

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Septembre 2021

## LE SYNDROME D'HEIMLER

### Argumentaire

Centre de référence des Surdités Génétiques

Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique  
(CARGO)

Centre de référence des Maladies Rares Orales et Dentaires (O-RARES)

Filière SENSGENE



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des surdités génétiques en collaboration avec centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO) et le centre de référence des maladies rares orales et dentaires (O-RARES).

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur le Syndrome d'Heimler.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des Surdités génétiques et sur le site de la filière SENSGENE

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>5</b>
<b>Argumentaire .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Stratégie de recherche bibliographique.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Synthèse bibliographique .....</b>	<b>6</b>
2.1 Revues systématiques de la littérature	6
2.2 Etudes Cliniques	16
<b>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....</b>	<b>17</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants .....</b>	<b>18</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>19</b>

## Liste des abréviations

<b>AI</b>	Amélogénèse imparfaite
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ASSR</b>	Auditory study state responses
<b>dB</b>	Décibel
<b>CPDPN</b>	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
<b>CRM</b>	Centre de référence de maladies rares
<b>DPN-DPI</b>	Diagnostic prénatal et préimplantatoire
<b>ERG</b>	Examen électrorétinographique
<b>HAS</b>	Haute autorité de santé
<b>IRM</b>	Imagerie par résonnance magnétique
<b>LSF</b>	Langue des signes française
<b>MDPH</b>	Maison départementale des personnes handicapées
<b>OCT</b>	Tomographie par cohérence optique
<b>OEA</b>	Oto-émissions acoustiques
<b>OEAP</b>	Oto-émissions acoustiques provoquées
<b>OMC</b>	Otite moyenne chronique
<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>PEA</b>	Potentiels évoqués auditifs
<b>PEAA</b>	Potentiels évoqués auditifs automatisés
<b>PNDS</b>	Protocole national de diagnostic et de soins
<b>SH</b>	Syndrome d'Heimler
<b>SNHI</b>	Déficiences auditives neurosensorielles

## Préambule

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

## Argumentaire

### 1 Stratégie de recherche bibliographique

Le syndrome d'Heimler ne fait pas l'objet de recommandations internationales, étant donné la rareté de la pathologie.

Cependant, au vu de la pluridisciplinarité de la pathologie, chaque expert spécialiste a travaillé sur l'élaboration de sa bibliographie et a utilisé les recommandations propres à sa spécialité.

Une mise à jour de la littérature a été effectuée pour les années 2019 et 2020 sur la base de données PUBMED (recommandations de bonne pratique, revues de la littérature, cas cliniques et essais cliniques) à partir des mots clés : Heimler syndrome, Hearing loss, Retinal dystrophy, Amelogenesis imperfecta, PEX1-PEX6

Seules les publications avec des syndrômes d'Heimler confirmés ont été prises en compte dans la bibliographie.

## 2 Synthèse bibliographique

### 2.1 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Heimler A, 1991 (1)	Décrire un nouveau syndrome héréditaire associant une déficience auditive, des anomalies dentaires et des anomalies des ongles	Non, case report	/	Un frère et une sœur présentant une déficience auditive neurosensorielle profonde associés à une hypoplasie de l'email et des anomalies des ongles nés de parents sans antécédants	/	Il s'agit d'un syndrome héréditaire qui n'a jamais été signalé auparavant et qui est décrit pour la première fois. Il associe une surdité, des anomalies dentaires et des ongles.
Lima LH, 2011 (2)	Description des résultats d'imagerie rétinienne chez un patient atteint du syndrome d'Heimler	Oui, Case report	/	Une femme de 29 ans atteinte du syndrome d'Heimler ayant développé une perte de la vision bilatérale. Une angiographie à la fluorescéine (FA), une autofluorescence du fond de l'œil (FAF), une tomographie par cohérence optique à domaine spectral (SD-OCT) et un électrorétinogramme (ERG) ont été réalisées pour évaluer l'anatomie et la fonction rétinienne	/	Observation de l'apparition d'un nouveau symptôme chez une patiente atteinte du syndrome d'Heimler. La patiente a développé une dystrophie maculaire à l'âge adulte. Ce nouvel élément peut hypothétiquement être répertorié comme une caractéristique de la pathologie
Pollak C, 2003 (3)	Description du Syndrome d'Heimler avec une mise en évidence des différences par rapport aux cas décrits précédemment	Non, case report	/	Frère et sœur présentant une déficience auditive neurosensorielle et une hypoplasie de l'email avec une dentition primaire normale	/	Dans ce cas clinique les patients n'ont pas comme dans les autres cas rapportés précédemment avec des anomalies de la ligne de Beau et la leuconychie
Ratbi I, 2016 (4)	Etudier le syndrome d'Heimler pour un meilleur diagnostic	Non, case report	/	Patiente de 13 ans d'origine marocaine atteinte d'une surdité de perception associée à des troubles ophtalmiques (nistagmus rotatif et rétinite pigmentaire) et d'une amenogénèse imparfaite	/	- Identification d'un nouveau variant homozygote Parmi les cas précédemment répertoriés, certains ont développés une rétinite pigmentaire - Le syndrome d'Heimler est un important diagnostic différentiel du syndrome d'Usher - pour effectuer un meilleur diagnostic, il est important de regarder directement les mutations PEX1 et PEX6
Acharya BS, 2012 (6)	Description de la maladie de Refsum infantile (IRD) et présentation de la prise en charge de la pathologie	Oui, case report	/	Patiente de 12 ans atteinte de la maladie de Refsum infantile (IRD) ayant subi une réhabilitation dentaire	Suivi médical pluridisciplinaire pendant 2 ans	- Description clinique de la pathologie avec la patiente - Description des traitements utilisés et de la prise en charge - Démonstration concrète de l'importance d'une prise en

