Kleefstra syndroom

Samenvatting naar aanleiding van het syndroomreferaat d.d. 15 december 2025
arts VG opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmusmc

Introductie

Het Kleefstra syndroom (KLEFS1) is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een verstandelijke beperking, autisme, hypotonie en typische faciale kenmerken. Dit syndroom stond eerst bekend als het 9q34-deletie-syndroom. In 2005 heeft dr. Kleefstra beschreven dat haplo-insufficiëntie van het in 9q34 gelegen EHMT1-gen verantwoordelijk is voor dit syndroom (1). Hoewel de klinische presentatie van KLEFS1 heterogeen is, hebben alle personen met KLEFS1 een verhoogde en vaak levenslange zorgbehoefte.

Deze Nederlandstalige samenvatting is in december 2025 herzien naar aanleiding van een literatuursearch in PubMed (zoekstrategie: *Kleefstra Syndrome [Supplementary Concept] OR Kleefstra syndrome [tiab]*) uitgevoerd op 1 november 2025. De vorige versie van het syndroomreferaat dateert van 12 november 2019 (door Maria Kluskens en Pieter-Paul Robroek). Het doel van deze samenvatting is om zorgverleners een leidraad te geven in de behandeling en begeleiding van mensen met KLEFS1. De Ithaca-richtlijn over het Kleefstra syndroom biedt ook een overzicht met aandachtspunten voor de zorg voor mensen met KLEFS1 (2).

NB: In de literatuur wordt soms gesproken over “Kleefstra syndroom type 2” op basis van DNA-varianten in het KMT2C-gen. Dit is echter een ander ziektebeeld met verschillende klinische en uiterlijke kenmerken (buiten de scope van dit referaat) (3).

Prevalentie

Er wordt geschat dat KLEFS1 bij ongeveer 1:36.000 personen voorkomt (3). Daarmee is het een zeldzame aandoening. Mannen en vrouwen zijn even ernstig aangedaan en KLEFS1 komt in alle etnische groepen voor (3).

Etiologie

Verstoring van het *EHMT1*-gen verklaart KLEFS1. 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 onder andere een rol bij histon en DNA methylering. 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, onder andere in de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Dit past bij het ontstaan van een verstandelijke beperking als de functie van EHMT1 verstoord is (1,3). Een haploinsufficiëntie van het *EHMT1*-gen resulteert in KLEFS1. 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 pathogene variant in *EHMT1* (loss-of-functie, missense of splice-site)
2. Een heterozygote 9q34.3 deleties met daarin het *EHMT1*-gen

De intragene varianten en de deleties verklaren beide ongeveer 50% van alle gevallen van KLEFS1.

Janna Hol (aios klinische genetica) en Susanne Gerritsen, Myrthe Verhees, Mathilde Wijnschenk (arts VG in opleiding), 2026.

Erfelijkheid

KLEFS1 erft autosomaal-dominant over. Iemand met KLEFS1 heeft dus 50% kans om de ziekte door te geven. Echter is vanwege de beperkingen de kans zeer klein dat iemand met KLEFS1 kinderen krijgt. Meestal is de aanleg voor KLEFS1 bij iemand nieuw (de novo) ontstaan. Soms komt KLEFS1 echter familiair voor, doordat één van de ouders drager is van een gebalanceerde translocatie, bij mozaïcisme bij één van de ouders of bij mildere *EHMT1*-varianten (3).

