

Kleefstra syndroom

Beknopte samenvatting (oktober 2019) n.a.v. syndroomreferaat d.d. 9 september 2019
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Kleefstra syndroom (KS) is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een verstandelijke beperking, autisme, hypotonie en kenmerkende faciale kenmerken. Dit syndroom stond eerst bekend als het 9q34-deletie-syndroom. In 2005 heeft dr. Kleefstra beschreven dat haploinsufficiëntie van het EHMT1-gen, welke in 9q34 ligt, verantwoordelijk is voor dit syndroom¹. Het Kleefstra syndroom kent een heterogene presentatie, maar alle aangedane mensen hebben extra behoefte aan zorg. Deze Nederlandstalige samenvatting bundelt de huidige literatuur. Het doel hiervan is om zorgverleners een leidraad te geven in de behandeling en begeleiding van mensen met Kleefstra syndroom.

Etiologie en prevalentie

Het is onbekend hoe vaak KS voorkomt, maar er wordt geschat dat het bij 1:120.000 mensen met een ontwikkelingsstoornis. Daarmee is het een zeer zeldzame aandoening. Mannen en vrouwen zijn even ernstig aangedaan en KS komt in alle etnische groepen voor².

Verstoring van het EHMT1-gen verklaart KS. Dit gen ligt op het uiteinde van de korte arm van chromosoom 9 en codeert voor het eiwit 'euchromatin histone-lysine- N-methyl-transferase 1'. Dit eiwit speelt een rol bij het methyleren van histonen. Het menselijk DNA is om histonen gewikkeld en deze bepalen hoe het DNA is opgevouwen. Methylering heeft invloed op dit vouwproces. Hierdoor bepalen histonen en de activiteit van eiwitten zoals EHMT1 of genen tot expressie komen. EHMT1 is onder andere betrokken bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Dit past bij het ontstaan van een verstandelijke beperking als de functie van EHMT1 verstoord is^{1,3}.

Haploinsufficiëntie van het EHMT1-gen resulteert in KS. Bij haploinsufficiëntie leidt de aanwezigheid van een enkel normaal gen tot onvoldoende eiwitproductie en is er dus een verstoorde functie. Er zijn twee belangrijke mechanismen voor haploinsufficiëntie van EHMT1:

1. Een intragene mutatie in EHMT1. (loss-of-functie, missense of splice-site)
2. Heterozygote 9q34.3 deleties.

De intragene mutaties en de deleties verklaren beide ongeveer 50% van alle gevallen van KS. Vroeger werd gedacht dat 75% werd verklaard door 9q34.3 deleties. Het lijkt er op dat mensen met een deletie ernstiger zijn aangedaan². In theorie kan haploinsufficiëntie ook ontstaan doordat een van de ouders een gebalanceerde translocatie heeft die EHMT1 bevat. KS ontstaat echter meestal de-novo. Overerving van KS gebeurt autosomaal dominant. Iemand met KS heeft dus 50% kans om de ziekte door te geven. Echter is vanwege de beperkingen de kans zeer klein dat iemand met KS kinderen krijgt.

Diagnostiek

Er zijn verschillende methoden om KS te diagnosticeren:

1. SNP-array
2. Sanger-sequencing van EHMT1
3. Whole-exome sequencing (WES), eventueel middels een specifiek gen-panel voor verstandelijke beperkingen.

Bij een hoge klinische verdenking kan door Sanger-sequencing van EHMT1 de diagnose gesteld worden, eventueel aangevuld met een SNP-array om grotere deleties te detecteren. Bij een lage verdenking kan gekozen worden voor een SNP-array of WES. Bij een hoge verdenking, maar met negatieve onderzoeken, moet gedacht worden aan karyotypering om complexe chromosomale afwijkingen op te sporen.

Differentiaal diagnoses

Differentiaal diagnostisch moet naast KS gedacht worden aan²:

- Smith-Magenis syndroom: verstandelijke beperking, lethargie, slaapproblemen, vergelijkbare dysmorfieën;
- Pitt-Hopkins syndroom: verstandelijke beperking, spraak-taalachterstand, slaapproblemen, epilepsie;
- Angelmansyndroom: verstandelijke beperking, slaapproblemen, spraak-taalachterstand, vergelijkbare dysmorfieën;
- Downsyndroom: verstandelijke beperking, vergelijkbare dysmorfieën;
- Andere (zeldzame) chromatine-modifiers: KMT2C, MBD5: Verstandelijke beperking, autisme.