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						charge pluridisciplinaire
Zaki MS, 2016 (7)	Description surdicécité congénitale avec une apparition de troubles rétinien.	Non, case report	/	Famille Egyptienne consanguine avec 2 frères et sœurs atteint d'une surdité et d'une dégénérescence rétinienne congénitale	/	Cette étude relie pour la première fois les troubles de la biogénèse des peroxyosomes aux ciliopathies rétiniennes Proposition du gène PEX6 et d'autres gènes peroxyosomaux comme candidats pour la cooccurrence rare de la surdic�c�it� et de la dysplasie de l'email
Dure-Molla M, 2019 (8)	- Elaborer un système de classification des anomalies dentaires les plus fréquentes dans certains troubles génétiques. - Faire un outil de diagnostic dentaire utilisable par les dentistes, généticiens cliniciens et autres prestataires de santé	Non	/	Travail constitué par un groupe de travail pour définir les anomalies dentaires et proposer une nosologie des troubles dentaires génétiques. Les résultats ont été approuvés par un panel international d'experts prenant en compte toutes les observations.	/	Description de l'utilisation d'outil de classification utilisable qui répertorie les troubles isolés et syndromiques avec des anomalies bucco-dentaires, les gènes responsables et les principaux signes et symptômes
Ong KR, 2006 (9)	Description de patients jumeaux monozygotes atteint d'un syndrome d'Heimler	Non, case report	/	Jumelles monozygotes présentant une combinaison de surdité neurosensorielle sévère bilatérale diagnostiquée à l'âge de 3 ans, une hypoplasie de l'email affectant la dentition secondaire et une ligne de Beau et une leuconychie des ongles	/	Description plus détaillée du Syndrome d'Heimler
Gootjes J, (10)	Description des caractéristiques biochimiques et moléculaires de patients PBD et identification d'autres potentielles mutations dans les gènes PEX	Non, case report	/	Patients PBD atypique avec des métabolites plasmatiques peroxyosomaux anormaux mais des paramètres peroxyosomaux normaux à très légèrement anormaux dans les fibroblastes cutanés en culture.	/	- Exposition des caractéristiques biochimiques et moléculaires d'un sous ensemble de patients PBD. - Développement d'une nouvelle technique de complémentation dans laquelle les fibroblastes sont cultivés � 40�C. - Identification d'une mutation dans le gène PEX12 - Montrer la corrélation entre la dépendance de la température élevée pour exacerber le défaut de biogénèse des peroxyosomes et empêcher que certaines mutations ne soient manquées.
Imamura A, 2000 (11)	Aider à prédire la sévérité et le pronostic chez des patients atteint de PBD	Non	/	Patients atteint de formes légères de troubles de la biogénèse des peroxyosomes PBD (IRD et NALD)  Incubation des cellules ts et variation de température	/	- Le nombre de peroxyosome a augmenté quotidiennement lors de l'incubation à 30�C des cellules ts - Amélioration après 8 jours d'incubation à 30�C de l'oxydation des acides gras à très longue chaine, de la transformation de l'acyl-CoA oxydase et l'activité de la dihydroxyac�tonephosphate acyltransférase

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>- Diminution du nombre de peroxyosome après 4 jours lorsqu'on est passé de 30°C à 37°C dans les cellules ts</p> <p>- Les fonctions biochimiques du peroxyosomes sont bien restauré par une incubation à 30°C dans les phénotypes légers de PBD et les résultats peuvent aider à prédire la sévérité des pronostic des enfants affectés</p>
Delmaghani S, 2015 (12)	Montrer l'importance de l'activité oxydative des peroxyosomes pour le système auditif		/	Modèle de souris Pejvakine (-/-)	/	<p>- La protéine pejvakine de fonction encore inconnue intervient dans l'audition</p> <p>- Mise en évidence du lien entre cette protéine et la fonction des peroxyosomes</p> <p>- Mise en évidence de l'activité protectrice de l'activité anti-oxydante des peroxyosomes dans le système auditif</p>
Marcé-Grau A, 2019 (13)	Présenter les connaissances actuelles de la déficience en thiamine : - connaissances actuelles des pathologies, - phénotypes cliniques, - approches thérapeutiques, - mise à jour des variantes pathogènes, et des informations physiopathologiques	Non	/	Patients atteint des 4 défauts génétiques connus causant la déficience du transport et du métabolisme de la thiamine (SLC19A2, SLC19A3, SLC25A19, TPK1)	/	<p>- Le dysfonctionnement de SLC19A2 entraine un diabète sucré, une anémie mégaloblastique, une perte auditive neurosensorielle. les troubles liés à SLC19A3, SLC25A19 et TPK1 entraînent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une encéphalopathie récurrente,</li> <li>- une nécrose des ganglions de la base,</li> <li>- une dystonie généralisée, un handicap grave et un décès précoce</li> </ul> <p>Afin de pouvoir traiter au mieux les patients, l'utilisation de biomarqueur est indispensable pour un diagnostic et un traitement précoce.</p> <p>Les patients SLC19A3 présentent une diminution importante de la thiamine libre dans le LCR et les fibroblastes.</p> <p>Les patients atteints de la maladie de TPK1 présentent une diminution des concentrations de pyrophosphate de thiamine dans le sang et les muscles.</p> <p>La supplémentation en thiamine s'est révélée efficace dans certain cas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- thiamine améliore le contrôle du diabète et de l'anémie chez les patients atteints du syndrome de Rogers dû au SLK en raison d'un déficit en SLC19A2</li> <li>- Chez un nombre significatif de de patients atteints de SLC19A3, la thiamine améliore le résultat clinique et la survie, et</li> </ul>



Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>préviendrait une nouvelle crise métabolique</p> <p>Dans les cas de déficiences de la SLC25A19 et de la TPK1, la thiamine a également conduit à une stabilisation clinique dans des cas isolés.</p> <p>- De plus, la supplémentation en thiamine conduit à des concentrations normales de thiamine libre dans le LCR des patients atteints de SLC19A3.</p> <p>- Les défauts héréditaires du transport et du métabolisme de la thiamine peuvent faire l'objet d'une supplémentation en thiamine, qui peut prévenir d'autres épisodes encéphalopathiques et améliorer le résultat clinique lorsqu'elle est mise en place à un stade précoce de la maladie</p>
Argyriou C, 2019 (14)	<p>- Etudier l'évolution de la rétinopathie dans le ZSD</p> <p>- Identifier les thérapies pour de futurs essais pré-cliniques notamment l'amélioration ou la préservation de la réponse de l'électroretinogramme, l'amélioration de l'acuité visuelle, de la qualité de vie et prévenir de la perte des cellules bipolaires</p>		/	<p>modèle de souris knock-in qui présente la mutation murine équivalente à PEX1-G843D (mutation murine équivalente PEX1-G844D) en utilisant comme techniques : l'électrophysiologie, l'histologie, l'immunohistologie, la microscopie électronique, la biochimie et les tests de la fonction visuelle.</p>	Examens approfondis de l'évolution de la rétinopathie de 2 à 32 semaines.	<p>La rétinopathie chez les souris PEX1-G844D mâle et femelle était marquée par une fonction conique atténuée et une morphologie conique anormale au début de la vie et une anomalie des bâtonnets progressive.</p> <p>- Les défauts structurels au niveau de la rétine sont apparus plus tardivement sous forme de dégradation des cellules bipolaires. On observe également au niveau de la rétine interne avec une désorganisation du segment interne et une hypertrophie des mitochondries à 32 semaines tandis que les cellules de la rétine interne semblent préservées.</p> <p>- Il y a également une diminution de l'acuité visuelle à 11 semaines ; et une diminution des signaux de la rétine au cerveau.</p>
Stelzig I, 2013 (15)	<p>En apprendre davantage sur le rôle des peroxyosomes dans les tissus dentaires et paradentaires en étudiant leur distribution, leur composition protéique et l'expression des gènes correspondants au cours du développement dentaire et dans les dents matures décalcifiées sur un modèle murin</p>	Non	/	<p>L'étude repose sur un modèle de souris sauvages C57Bl/6J. Les têtes de souris ont été fixées par perfusion à différents stades de développement (de E13.5 à l'adulte) et ont ensuite été coupées en deux dans le sens sagittal et incorporées dans de la paraffine pour des coupes sériées et des préparations ultérieures d'immunohistochimie à base de</p>	/	<p>Les résultats de cette étude ont révélé :</p> <p>- la présence de peroxyosomes dès le stade du bourgeon du développement dentaire.</p> <p>- Une augmentation des peroxyosomes a été notée au cours de la différenciation des améloblastes et des odontoblastes avec le plus grand nombre d'organelles dans les processus de Tomes des améloblastes matures.</p> <p>- Une forte hétérogénéité du contenu enzymatique des peroxyosomes s'est développée au sein des</p>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				peroxydase ou de double immunofluorescence. Des têtes congelées et non fixées de souris nouveau-nées ont été utilisées pour la cryosection et la microdissection assistée par laser des améloblastes et des odontoblastes, l'isolement de l'ARN et l'analyse RT-PCR		types de cellules dentaires différenciées. - Une régulation drastique à la baisse de la catalase dans les améloblastes en cours de maturation a été observée en contraste avec les niveaux élevés d'enzymes de métabolisation des lipides dans les peroxysomes de ces cellules
Maxwell MA, 2002 (16)	Identification de mutation de PEX1 dans une cohorte de patients PBD	Non	/	Lignée cellulaire de fibroblaste cutanée de patients adressés pour une recherche de diagnostic  - Analyse de mutations génétiques faites avec l'amplification des exons de PEX1 et des séquences introniques  - Analyse des oligonucléotides spécifiques d'allèles  - Transfection et immunofluorescence  - Quantification par RT/PCR de l'ARNm PEX1 SDP-PAGE et analyse par Westernblot	/	Ce dépistage a permis l'identification de 5 nouvelles mutations dont des mutations non-sens dans les exons 14 et 19 et des délétions d'un seul nucléotide dans les exons 5 et 18  Corrélation étroite entre le phénotype cellulaire et la gravité de la maladie et le génotype PEX1
Ratbi I, 2015 (17)	Vérifier que le SH est bien une ciliopathie comme décrit dans un précédent articles et faire une analyse génétique pour le vérifier	Non, case report	/	8 familles atteintes du SH ont été identifiées et analysées par séquençage d'exome entier	/	Identification de mutations bi-alléliques sur PEX1 et PEX6. Le SH n'est pas une ciliopathie comme dis dans d'autres articles mais c'est une PBD avec un phénotype atypique léger
Ebberink MS, 2011 (18)	Faire une analyse génétique du spectre mutationnel de plus de 600 patients atteint d'un syndrome de Zellweger	Non	/	- 613 lignées cellulaires primaires indépendantes de fibroblastes de la peau provenant de patients non apparentés envoyées en laboratoire depuis 1985 pour une évaluation diagnostic et qui ont été diagnostiquées comme souffrant d'un trouble ZSS  - Test de complémentation génétique  - Analyse par séquençage des exons et séquençage intronique adjacente des gènes PEX amplifiés par PCR	/	Mise au point d'un test de complémentation génétique efficace, qui permet d'identifier rapidement le gène PEX défectueux dans les lignées cellulaires de patients atteints de ZSS. Ce test a été inclus dans un travail de diagnostic des patients diagnostiqués avec un trouble ZSS, suivi par une analyse de séquençage du gène PEX défectueux

