandra WHALEN, AP-HP HU EST PARISIEN SITE TROUSSEAU AP-HP
 - Dr Andrée DELAHAYE- DURIEZ, AP-HP HU PARIS SITE JEAN-VERDIER AP-HP
 - Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU DE POINTE- À-PITRE/ABYMES
- CRMR AD & SM de l'inter région Nord-Ouest
 - Pr Sylvie MANOUVRIER- HANU CHR LILLE
 - Dr Alice GOLDENBERG CHU ROUEN
 - Dr Gilles MORIN CHU AMIENS
 - Dr Marion GERARD CHU CÔTE DE NACRE - CAEN
- CRMR AD & SM de l'Est
 - Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, CHU DIJON
 - Pr Bruno LEHEUP, CHU DE NANCY
 - Pr M. DOCO-FENZY, CHU DE REIMS
 - Dr Élise SCHAEFER, HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
- CRMR AD & SM de l'Ouest
 - Pr Annick TOUTAIN, CHRU DE TOURS
 - Dr Bertrand ISIDOR, CHU DE NANTES
- CRMR AD & SM du Sud-Est
 - Pr Charles-Patrick EDERY, HOSPICES CIVILS DE LYON
 - Dr Christine FRANCANNET, CHU DE CLERMONT- FERRAND
- CRMR AD & SM du Sud-Ouest Occitanie Réunion

- Pr Didier LACOMBE, CHU HÔPITAUX DE BORDEAUX
- Pr David GENEVIEVE, CHU MONTPELLIER
- Pr Bérénice DORAY CHU RÉUNION

E. Déclarations d'intérêt

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

Références bibliographiques

ARTICLES GENERAUX :

- Ciaccio C, Scuvera G, Tucci A, Gentilin B, Baccarin M, Marchisio P, Avignone S, Milani D. New Insights into Kleefstra Syndrome: Report of Two Novel Cases with Previously Unreported Features and Literature Review. *Cytogenet Genome Res.* 2018;156(3):127-133.
- Iwakoshi M, Okamoto N, Harada N, Nakamura T, Yamamori S, Fujita H, Niikawa N, Matsumoto N. 9q34.3 deletion syndrome in three unrelated children. *Am J Med Genet A.* 2004 Apr 30;126A(3):278-83. Review.
- Kleefstra T, Smidt M, Banning MJ, Oudakker AR, Van Esch H, de Brouwer AP, Nillesen W, Sistermans EA, Hamel BC, de Bruijn D, Fryns JP, Yntema HG, Brunner HG, de Vries BB, van Bokhoven H. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (Euhmtase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *J Med Genet.* 2005 Apr;42(4):299-306.
- Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, Cormier-Daire V, Houge G, Foulds N, van Dooren M, Willemsen MH, Pfundt R, Turner A, Wilson M, McGaughran J, Rauch A, Zenker M, Adam MP, Innes M, Davies C, López AG, Casalone R, Weber A, Brueton LA, Navarro AD, Bralo MP, Venselaar H, Stegmann SP, Yntema HG, van Bokhoven H, Brunner HG. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet.* 2009 Sep;46(9):598-606.
- Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A, Geneviève D, Cormier-Daire V, van Esch H, Fryns JP, Hamel BC, Sistermans EA, de Vries BB, van Bokhoven H. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006 Aug;79(2):370-7. Central PMCID
- Kleefstra Tjitske, Willy M. Nillesen, et Helger G. Yntema. 1993. « Kleefstra Syndrome ». In *GeneReviews®*, édité par Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora JH Bean, Karen Stephens, et Anne Amemiya. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2015/2019.
- Neas KR, Smith JM, Chia N, Huseyin S, St Heaps L, Peters G, Sholler G, Tzioumi D, Sillence DO, owat D. Three patients with terminal deletions within the subtelomeric region of chromosome 9q. *Am J Med Genet A.* 2005 Feb 1;132A(4):425-30. Review.
- Tug E, Cavdarli B, Karaoguz MY, Percin FE. A patient with 9q subtelomeric deletion syndrome