Diagnostiek

Er zijn verschillende methoden om KLEFS1 te diagnosticeren. In de meeste gevallen zal er een brede differentiaaldiagnose zijn, waarbij brede diagnostiek middels whole exome/genome sequencing (WES/WGS) wordt ingezet. Tegenwoordig kunnen in de meeste laboratoria zowel intragene varianten als deleties van het *EHMT1*-gen met deze techniek worden opgespoord. Om deze reden wordt het niet meer aanbevolen om een aparte SNP-array aan te vragen. Bij uitzondering kan vanwege een sterke klinische verdenking gerichte diagnostiek (Sanger-sequencing aangevuld met MLPA) van het *EHMT1*-gen worden aangevraagd. Als er bij een sterke klinische verdenking geen DNA-variant wordt aangetoond, of bij varianten van onbekende klinische betekenis, kan een EpiSign analyse van methyleringspatronen toegevoegde waarde hebben om de diagnose te ondersteunen of juist minder waarschijnlijk te maken (4).

Genotype – fenotype correlatie

Het lijkt erop dat mensen met een (grotere) deletie ernstiger zijn aangedaan, terwijl specifieke varianten in bepaalde domeinen van het *EHMT1*-gen een milder beeld kunnen geven (3).

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose is vaak breed vanwege de vele andere syndromen die verstandelijke beperking/ontwikkelingsachterstand kunnen veroorzaken. Op basis van de uiterlijke kenmerken bij KLEFS1 kan differentiaal diagnostisch gedacht worden aan:

- Smith-Magenis syndroom: verstandelijke beperking, lethargie, slaapproblemen, vergelijkbare dysmorfieën
- Pitt-Hopkins syndroom: verstandelijke beperking, spraak-taalachterstand, slaapproblemen, epilepsie
- Angelman Syndroom: verstandelijke beperking, slaapproblemen, spraak-taalachterstand, vergelijkbare dysmorfieën
- Downsyndroom: verstandelijke beperking, vergelijkbare dysmorfieën (met name neonataal)

Dysmorfieën

Er zijn verschillende dysmorfieën beschreven bij KLEFS1:

- Brachycefalie, microcefalie
- Breed voorhoofd
- Gebogen of rechte wenkbrauwen
- Synophrys
- Upslant ogen
- ‘Midface retrusion’
- Verdikte helices
- Korte neus, wipneus
- Eversie van de onderlip
- Tentvormige bovenlip
- Uitstekende tong
- (Relatief) prognatisme

Voor afbeeldingen van mensen met KLEFS1 zie GeneReviews – Kleefstra syndrome (2).

Janna Hol (aios klinische genetica) en Susanne Gerritsen, Myrthe Verhees, Mathilde Wijnschenk (arts VG in opleiding), 2026.

Functioneren en ontwikkeling

Mensen met KLEFS1 hebben meestal een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Er zijn enkele individuen met een lichte verstandelijke beperking en met een normale intelligentie beschreven (2,5,6). Motorische mijlpalen worden vaak verlaat behaald (5). Bijna alle patiënten met KLEFS1 hebben ernstige spraakproblemen (5). Spraakproblemen omvatten onder andere een dysartrie of apraxie (childhood apraxia of speech) (5). Weinig mensen met KLEFS1 leren praten. Vaak is de spraakontwikkeling ernstiger aangedaan dan de taalontwikkeling: het taalbegrip is dus beter ontwikkeld. Daarom hebben mensen met KLEFS1 vaak baat bij ondersteunde communicatie, zoals gebaren, pictogrammen of spraakcomputers (4,5,6).