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Smith CEL, 2016 (19)	Confirmer que le Syndrome d'Heimler fait bien partie des PBD et confirmer les gènes impliqués (PEX1 et PEX6)	Non, case report	/	Patients atteint de HS et leurs proches (6 familles non apparentées). Technique de Séquençage d'exome complet (WES)/PCR/Sanger		Confirmation que le SH est bien causé par la mutation de PEX1 et PEX6 (avec une fréquence plus élevée pour PEX6)  Découverte de nouveaux variants  Découverte de l'immunoréactivité de PEX1, 6 et 14 dans la rétine de la souris
Ebbernik MS, 2010 (20)	Analyser le gène PEX6 à la recherche de variations de séquence potentielles, suivi d'un séquençage sélectif pour les identifier	Non	/	75 patients affectés au groupe de complémentation PEX6.  - Etablissement d'un défaut de gène PEX6 à l'aide d'un essai de complémentation par transfection d'ADNc PEX dans fibroblastes cutanés primaires de 75 patients  - une analyse de l'ADNc a été réalisée afin de déterminer l'effet des mutations au niveau post-transcriptionnel  - Isolement de l'ARN total à partir de fibroblastes cutanés primaires par extraction au Trizol puis RT-PCR  Analyse des exons 2 à 17 du gène PEX6 des sujets témoins et des cellules du patient par une analyse HRM post-PCR pour détecter les variations de séquence	/	- Mise au point d'un test rapide de recherche de mutation pour le gène PEX6. Ce test HRM post-PCR analyse 14 amplicons et détecte les variations de séquence potentielles avec différentes efficacités  - Identification de 77 mutations différentes (47 hétérozygotes et 30 homozygotes) dont 47 mutations non rapportées précédemment  Le spectre mutationnel de PEX6 passe maintenant à 88 (avec 35 qui sont des mutations faux-sens (40 %), 4 sont des mutations non-sens (5 %), 24 sont des délétions (27 %), 2 sont des insertions (3 %), 1 est une insertion-délétion (1 %), 4 sont des duplications (4 %) et 18 sont des substitutions dans les séquences de jonction d'épissage (20 %). 14 variants polymorphes ont été identifiés dans le gène PEX6 (dont 9 répertorié dans la base de données SNP en tant que variants polymorphe courants)
Steinberg S, 2004 (21)	Travail de dépistage des mutations dans les gènes PEX les plus fréquents dans les PBD	Non	/	91 patients PBD-ZSS non classés  Amplification de l'ADN génomique par PCR et séquençage pour dépister les mutations dans les Gènes PEX1, PEX2, PEX6, PEX12, PEX26	/	Mise au point du PEX Gene Screen, un algorithme permettant le criblage systématique des exons des 6 gènes PEX les plus fréquemment défectueux dans les PBD-ZSS  Identification de mutations pathologiques et allèles mutants  Identifications de 25 nouvelles mutations. Cette technique d'identification des mutations est un outil précieux pour identifier rapidement l'étiologie moléculaire des troubles PBD-ZSS
Yik WY, 2009 (22)	Permettre l'établissement d'un diagnostic rapide et sensible pour les	Non	/	Cohorte de 58 patients PBD-ZSS qui ont bénéficié d'un séquençage des	/	Identification de 71 variantes de séquence uniques avec 18 nouvelles mutations et 2 nouvelles