Klinische kenmerken

Dysmorfieën.

De volgende faciale kenmerken zijn beschreven bij KS⁴:

- Brachycefalie, microcefalie
- Breed voorhoofd
- Gebogen of rechte wenkbrauwen, synophrys
- Upslant ogen
- 'Midface retrusion'
- Verdikte helices
- Korte neus, antevrerd neusgaten
- Everted onderlip
- Tentvormige bovenlip
- Uitstekende tong
- (Relatief) prognatisme

Voor afbeeldingen van patiënten, die ter ondersteuning van de tekst kunnen dienen, verwijzen wij graag naar GeneReviews – Kleefstra syndrome. Kleefstra, T., de Leeuw, N. Last update: March 21, 2019.

Functioneren en ontwikkeling.

Mensen met KS hebben een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Er zijn enkele individuen met een lichte verstandelijke beperking beschreven. Echter is er meestal sprake van een ernstige verstandelijke beperking waarbij ook de spraak ernstig is aangedaan. Dit lijkt meer uitgesproken bij mensen met een deletie in 9q34.3. Weinig mensen met KS leren praten. Vaak is echter de spraakontwikkeling ernstiger aangedaan dan de taalontwikkeling, het taalbegrip is dus beter ontwikkeld. Hierom hebben mensen met KS vaak baat bij ondersteunde communicatie, zoals gebaren en/of pictogrammen⁴.

Gedragkenmerken en psychiatrie.

De meeste kinderen met KS worden door hun ouders beschreven als over het algemeen vriendelijk, lief, rustig, enthousiast. Maar daarbij worden er ook in meer dan 50% van de patiënten gedragsproblemen beschreven. Agressie en impulsiviteit worden in veel gevallen gezien met onder andere driftbuien. Automutilatie, doormiddel van bijten op de hand, komt ook regelmatig voor.

Bij vrijwel alle patiënten met KS wordt een autisme spectrumstoornis vastgesteld. Daarnaast zijn er veel psychiatrische stoornissen beschreven zoals psychotische stoornissen, angststoornissen, stemmingsstoornissen en obsessief compulsieve stoornissen (OCS)⁵. De behandeling van deze aandoeningen bij mensen met KS verschilt, met de huidige inzichten, niet van de standaardbehandeling(en).

Bij een deel van de patiënten wordt een complex beeld van regressie beschreven vanaf de adolescentie. Dit beeld lijkt te beginnen met slaapproblemen, patiënten worden al vroeg in de ochtend weer wakker en zijn overdag vervolgens overmatig actief. Later treedt ook verlies van aangeleerde

motorische en communicatieve vaardigheden op. Soms treedt een beeld op wat lijkt op katatonie, met extreme apathie, immobiliteit, stereotype bewegingen en rigiditeit. Herstel treedt op, maar er lijkt wel een blijvende achteruitgang te zijn van het cognitief vermogen van patiënten. Recent onderzoek suggereert dat dit mogelijk een psychotische episode betreft en hieruit volgt het advies om bij bovenstaande problematiek agressief te behandelen met hoge dosis olanzapine om zowel de psychose als de slaapproblemen te behandelen⁷.

In een casereport uit 2015 wordt deep brain stimulation als interventie ingezet bij een patiënt met KS, OCS en een Gilles-de-la-Tourette-like beeld waarbij medicatie geen verbetering gaf. Er zijn bilateraal elektrodes geplaatst in het ventrale striatum. Onder stimulatie verbeterde de symptomen aanzienlijk. Door een breuk in de 'lead' keerde de klachten terug, maar na operatief herstel hiervan trad ook opnieuw klinisch herstel op⁶.

Medische problematiek

Zwangerschap en partus

Over het algemeen verloopt de zwangerschap en de bevalling ongecompliceerd^{8,9}. Kinderen met KS worden op à terme leeftijd geboren. Het geboortegewicht is normaal of iets verhoogd. Wel wordt er vaker neonatale icterus beschreven. Het is onduidelijk waardoor dit ontstaat². Tot op heden is er geen prenataal fenotype van het KS gedefinieerd. Wel zijn er enkele casus beschreven waarin prenatale diagnostiek is verricht. Dit betreft toevallsbevindingen nadat onderzoek is ingezet bij een verdikte nekplooi of andere echografische afwijkingen¹⁰.