Gedragskenmerken en psychiatrie

Bij kinderen met KLEFS1 wordt het temperament door ouders veelal beschreven als vriendelijk, lief, rustig en enthousiast. Ondanks dit ogenschijnlijk positieve gedragsprofiel rapporteren meerdere studies echter een hoge prevalentie van gedragsproblemen en psychiatrische aandoeningen, met een lifetime prevalentie van 63–91% (3,7,8,9). Gedragsproblemen manifesteren zich voornamelijk in de kindertijd en omvatten onder meer agressie, zelfverwondend gedrag, agitatie en apathie. Psychiatrische morbiditeit treedt daarentegen vooral op in de adolescentie en volwassenheid, waaronder stemmingsstoornissen, angststoornissen en psychotische episoden en obsessief compulsieve stoornissen (3). Daarnaast wordt bij vrijwel alle individuen met KLEFS1 een autismespectrumstoornis (ASS) vastgesteld (2). Gezien de hoge prevalentie van gedragsproblemen bij individuen met KLEFS1 wordt aanbevolen om jaarlijks systematisch follow-up te verrichten gericht op het vroegtijdig herkennen van zowel gedragsmatige als psychiatrische symptomen. Tijdens deze follow-up is het essentieel om medicatiegebruik, comorbiditeit en de huidige behandeling te evalueren (3,5,10). Daarnaast is het van bijzonder belang om somatische oorzaken uit te sluiten die kunnen bijdragen aan of leiden tot psychiatrische symptomen, zoals hypothyreoïdie of vitaminedeficiënties (2).

Regressie

Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met KLEFS1 wordt vanaf de adolescentie een complex beeld van regressie beschreven, met prevalenties variërend van 36–50% (3,11,12). Van regressie wordt gesproken wanneer er een absolute achteruitgang in functioneren optreedt in ten minste één domein van de adaptieve vaardigheden—praktisch, conceptueel of sociaal-emotioneel—die, indien onbehandeld, gedurende meerdere maanden zou aanhouden (12). Het regressieve proces lijkt vaak te beginnen met slaapproblemen, waarbij patiënten zeer vroeg wakker worden en overdag zeer actief zijn. Daarnaast kunnen stressoren een uitlokkende rol spelen, zoals somatische problemen of contextuele veranderingen, waaronder verhuizing of het verlies van een familielid (13). In de verdere ontwikkeling van het regressieve beeld wordt ook verlies van eerder verworven motorische en communicatieve vaardigheden gerapporteerd.

Het is aanbevolen om een ervaren psychiater te betrekken wanneer er sprake is van een regressie. Daarnaast is het belangrijk om een neurologisch en psychiatrisch onderzoek te doen naar de etiologie en behandelbare medische aandoeningen. De psychiatrische evaluatie is belangrijk voor diagnose, behandeling en follow-up. Hierbij is belangrijk dat een psychose of katatonie tijdig worden herkend (2). Behandeling met olanzapine is effectief geweest bij meerdere patiënten met regressie en lijkt nu de voorkeur te hebben (11,14). Daarnaast is aripiprazol in combinatie met risperidon of haloperidol werkzaam geweest bij enkele patiënten echter is het daarbij belangrijk om te letten op de bijwerkingen zoals tardieve dyskinesie en gewichtstoename. Zuclopentixol, pimpamperon zijn niet effectief gebleken. Benzodiazepine lieten een paradoxale agitatie zien (11,14,15). Echter wanneer er

sprake is van katatonie blijven benzodiazepine de eerste voorkeur. De Vineland Adaptive Behaviour Scales zijn bruikbaar om veranderingen bij te houden tijdens en na een periode van regressie (11). Herstel treedt op wanneer er tijdig wordt behandeld, echter ook dan lijkt er een blijvende achteruitgang te zijn van het cognitief vermogen van patiënten.

Gezondheidsproblemen

Zwangerschap en partus

De zwangerschap en bevalling verlopen bij het merendeel van de kinderen met KLEFS1 ongecompliceerd (8,9). Zij worden doorgaans à terme geboren, met een normaal tot licht verhoogd geboortegewicht (3,4). Neonatale icterus wordt relatief vaak beschreven, al is de onderliggende oorzaak hiervan nog onduidelijk (2). Tot op heden is er geen duidelijk prenataal fenotype voor KLEFS1 gedefinieerd. Er zijn enkele case reports die een prenatale diagnose van KLEFS1 beschrijven, waarbij genetische diagnostiek tijdens de zwangerschap werd gedaan op basis van echografische afwijkingen (zoals een verdikte nekplooi, of een hartafwijking) (10,16).