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	patients PBD-ZSS			<p>régions codantes et des jonctions d'épissage des 5 gènes PEX (1, 6, 10, 12, 26) préalablement soumis à un séquençage ciblé d'un nombre limité d'exons du gène PEX</p> <p>Analyse de complémentation par fusion cellulaire afin d'identifier les gènes défectueux responsable de l'assemblage aberrant des peroxyosomes pour 2 des patients de la cohorte</p>		<p>variantes silencieuses</p> <p>Exposition des données empiriques permettant d'estimer la fraction relative des allèles causant la maladie au niveau des séquences codantes et des séquences de jonction d'épissage de ces 5 gènes PEX.</p> <p>Ces informations vont permettre d'aider à établir des diagnostics cliniques rapides et sensibles pour les patients PBD-ZSS et d'aider à l'interprétation des résultats des tests génétiques.</p>
Nehaus C, 2017 (23)	Etudier l'intérêt du NGS chez les patients diagnostiqués Usher afin de confirmer le diagnostic et ajuster le diagnostic dans le cas contraire	Non	/	Réalisation d'un séquençage de Sanger, NGS de 112 gènes, de MLPA, CGH-array chez 138 patients diagnostiqués USHER cliniquement	/	<p>Un diagnostic moléculaire a été obtenu chez 97% des patients USH1 et USH2, avec des mutations bialléliques chez 97% (USH1) et 90% (USH2). La lecture quantitative a permis de détecter de manière fiable les CNV (confirmés par MLPA ou array-CGH), qualifiant la NGS ciblée comme un outil de détection des mutations ponctuelles et des CNV. Les CNV représentaient 10% des allèles USH2A identifiés, souvent en trans à des mutations ponctuelles apparemment monoalléliques. Il a été démontré que le PTC124 induit la lecture de la mutation non-sens commune p.Trp3955* (13% des allèles USH2A détectés), une cible thérapeutique potentielle. Des mutations du gène Usher ont été trouvées chez la plupart des patients présentant un syndrome d'Usher atypique, mais le diagnostic a été ajusté en cas de double homozygotie pour des mutations dans OTOA et NR2E3, gènes impliqués dans la surdité isolée et la RP. Deux patients présentant une dysplasie de l'émail supplémentaire avaient des mutations bialléliques de PEX26, ce qui a permis de relier pour la première fois ce gène au syndrome de Heimler</p>
Matsumoto N, 2003 (24)	Etude du génotype PEX26 dans les fibroblastes de huit patients PBD CG8 : quatre avec le phénotype ZS, deux avec NALD, et deux avec IRD	Non	/	<p>étude réalisée sur huit patients PBD CG8 : quatre avec le phénotype ZS, deux avec NALD, et deux avec IRD.</p> <p>Techniques de cultures cellulaires et de Transfection d'ADN dans les</p>	/	<p>Les fibroblastes de tous les patients atteints de ZS examinées dans cette étude présentaient un défaut d'importation de la catalase possédant une séquence KANL C-terminale de type PTS1 et de la thiolase PTS2 alors que l'importation des protéines PTS1 était</p>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				cellules CHO et les fibroblastes de patients. l'analyse morphologique des peroxyosomes a été réalisée par microscopie optique à immunofluorescence indirect et l'analyse des mutations avec des procédures de RT-PCR, de transfections et l'ADN génomique a été préparée à partir des fibroblastes cultivés. Western Blot		normale.  il est probable que les mutations PEX26 conférant le phénotype TS correspondent aux phénotypes cliniquement plus légers de la NALD et de l'IRD, tandis que les cellules qui ne sont pas TS conduisent au phénotype sévère de la ZS.  Cette étude a permis de démontrer que l'altération du gène PEX26 est la cause génétique des PBD du CG8
Tanaka AJ, 2019 (25)	Etudier le génotype d'une patiente atteinte d'une perte auditive au sein d'une famille ayant des antécédents	Non, case report	/	<p>Patiente de 19 ans d'origine juive ashkénaze atteinte d'une perte auditive de modéré à sévère avec des antécédents de familiaux significatifs (4 enfants sur 7 atteints de pertes auditives non syndromique (cas index inclus).</p> <p>Des analyses par séquençage de l'exome ont été réalisées, La mutation a également été identifiée par un produit de transcription inverse (RT)- PCR utilisant l'ARN poly(A)+ des fibroblastes du proband</p>	/	<p>Le séquençage de l'exome a permis d'identifier un variant faux-sens autosomique récessif c.153C&gt;A (p.F51L), dans le gène du facteur 26 de biogénèse des peroxyosomes (PEX26)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmation d'un phénotype léger de la perte auditive non syndromique chez les patients porteurs de la variante F51L de PEX26</li> <li>- Le cas index et ses trois frères et sœurs affectés sont tous homozygotes pour la variante c.153C&gt;A</li> <li>- Les fibroblastes de la peau du cas index présentent une morphologie normale dans l'immunomarquage des protéines de la matrice, bien que le niveau de catalase soit élevé</li> <li>- Le taux d'importation des protéines de la matrice était significativement diminué dans les fibroblastes dérivés du patient</li> <li>- La liaison de Pex26-F51L aux peroxines AAA ATPase, Pex1 et Pex6, étaient gravement altérées et ont affecté l'assemblage des peroxyosomes.</li> <li>- Dans les fibroblastes du patient, les protéines PTS1 (peroxisome-targeting signal 1), la protéine PTS2 (3-ketoacyl-CoA thiolase) et la catalase sont présentes de manière ponctuelle à 37°C et de manière diffuse à 42°C, ce qui suggère que ces protéines matricielles ne sont pas importées dans les peroxyosomes de manière sensible à la température.</li> <li>- L'analyse du métabolisme peroxysomal dans les</li> </ul>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						fibroblastes du patient a montré que le niveau d'acide docosahexaénoïque (DHA) dans les phospholipides d'éther est diminué, alors que les autres métabolismes lipidiques, y compris la $\beta$ -oxydation peroxysomale des acides gras, sont normaux.
Daneshmandpour Y, 2019 (26)	Analyser les mutations rapportées dans la littérature afin de mieux comprendre l'effet des mutations dans le syndrome de Jalili en faisant une revue de littérature. Résumer les symptômes cliniques rapportés, la structure du gène et de la protéine CNNM4, les mutations CNNM4, les tentatives d'atteindre une corrélation génotype-phénotype, le rôle fonctionnel des mutations CNNM4 et les aspects épidémiologiques du syndrome de Jalili	Non	/	Population atteinte du syndrome de Jalili, porteur de mutations CNNM4.  Recherche des études identifiées dans des bases de données PubMed, Embase, ProQuest et Cochrane.  Les données requises ont été extraites des études à l'aide d'un outil d'extraction de données auto-conduit. L'auteur et l'année de publication, l'origine, l'âge et le sexe des patients, les résultats de l'acuité visuelle, le nystagmus, la réfraction (SE), les caractéristiques du fond d'œil, les résultats de l'électrorétinographie (ERG), le rapport de l'électro-oculographie (EOG) et les caractéristiques dentaires des patients, ainsi que les mutations génétiques signalées du CNNM4 ont tous été élucidés à partir des études sélectionnées. Les données extraites comprenaient les détails cliniques rapportés des familles identifiées avec des patients atteints du syndrome de Jalili, les analyses génétiques et toute preuve concernant les corrélations phénotype-génotype		À ce jour, un total de 134 patients atteints du syndrome de Jalili a été rapporté dans la littérature.  Le CRD et l'IA ont été rapportés simultanément chez les patients atteints du syndrome de Jalili.  Trois autres études ont signalé des symptômes supplémentaires, notamment un retard mental, un situs inversus et un kératocône, ainsi qu'une surcroissance musculaire. Malheureusement, trois cas de ce syndrome ont été signalés au Pakistan, en Inde et à Gaza, sans évaluation moléculaire.
Raas-Rothschild A, 2002 (27)	Etudier le cas jamais rapporté dans la littérature d'un enfant atteint de PBS issu d'un couple ayant été diagnostiqué USHER	Non, case report	/	Etude sur un enfant décédé à 17 mois présentant une surdité de perception, une RP, un dysmorphisme, un retard de développement, une hépatomégalie et une hypsarythmie.		Les différentes analyses ont montré que : - Le nourrisson était atteint d'une PBD, d'une déficience de plusieurs fonctions peroxysomales et d'une absence totale de peroxysomes dans les fibroblastes et le foie Le séquençage du gène