Musculoskeletaal

Alle kinderen met KS hebben hypotonie op de baby- en kinderleeftijd. Dit uit zich meestal in problemen met borstvoeding, omdat het kind niet voldoende kracht heeft om te zuigen. De meeste patiënten leren wel lopen, al treedt dit verlaat op tussen het 2^e en 3^e levensjaar. De balans blijft vaak een probleem en de fijne motoriek is vaak ernstig aangedaan. Daarnaast worden er hypermobiliteit van de gewrichten, scoliose en klompvoeten beschreven².

Een kleine lengte wordt bij 17-32% van de patiënten beschreven⁴. Het gewicht neemt (verder) toe op de kinderleeftijd. Obesitas komt bij ongeveer de helft van de patiënten voor (ook op de kinderleeftijd!)^{2,11}.

Respiratoir

Tracheamalacie wordt bij 5-11% van de patiënten beschreven⁴. Daarbij is sprake van een piepende ademhaling, regelmatig hoesten en slijmvorming. Het slijm ophoesten is minder effectief waardoor er een verhoogd risico op luchtweginfecties is. Meestal behoeft een tracheamalacie geen behandeling. Het grootste deel van de kinderen met een tracheamalacie groeit over dit probleem heen doordat de wand van de trachea steviger wordt als het kind ouder wordt¹².

Daarnaast speelt gastro-oesofageale reflux, en aspiratie door hypotonie een extra rol bij het ontstaan van luchtweginfecties. In combinatie met onderstaande cardiale problemen is dit een belangrijke factor voor het vroegtijdig overlijden van kinderen met KS en tracheamalacie, en is laagdrempelig behandelen met antibiotica geïndiceerd¹³.

Cardiovasculair

Congenitale hartafwijkingen komen bij 50% van de patiënten met het KS voor. Afwijkingen die zijn beschreven, zijn o.a. ASD/VSD, tetralogie van Fallot, coartatio aortae en klepafwijkingen (bicuspide aortaklep, pulmonalisstenose)^{2,13}.

In 2016 is een casereport verschenen waar, bij een patiënt met KS, multipole microfistels in de linker coronairarterie, een AVSD en een persisterende ductus arteriosus wordt beschreven. Dit meisje was asymptomatisch, therapeutische interventies bleken niet noodzakelijk. De meerderheid van de microfistels verdwijnen overigens spontaan¹⁴.

Recent (2019) verscheen een casereport waarin een patiëntje met KS en het Shone's complex wordt beschreven¹⁵. Bij het Shone's complex is sprake van een viertal aangeboren afwijkingen aan de linkerzijde van het hart (supra-avalvular mitral membrane, parachute mitral valve, subaortische stenose, coarctatio aortae). In dit artikel wordt kort besproken dat (de plaats van) chirurgische interventie bij patiënten met KS en complexe congenitale hartafwijkingen een uitdaging vormt vanwege onvoldoende kennis en informatie over het natuurlijke beloop van het Kleefstra syndroom. Een bijkomend probleem is dat bij deze patiënten persisterende pulmonaire hypertensie wordt beschreven ná operatief herstel van de cardiale afwijking(en)^{15,16}. Het is voornamelijk onduidelijk wat (andere) bijdragende factoren van pulmonaire hypertensie bij patiënten met KS zijn.

Urogenitaal

Afwijkingen aan de nieren en urinewegen, zoals vesico-ureterale reflux, hydronefrose, renale cysten en chronische nierinsufficiëntie, komen bij 10-30% van de patiënten voor. Genitale afwijkingen zijn tot op heden enkel bij mannen (30%) beschreven: cryptorchisme, hypospadie en micropenis^{2,4}.

Neurologie

Epilepsie ontstaat bij ongeveer 30% van de mensen met KS. In het eerste levensjaar wordt regelmatig het syndroom van West gezien. Op latere leeftijd ziet men vaak absences en focale insulten met verminderde gewaarwording. Soms zijn er ook tonisch-clonische insulten². Op MRI-scans worden bij ongeveer 60% van de personen met KS witte stof-afwijkingen gezien, zonder duidelijke betekenis. Dit wordt vaker gezien bij patiënten met epilepsie. Andere beschreven afwijkingen zijn: gedilateerde ventrikels, hypoplasie van het corpus callosum en cerebellaire hypoplasie⁴. Er zijn nog geen gegevens bekend over het voorkomen van neurologische beelden op latere leeftijd.