- with additional findings. *Genet Couns.* 2012;23(4):465-71.
- Willemsen, M. H., A. T. Vulto-van Silfhout, W. M. Nillesen, W. M. Wissink-Lindhout, H. van Bokhoven, N. Philip, E. M. Berry-Kravis, et al. 2012. « Update on Kleefstra Syndrome ». *Molecular Syndromology* 2 (3-5): 202-12.
 - Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 Nov 15;145C(4):383-92. Review.
 - Segar DJ, Chodakiewitz YG, Torabi R, Cosgrove GR. Deep brain stimulation for the obsessive-compulsive and Tourette-like symptoms of Kleefstra syndrome. *Neurosurg Focus.* 2015 Jun;38(6):E12.
 - He X, Caluseriu O, Srivastava R, Denny AM, Bolduc FV. Reversible white matter lesions associated with mutant EHMT1 and Kleefstra syndrome. *Neurol Genet.* 2016 Mar 22;2(2):e58.
 - Varga E, Nemes C, Táncoš Z, Bock I, Berzsenyi S, Lévy G, Román V, Kobolák J, Dinnyés A. Establishment of EHMT1 mutant induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a 11-year-old Kleefstra syndrome (SK) patient with autism and normal intellectual performance. *Stem Cell Res.* 2016 Nov;17(3):531-533

ARTICLES SPECIFIQUES CLASSES

PAR SPECIALITE :

NEUROLOGIE

- Benevento M, Oomen CA, Horner AE, Amiri H, Jacobs T, Pauwels C, Frega M, Kleefstra T, Kopanitsa MV, Grant SG, Bussey TJ, SaSKida LM, Van der Zee CE, van Bokhoven H, Glennon JC, Kasri NN. Haploinsufficiency of EHMT1 improves pattern separation and increases hippocampal cell proliferation. *Sci Rep.* 2017 Jan 10;7:40284
- Hadzsiev K, Komlosi K, Czako M, Duga B, Szalai R, Szabo A, Postyeni E, Szabo T, Kosztolanyi G, Melegh B. Kleefstra syndrome in Hungarian patients: additional symptoms besides the classic phenotype. *Mol Cytogenet.* 2016 Feb 25;9:22.
- Martens MB, Frega M, Classen J, Epping L, Bijvank E, Benevento M, van Bokhoven H, Tiesinga P, Schubert D, Nadif Kasri N. Euchromatin histone methyltransferase 1 regulates cortical neuronal network development. *Sci Rep.* 2016 Oct 21;6:35756.

ORL

- Okayasu T, Quesnel AM, Reinshagen KL, Nadol JB Jr,. Otopathology in Kleefstra Syndrome: A Case Report. *Laryngoscope.* 2020 Aug;130(8):2028-2033.
- Yamaguchi Y, D'Mello A, Willer BL, Argote-Romero G, Tobias JD. Anesthetic Management of an Infant With Kleefstra Syndrome During Direct Laryngoscopy and Rigid Bronchoscopy: A Case Report. *A A Pract.* 2020 May;14(7)

ORTHOPEDIE

- Perna A, Bocchi MB, Proietti L. Posterior thoracolumbar fusion in a patient with Kleefstra Syndrome related scoliosis: The first case reported. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Sep-Oct;11(5):956-960.

CARDIOLOGIE / PNEUMOLOGIE

- Campbell CL, Collins RT 2nd, Zarate YA. Severe neonatal presentation of Kleefstra syndrome in a patient with hypoplastic left heart syndrome and 9q34.3 microdeletion. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Dec;100(12):985-90.
- Kohli U. Shone's complex in a patient with chromosome 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome). *Cardiol Young.* 2018 Dec 26:1-3.
- Okur V, Nees S, Chung WK, Krishnan U. Pulmonary hypertension in patients with 9q34.3 microdeletion-associated Kleefstra syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Aug;176(8):1773-1777.
- Schimmenti LA, Berry SA, Tuchman M, Hirsch B. Infant with multiple congenital anomalies and deletion (9)(q34.3). *Am J Med Genet.* 1994 Jun 1;51(2):140-2.
- Vargiami E, Ververi A, Al-Mutawa H, Gioula G, Gerou S, Rouvalis F, Kambouris M, Zafeiriou DI. Multiple Coronary Artery Microfistulas in a Girl with Kleefstra Syndrome. *Case Rep Genet.* 2016;2016:3056053.