**Tableau 1. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				Les parents de l'enfant sont tout les 2 atteints d'une surdité de perception et d'une Rétinopathie pigmentaire (RP), ils sont diagnostiqués avec un syndrome d'USHER.  Etudes sur les fibroblastes de l'enfant et des parents, études biochimique des peroxysomes et séquençage du gène PEX6		PEX6 a révélé des mutations sur les deux allèles, chez l'enfant et chez ses parents. Cette famille est l'unique description rapportée pour une PBD avec des parents eux-mêmes affectés plutôt que des porteurs asymptomatiques. - En raison du chevauchement considérable entre l'USH et les phénotypes PBD plus légers, les personnes suspectées d'être atteintes du syndrome d'USHER devraient être dépistées pour un dysfonctionnement peroxysomale.
Mechaussier S, 2020 (28)	Faire une revue de littérature spécifique sur le SH	Non, case report et revue de littérature	/	Pateints atteints d'une surdité (profonde à sévères) associées à une AI et une rétinite pigmentaires		Revue de littérature sur le SH avec des informations plus précise sur les signes cliniques, l'aspect moléculaire et biochimique et le diagnostic différentiel dans la pathologie.

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

- (1) Heimler A, Fox JE, Hershey JE, Crespi P (1991) Sensorineural hearing loss, enamel hypoplasia, and nail abnormalities in sibs. *Am J Med Genet* 39:192–195
- (2) Lima LH, Barbazetto IA, Chen R, Yannuzzi LA, Tsang SH, Spaide RF (2011) Macular dystrophy in Heimler syndrome. *Ophthalmic Genet* 32:97–100
- (3) Pollak C, Floy M, Say B (2003) Sensorineural hearing loss and enamel hypoplasia with subtle nail findings: another family with Heimler's syndrome. *Clin Dysmorphol* 12(1):55–8
- (4) Ratbi I, Jaouad IC, Elorch H, Al-Sheqaih N, Elaloussi M, Lyahyai J, Berraho A, Newman WG, Sefiani A (2016) Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. *Eur J Med Genet* 59(10):507–11
- (6) Acharya BS, Ritwik P, Velasquez GM, Fenton SJ (2012) Medical/dental findings and management of a child with infantile Refsum disease: a case report. *Spec Care Dentist* 32(3):112–7
- (7) Zaki MS, Heller R, Thoenes M, Nürnberg G, Stern-Schneider G, Nürnberg P, Karnati S, Swan D, Fateen E, Nagel-Wolfrum K et al (2016) PEX6 is expressed in photoreceptor cilia and mutated in deafblindness with enamel dysplasia and microcephaly: human mutation. *Hum Mutat* 37(2):170–4
- (8) Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, Boy-Lefèvre M, Kerner S, Toupenay S, Garrec P et al (2019) Elements of morphology: standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A* 179(10):1913–1981
- (9) Ong KR, Visram S, McKaig S, Brueton LA (2006) Sensorineural deafness, enamel abnormalities and nail abnormalities: a case report of Heimler syndrome in identical twin girls. *Eur J Med Genet* 49(2):187–93
- (10) Gootjes J, Schmohl F, Mooijer PAW, Dekker C, Mandel H, Topcu M, Huemer M, von Schütz M, Marquardt T, Smeitink JA et al (2004) Identification of the molecular defect in patients with peroxisomal mosaicism using a novel method involving culturing of cells at 40 °C: implications for other inborn errors of metabolism: molecular analysis of peroxisome mosaicism patients. *Hum Mutat* 24(2):130–9
- (11) Imamura A, Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Tsukamoto T, Fujiki Y, Orii T, Osumi T, Kondo N (2000) Restoration of biochemical function of the peroxisome in the temperature-sensitive mild forms of peroxisome biogenesis disorder in humans. *Brain Dev* 22:8–12
- (12) Delmaghani S, Defoury J, Aghaie A, Beurg M, Dulon D, Thelen N, Perfettini I, Zelles T, Aller M, Meyer A et al (2015) Hypervulnerability to sound exposure through impaired adaptive proliferation of peroxisomes. *Cell* 163:894–906
- (13) Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, OrtigozaEscobar JD, Pérez-Dueñas B (2019) Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics and functional studies. *J Inher Metab Dis* 12125
- (14) Argyriou C, Polosa A, Cecyre B, Hsieh M, Di Pietro E, Cui W, Bouchard J-F, Lachapelle P, Braverman N (2019) A longitudinal study of retinopathy in the PEX1-Gly844Asp mouse model for mild Zellweger Spectrum Disorder. *Exp Eye Res* 186:107713
- (15) Stelzig I, Karnati S, Valerius KP, Baumgart-Vogt E (2013) Peroxisomes in dental tissues of the mouse. *Histochem Cell Biol* 140:443–462
- (16) Maxwell MA, Allen T, Solly PB, Svingen T, Paton BC, Crane DI (2002) NovelPEX1 mutations and genotype-phenotype correlations in Australasian peroxisome biogenesis disorder patients. *Hum Mutat* 20:342–351
- (17) Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, Urquhart JE, Chandler KE, Williams SG, Roberts NA et al (2015) Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet* 97:535–545