Zintuigen

Er worden meestal geen structurele oogafwijkingen gezien. Wel zijn er corticale oorzaken van slechtziendheid beschreven, hypermetropie en strabisme (ten gevolge van hypotonie van de oogspier). Ongeveer 45% heeft hierdoor visusproblemen^{4,17}.

Op jonge leeftijd wordt bij 24% van de patiënten gehoorverlies beschreven. Dit kan zowel perceptief als conductief zijn. Er zijn incidenteel misvormingen beschreven van de oren en ook is er hyperacusis beschreven. Sommige patiënten hebben baat bij een gehoorapparaat^{4,17}.

Health Watch²

Musculoskeetaal	<ul style="list-style-type: none">- Jaarlijks lengte, gewicht, BMI- Betrekken fysiotherapie, ergotherapie (ontwikkelen en stimuleren mobiliteit, balans, fijne motoriek)- Betrekken logopedie (voedingsproblematiek)- Verwijzing diëtiste op indicatie (obesitas)
Respiratoir	<ul style="list-style-type: none">- Verwijzing KNO op indicatie (tracheomalacie)- Laagdrempelig antibiotische behandeling bij luchtweginfecties en tracheomalacie.
Cardiovasculair	<ul style="list-style-type: none">- Eenmalig echo cor (en evt. ECG)- Verwijzing cardioloog op indicatie
Urogenitaal	<ul style="list-style-type: none">- Inspectie manlijk genitaal- Eenmalig echo nieren- Verwijzing uroloog op indicatie
Neurologie	<ul style="list-style-type: none">- Verwijzing neuroloog bij verdenking epilepsie
Zintuigen	<ul style="list-style-type: none">- Betrekken logopedie (spraak-taalontwikkeling, ondersteunende communicatie)- Gehoorscreening volgens Handreiking NVAVG- Tussen 15-40 jaar laagdrempelig gehoorscreening- Visusscreening volgens (toekomstige) Handreiking NVAVG
Gedrag en psychiatrie	<ul style="list-style-type: none">- Jaarlijks slaap en psychiatrische anamnese- Laagdrempelig behandelen met (atypische) antipsychotica

Referenties

1. 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 (Eu-HMTase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *J Med Genet.* 2005;42(4):299-306.
2. GeneReviews – Kleefstra syndrome. Kleefstra, T., de Leeuw, N. Last update: March 21, 2019.
3. Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:838–49.
4. Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, et al. Update on Kleefstra Syndrome. *Mol Syndromol.* 2012;2(3-5):202-212.
5. 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;173A:1821-1830.
6. Segar DJ, Chodakiewitz YG, Cosgrove GR. Deep brain stimulation for the obsessive-compulsive and Tourette-like symptoms of Kleefstra syndrome. *Neurosurg Focus.* 2015;38(6).
7. 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;40(4):185-188.
8. 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;54:450–451.
9. Yatsenko SA, Cheung SW, Scott DA et al. Deletion 9q34.3 syndrome: Genotype-phenotype correlations and an extended deletion in a patient with features of Opitz C trisomy-nocephaly. *J Med Genet*2005;42: 328–335.
10. Guteman 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;44(3):570-575.
11. Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, Raoul O, de Blois MC, et al. Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood? *J Med Genet.* 2003;40:300–303
12. Boogaard S et al. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest.* 2005;128(5):3391-7
13. Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(4):383-92
14. Vargiami E, Ververi A, AL-Mutawa H, Gioula G, Gerou S, Rouvalis F, Kambouris M, Zafeiriou DI. (2016). Multiple coronary artery microfistulas in a girl with Kleefstra Syndrome. *Case Rep Genet.*
15. Kohli U. (2019). Shone's complex in a patient with chromosome 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome). *Cardiology in the Young.* 29: 249-251.
16. Okur V, Nees S, Chung WK, Krishnan U. (2018). Pulmonary hypertension in patients with 9q34.3 microdeletion-associated Kleefstra syndrome. *Am J Med Genet A.* 176(8): 1773-1777
17. 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.