ENDOCRINOLOGIE / NUTRITION

- Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, Raoul O, de Blois MC, Romana S, Vekemans M, Munnich A, Colleaux L. Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood? *J Med Genet.* 2003 Apr;40(4):300-3
- Torga AP, Hodax J, Mori M, Schwab J, Quintos JB.

Hypogonadotropic

Hypogonadism and Kleefstra Syndrome due to a Pathogenic Variant in the EHMT1 Gene: An Underrecognized Association. *Case Rep Endocrinol.* 2018 Oct 2;2018:4283267.

CONSEIL GENETIQUE ET GENETIQUE

- Atik T, Karaca E, Ozkinay E, Cogulu O. TWINS WITH KLEEFSTRA SYNDROME DUE TO CHROMOSOME 9q34.3 MICRODELETION. *Genet Couns.* 2015;26(4):431-5.
- Balemans MC, Ansar M, Oudakker AR, van Caam AP, Bakker B, Vitters EL, van der Kraan PM, de Bruijn DR, Janssen SM, Kuipers AJ, Huibers MM, Maliepaard EM, Walboomers XF, Benevento M, Nadif Kasri N, Kleefstra T, Zhou H, Van der Zee CE, van Bokhoven H. Reduced Euchromatin histone methyltransferase 1 causes developmental delay, hypotonia, and cranial abnormalities associated with increased bone gene expression in Kleefstra syndrome mice. *Dev Biol.* 2014 Feb 15;386(2):395-407.
- Blackburn PR, Williams M, Cousin MA, Boczek NJ, Beek GJ, Lomberk GA, Urrutia RA, Babovic-VuSKanovic D, Klee EW. A novel de novo frameshift deletion in EHMT1 in a patient with Kleefstra Syndrome results in decreased H3K9 dimethylation. *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Jan 26;5(2):141-146.
- Chen CP, Lin SP, Li HB, Chen YN, Wang W. Pregnancy with de novo 9q34.3 microdeletion

- and Kleefstra syndrome in the fetus may be associated with an abnormal maternal serum screening result. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Aug;54(4):450-1.
- de Boer A, Vermeulen K, Egger JIM, Janzing JGE, de Leeuw N, Veenstra-Knol HE, den Hollander NS, van Bokhoven H, Staal W, Kleefstra T. EHMT1 mosaicism in apparently unaffected parents is associated with autism spectrum disorder and neurocognitive dysfunction. *Mol Autism.* 2018 Jan 25;9:5.
 - Guterman S, Hervé B, Rivière J, Fauvert D, Clement P, Vialard F. First prenatal diagnosis of a 'pure' 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome): A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Mar;44(3):570-575.
 - Huang, Lv-Yin, Yu Yang, Ping He, et Dong-Zhi Li. 2017. « Increased First-Trimester Nuchal Translucency Associated with a Dicentric Chromosome and 9q34.3 Microdeletion Syndrome ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 37 (3): 327-29.
 - Nillesen WM, Yntema HG, Moscarda M, Verbeek NE, Wilson LC, Cowan F, Schepens M, Raas-Rothschild A, Gafni-Weinstein O, Zollino M, Vijzelaar R, Neri G, Nelen M, Bokhoven Hv, Giltay J, Kleefstra T. Characterization of a novel transcript of the EHMT1 gene reveals important diagnostic implications for Kleefstra syndrome. *Hum Mutat.* 2011 Jul;32(7):853-9.
 - Rump A, Hildebrand L, Tzschach A, Ullmann R, Schrock E, Mitter D. A mosaic maternal splice donor mutation in the EHMT1 gene leads to aberrant transcripts and to Kleefstra syndrome in the offspring. *Eur J Hum Genet.* 2013 Aug;21(8):887-90.
 - Schwaibold EM, Smogavec M, Hobbiebrunken E, Winter L, Zoll B, Burfeind P, Brockmann K, Pauli S. Intragenic duplication of EHMT1 gene results in Kleefstra syndrome. *Mol Cytogenet.* 2014 Oct 23;7(1):74.
 - Willemsen MH, Beunders G, Callaghan M, de Leeuw N, Nillesen WM, Yntema HG, van Hagen JM, Nieuwint AW, Morrison N, Keijzers-Vloet ST, Hoischen A, Brunner HG, Tolmie J, Kleefstra T. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34.3 microdeletions. *Clin Genet.* 2011 Jul;80(1):31-8.
 - Yatsenko SA, Brundage EK, Roney EK, Cheung SW, Chinault AC, Lupski JR. Molecular mechanisms for subtelomeric rearrangements associated with the 9q34.3 microdeletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2009 Jun 1;18(11):1924-36.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Kleefstra Tjitske, Jamie M. Kramer, Kornelia Neveling, Marjolein H. Willemsen, Tom S. Koemans, Lisenka E. L. M. Vissers, Willemijn Wissink-Lindhout, et al. 2012. « Disruption of an EHMT1-Associated Chromatin-Modification Module Causes