- (18) Ebberink MS, Mooijer PAW, Gootjes J, Koster J, Wanders RJA, Waterham HR (2011) Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat* 32:59–69
- (19) Smith CEL, Poulter JA, Levin AV, Capasso JE, Price S, Ben-Yosef T, Sharony R, Newman WG, Shore RC, Brookes SJ et al (2016) Spectrum of PEX1 and PEX6 variants in Heimler syndrome. *Eur J Hum Genet* 24:1565–1571
- (20) Ebberink MS, Kofster J, Wanders RJA, Waterham HR (2010) Spectrum of PEX6 mutations in Zellweger syndrome spectrum patients. *Hum Mutat* 31:E1058–E1070
- (21) Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, Braverman N (2004) The PEX gene screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Mol Genet Metab* 83:252–263
- (22) Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG (2009) Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat* 30:E467–E480
- (23) Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, Kennerknecht I, Müller-Hofstede C, Charbel Issa P, Heller R et al (2017) Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 5:531–552
- (24) Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, Miyata N, Moser A, Shimozawa N, Moser HW, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y (2003) Mutations in novel peroxin gene PEX26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 73:233–246
- (25) Tanaka AJ, Okumoto K, Tamura S, Abe Y, Hirsch Y, Deng L, Ekstein J, Chung WK, Fujiki Y (2019) A newly identified mutation in the PEX26 gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. *Mol Case Stud* 5:a003483
- (26) Daneshmandpour Y, Darvish H, Pashazadeh F, Emamalizadeh B (2019) Features, genetics and their correlation in Jalili syndrome: a systematic review. *J Med Genet* 56(6):358–366
- (27) Raas-Rothschild A, Wanders RJA, Mooijer PAW, Gootjes J, Waterham HR, Gutman A, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N, Eshel G et al (2002) A PEX6-defective peroxisomal biogenesis disorder with severe phenotype in an infant, versus mild phenotype resembling usher syndrome in the affected parents. *Am J Hum Genet* 70:1062–1068
- (28) Mechaussier S, Perrault I, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Loundon N, Jonard L, Marlin S (2020) Heimler Syndrome. *Adv Exp Med Biol*.1299:81-87

## 2.2 Etudes Cliniques

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Wangtiraumnuay N, 2018 (5)	Il a été rapporté que la rétinite pigmentaire et la dystrophie maculaire présentent dans le SH sont due à une mutation de PEX1. L'objectif ici est de montrer que les manifestations oculaires sont dues à des mutations de PEX6	Etude rétrospective observationnelle	Patients atteint du SH vu entre 2010 et 2016 à Wills Eye Hospital	Leurs dossiers médicaux ont été examinés pour identifier les données démographiques, les résultats ophtalmiques et systémiques, et les résultats d'autres tests	Analyse des résultats de WES	Le Syndrome d'Heimler est causée par une mutation bi-allélique de PEX6 pour ces 2 patients, et qui est la cause de la dystrophie maculaire

- (5) Wangtiraumnuay N, Alnabi WA, Tsukikawa M, Thau A, Capasso J, Sharony R, Inglehearn CF, Levin AV (2018) Ophthalmic manifestations of Heimler syndrome due to PEX6 mutations. *Ophthalmic Genet* 39:384–390



## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2019 - 2020
Langues retenues	Anglais – Français
Mots clés utilisés	<i>Heimler syndrome, Hearing loss, Retinal dystrophy, Amelogenesis imperfecta, PEX1-PEX6</i>
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	

### Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Marlin, coordinatrice du centre de référence des surdités génétiques (Institut Imagine - APHP Necker Enfants Malades).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- **Dr Sandrine Marlin**, généticienne clinicienne, Coordinatrice du centre de référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Ghizlene Lahlou**, ORL adultes, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Pitié Salpêtrière, Paris
- **Dr Natalie Loundon**, ORL pédiatrique, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Laurence Jonard**, biologiste moléculaire, Centre de Référence des Surdités Génétiques APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Helene Dollfus**, ophtalmologue généticienne clinicienne, Coordinatrice du CRMR CARGO, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg
- **Dr Agnès Bloch-Zupan**, chirurgien-dentiste, Coordinatrice du CRMR O-RARES, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg

### Relecteurs

- **Dr Margaux Serey-Gaut**, généticienne clinicienne, centre de référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Sophie Achard**, ORL enfants, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Dr Sophie Jung**, chirurgien-dentiste – Maître de conférence, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- **Dr Louise Porter**, ophtalmologue généticienne, CRMR CARGO, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg
- **Pr Julie Steffann**, Biologiste médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Mme Roxana Borghese**, Conseillère en génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- **Mme Afida Djabri**, Chargée de mission de recherche, Centre de Référence des Surdités Génétiques Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le Syndrome d'Heimler ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence des Surdités génétiques.

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

Travail par échanges de mails, réunions physiques et visioconférences.