Bewegingsapparaat, groei en metabolisme

Alle kinderen met KLEFS1 hebben hypotonie op de baby- en kinderleeftijd. Dit kan gepaard gaan met voedingsproblemen op de zuigelingenleeftijd. De meeste patiënten leren lopen (tussen het 2e en 3e levensjaar), wel hebben ze vaak problemen met hun balans en met de fijne motoriek. Daarnaast worden er hypermobiliteit van de gewrichten, scoliose en klompvoeten beschreven (2), net als een verlaagde botmineralisatie (17).

Een kleine lengte wordt bij 17-32% van de patiënten beschreven (4,17). Obesitas komt bij ongeveer de helft van de patiënten voor, al vanaf kinderleeftijd kan het gewicht een probleem zijn (2,11,17). Ook is er vaak sprake van een hoger percentage lichaamsvet. Dit lijkt deels direct samen te hangen met metabole dysregulatie als gevolg van EHMT1-haplo-insufficiëntie, daarnaast spelen ook meer algemene risicofactoren een rol, zoals hyperfagie, bijwerkingen van psychofarmaca en hypothyreoïdie (17).

Het (cardio)metabole risico bij KLEFS1 wordt, naast de hoge prevalentie van obesitas, verder verhoogd door andere endocriene en metabole verstoringen. Schildklierafwijkingen worden bij circa 22% van de personen beschreven, ook is er vaker sprake van verhoogde triglyceriden, insulineresistentie en verlaagd foliumzuur en vitamine D (17). Er werd ook bij meerdere patiënten met KLEFS1 een verlaagd ammoniak gevonden, hiervan is de klinische consequentie onduidelijk (17).

Respiratoir

Tracheamalacie wordt bij 5-11% van de kinderen met het KLEFS1 beschreven (4). Daarbij is sprake van een piepende ademhaling, frequent hoesten en toegenomen slijmvorming. Door minder effectief slijm ophoesten bestaat er een verhoogd risico op luchtweginfecties. Het beloop van deze aandoening richting de volwassenleeftijd is bij KLEFS1 patiënten niet specifiek onderzocht, in de algemene populatie groeit het merendeel van de kinderen met tracheomalacie over deze aandoening heen doordat de tracheawand met de leeftijd steviger wordt (18). Daarnaast dragen gastro-oesofageale reflux en aspiratie ten gevolge van hypotonie bij aan het ontstaan van onderste luchtweginfecties. In combinatie met cardiale problematiek vormt dit een belangrijke risicofactor voor vroegtijdig overlijden bij kinderen met KLEFS1 en tracheomalacie. Daarom wordt geadviseerd onderste luchtweginfecties laagdrempelig te behandelen met antibiotica (19).

Cardiovasculair

Congenitale hartafwijkingen komen voor bij 30-50% van patiënten met KLEFS1 (3,20). Recent onderzoek toont een genotype-fenotype correlatie, met meer en ernstigere hartafwijkingen in relatie tot 9q34.3 (micro)deleties of trunkerende mutaties van EHMT1 (3). Patiënten met 9q34.3 deleties groter dan 1mB hebben ernstiger en complexere congenitale hartafwijkingen dan patiënten met kleinere deleties of met een EHMT1 mutatie (20). Een recente literatuur review van 180 patiënten met KLEFS1 (waarvan 67 met een hartafwijking) toont dat structurele hartafwijkingen het meest voorkomen (69,2%), gevolgd door afwijkingen in hartfunctie (11,7%), klepafwijkingen (10,0%) en hartritmestoornissen (5,8%), terwijl cardiomyopathie (2,5%) en coronairafwijkingen (0,8%) zeldzaam zijn (20).