Intellectual Disability ». *American Journal of Human Genetics* 91 (1): 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.003>.

DEFICIT COGNITIF/ TROUBLES DU COMPORTEMENT / TROUBLES DU SOMMEIL

- Bock I, Németh K, Pentelényi K, Balicza P, Balázs A, Molnár MJ, Román V, Nagy J, Lévy G, Kobolák J, Dinnyés A. Targeted next generation sequencing of a panel of autism-related genes identifies an EHMT1 mutation in a Kleefstra syndrome patient with autism and normal intellectual performance. *Gene*. 2016 Dec 31;595(2):131-141.
- Haseley A, Wallis K, DeBrosse S. Kleefstra syndrome: Impact on parents. *Disabil Health J*. 2020 Nov 5:101018
- Mitra AK, Dodge J, Van Ness J, Sokeye I, Van Ness B. A de novo splice site mutation in EHMT1 resulting in Kleefstra syndrome with pharmacogenomics screening and behavior therapy for regressive behaviors. *Mol Genet Genomic Med*. 2016 Dec 26;5(2):130-140.
- Samango-Sprouse C, Lawson P, Sprouse C, Stapleton E, Sadeghin T, Gropman A. Expanding the phenotypic profile of Kleefstra syndrome: A female with low-average intelligence and childhood apraxia of speech. *Am J Med Genet A*. 2016 May;170A(5):1312-6.
- Schmidt S, Nag HE, Hunn BS, Houge G, Hoxmark LB. A structured assessment of motor function and behavior in patients with Kleefstra syndrome. *Eur J Med Genet*. 2016 Apr;59(4):240-8.
- Verhoeven WMA, Kleefstra T, Egger JIM. Behavioral phenotype in the 9q subtelomeric deletion syndrome: a report about two adult patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Mar 5;153B(2):536-541.
- Verhoeven WM, Egger JI, Vermeulen K, van de Warrenburg BP, Kleefstra T. Kleefstra syndrome in three adult patients: further delineation of the behavioural and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *Am J Med Genet A*. 2011 Oct;155A(10):2409-15
- Vermeulen K, de Boer A, Janzing JGE, Koolen DA, Ockeloen CW, Willemsen MH, Verhoef FM, van Deurzen PAM, van Dongen L, van Bokhoven H, Egger JIM, Staal WG, Kleefstra T. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A*. 2017 Jul;173(7):1821-1830.
- Vermeulen K, Staal WG, Janzing JG, van Bokhoven H, Egger JIM, Kleefstra T. Sleep Disturbance as a Precursor of Severe Regression in Kleefstra Syndrome Suggests a Need for Firm and Rapid pharmacological Treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Jul/Aug;40(4):185-188.