## Références bibliographiques

1. Heimler A, Fox JE, Hershey JE, Crespi P (1991) Sensorineural hearing loss, enamel hypoplasia, and nail abnormalities in sibs. *Am J Med Genet* 39(2):192–195
2. Lima LH, Barbazetto IA, Chen R, Yannuzzi LA, Tsang SH, Spaide RF (2011) Macular dystrophy in Heimler syndrome. *Ophthalmic Genet* 32(2):97–100
3. Pollak C, Floy M, Say B (2003) Sensorineural hearing loss and enamel hypoplasia with subtle nail findings: another family with Heimler's syndrome. *Clin Dysmorphol* 12(1):55–8
4. Ratbi I, Jaouad IC, Elorch H, Al-Sheqaih N, Elalloussi M, Lyahyai J, Berraho A, Newman WG, Sefiani A (2016) Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. *Eur J Med Genet* 59(10):507–11
5. Wangtiraumnuay N, Alnabi WA, Tsukikawa M, Thau A, Capasso J, Sharony R, Inglehearn CF, Levin AV (2018) Ophthalmic manifestations of Heimler syndrome due to PEX6 mutations. *Ophthalmic Genet* 39(3):384–390
6. Acharya BS, Ritwik P, Velasquez GM, Fenton SJ (2012) Medical/dental findings and management of a child with infantile Refsum disease: a case report. *Spec Care Dentist* 32(3):112–7
7. Zaki MS, Heller R, Thoenes M, Nürnberg G, Stern-Schneider G, Nürnberg P, Karnati S, Swan D, Fateen E, Nagel-Wolfrum K et al (2016) PEX6 is expressed in photoreceptor cilia and mutated in deafblindness with enamel dysplasia and microcephaly: human mutation. *Hum Mutat* 37(2):170–4
8. Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, Boy-Lefèvre M, Kerner S, Toupenay S, Garrec P et al (2019) Elements of morphology: standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet A* 179(10):1913–1981
9. Ong KR, Visram S, McKaig S, Brueton LA (2006) Sensorineural deafness, enamel abnormalities and nail abnormalities: a case report of Heimler syndrome in identical twin girls. *Eur J Med Genet* 49(2):187–93
10. Gootjes J, Schmohl F, Mooijer PAW, Dekker C, Mandel H, Topcu M, Huemer M, von Schütz M, Marquardt T, Smeitink JA et al (2004) Identification of the molecular defect in patients with peroxisomal mosaicism using a novel method involving culturing of cells at 40 °C: implications for other inborn errors of metabolism: molecular analysis of peroxisome mosaicism patients. *Hum Mutat* 24(2):130–9
11. Imamura A, Shimosawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Tsukamoto T, Fujiki Y, Orii T, Osumi T, Kondo N (2000) Restoration of biochemical function of the peroxisome in the temperature-sensitive mild forms of peroxisome biogenesis disorder in humans. *Brain Dev* 22:8–12
12. Delmaghani S, Defourny J, Aghaie A, Beurg M, Dulon D, Thelen N, Perfettini I, Zelles T, Aller M, Meyer A et al (2015) Hypervulnerability to sound exposure through impaired adaptive proliferation of peroxisomes. *Cell* 163:894–906
13. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza Escobar JD, Pérez-Dueñas B (2019) Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics and functional studies. *J Inherit Metab Dis* 42(4):581–597
14. Argyriou C, Polosa A, Cecyre B, Hsieh M, Di Pietro E, Cui W, Bouchard J-F, Lachapelle P, Braverman N (2019) A longitudinal study of retinopathy in the PEX1-Gly844Asp mouse model for mild Zellweger Spectrum Disorder. *Exp Eye Res* 186:107713
15. Stelzig I, Karnati S, Valerius KP, Baumgart-Vogt E (2013) Peroxisomes in dental tissues of the mouse. *Histochem Cell Biol* 140(4):443–62
16. Maxwell MA, Allen T, Solly PB, Svingen T, Paton BC, Crane DI (2002) Novel PEX1 mutations and genotype-phenotype correlations in Australasian peroxisome biogenesis disorder patients. *Hum Mutat* 20(5):342–51
17. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, Urquhart JE, Chandler KE, Williams SG, Roberts NA et al (2015) Heimler syndrome is caused by hypomorphic mutations in the peroxisome-biogenesis genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet* 97(4):535–545
18. Ebberink MS, Mooijer PAW, Gootjes J, Koster J, Wanders RJA, Waterham HR (2011) Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat* 32(1):59–69

19. Smith CEL, Poulter JA, Levin AV, Capasso JE, Price S, Ben-Yosef T, Sharony R, Newman WG, Shore RC, Brookes SJ et al (2016) Spectrum of PEX1 and PEX6 variants in Heimler syndrome. *Eur J Hum Genet* 24(11):1565–1571
20. Ebberink MS, Kofster J, Wanders RJA, Waterham HR (2010) Spectrum of PEX6 mutations in Zellweger syndrome spectrum patients. *Hum Mutat* 31(1):E1058–70
21. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, Braverman N (2004) The PEX gene screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Mol Genet Metab* 83(3):252–63
22. Yik WY, Steinberg SJ, Moser AB, Moser HW, Hacia JG (2009) Identification of novel mutations and sequence variation in the Zellweger syndrome spectrum of peroxisome biogenesis disorders. *Hum Mutat* 30(3):E467–80
23. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, Kennerknecht I, Müller-Hofstede C, Charbel Issa P, Heller R et al (2017) Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 5(5):531–552
24. Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, Miyata N, Moser A, Shimozawa N, Moser HW, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y (2003) Mutations in novel peroxin gene PEX26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 73(2):233–246
25. Tanaka AJ, Okumoto K, Tamura S, Abe Y, Hirsch Y, Deng L, Ekstein J, Chung WK, Fujiki Y (2019) A newly identified mutation in the PEX26 gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 5(1):a003483
26. Daneshmandpour Y, Darvish H, Pashazadeh F, Emamalizadeh B (2019) Features, genetics and their correlation in Jalili syndrome: a systematic review. *J Med Genet* 56(6):358–36
27. Raas-Rothschild A, Wanders RJA, Mooijer PAW, Gootjes J, Waterham HR, Gutman A, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N, Eshel G et al (2002) A PEX6-defective peroxisomal biogenesis disorder with severe phenotype in an infant, versus mild phenotype resembling Usher syndrome in the affected parents. *Am J Hum Genet* 70(4):1062–8
28. Mechaussier S, Perrault I, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Loundon N, Jonard L, Marlin S (2020) Heimler Syndrome. *Adv Exp Med Biol*.1299:81-87