Onder de structurele hartafwijkingen bij KLEFS1 worden ventrikelseptumdefecten (VSD) en atriumseptumdefecten (ASD) het meest frequent beschreven. Daarnaast komen ook een persisterende ductus arteriosus, een persisterend foramen ovale en tetralogie van Fallot voor, evenals enkele zeldzamere afwijkingen (20,21). Ten aanzien van klepafwijkingen zijn onder meer pulmonalisstenose, mitralisstenose en aortaklepstenose gerapporteerd (20). Ritmestoornissen, met name atriale ritmestoornissen zoals atriumflutter, atriumfibrilleren en atriale tachycardie, zijn eveneens beschreven bij patiënten met KLEFS1, ook in afwezigheid van andere cardiale afwijkingen (20,22). Daarnaast zijn enkele patiënten met een cardiomyopathie gerapporteerd (allen met een 9q34.4-deletie), net als één patiënt met coronairafwijkingen (coronaire microfistels, eveneens bij een patiënt met een 9q34.4-deletie) (20,23). In meerdere gevallen zijn de cardiale afwijkingen geassocieerd met hartfunctiestoornissen, waaronder hartfalen en pulmonale hypertensie (20,24).

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 (2,4,25).

Neurologie

Kleefstra syndroom is geassocieerd met neurologische afwijkingen, epilepsie en slaapproblemen (2).

Op MRI-scans worden bij ongeveer 60% van de personen met KLEFS1 witte stof-afwijkingen gezien. Deze zijn echter aspecifiek en behoeven geen interventie. Andere beschreven afwijkingen zijn: gedilateerde ventrikels, hypoplasie van het corpus callosum en cerebellaire hypoplasie. Er zijn nog geen gegevens bekend over het voorkomen van neurologische beelden op latere leeftijd. (2,26)

Epilepsie ontstaat bij ongeveer 30% van de mensen met KLEFS1 en begint vaak in de kinderleeftijd. In het eerste levensjaar wordt regelmatig het syndroom van West en Lennox Gastaut gezien. Op latere leeftijd ziet men vaak absences en motorisch focale insulten met verminderde gewaarwording. Soms zijn er ook tonisch-clonische insulten (2). Bij alle patiënten met KLEFS1 wordt met het ouder wordt de frequentie van aanvallen lager en is daardoor het aantal anti-epileptica wat nodig is om de epilepsie goed te behandelen lager. De mate van ontwikkelingsachterstand hield geen verband met het begin en de frequentie van de aanvallen of met resistentie tegen medicijnen (27). Hypocalcemische epilepsie is bij enkele pasgeborenen met KLEFS1 beschreven en gaat gepaard met slechte neurologische ontwikkelingsresultaten (28).

Slaapstoornissen komen voor bij de helft van alle mensen met KLEFS1, waarbij in- en doorslaapproblemen het vaakst voorkomend zijn. Slaapapneu en motorische onrust tijdens slaap zijn tevens beschreven. Slaapstoornissen kunnen in verband staan met

gedragsproblemen en de behandeling van psychopathologie kan slaap verbeteren. Hiernaast kan een plotselinge periode van slapeloosheid een voorbode van een episode van regressie zijn. Er zijn geen KLEFS1-specifieke aanbevelingen voor de behandeling van slaapproblemen, behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak van de slaapstoornis (2,11,26).

Gastro-intestinaal

Obstipatie wordt ongeveer in 50% van de individuen met KLEFS1 gezien (3,5,29). Dit wordt gezien bij alle leeftijden in verschillende mate van ernst. Verschillende bijdragende oorzaken bij patiënten met KLEFS1 zijn hypotonie, verlate zindelijkheid, lage inname van vocht, dieetbeperkingen, medicatie die obstipatie veroorzaken, verminderde fysieke activiteit en hypothyreoïdie (17). Behandeling van obstipatie is niet anders dan bij de populatie zonder verstandelijke beperking. Wanneer obstipatie persisteert ondanks de standaardbehandelingen kan er verwezen worden naar de MDL-arts (2).

Zintuigen

Oogaandoeningen zijn veel voorkomend bij KLEFS1, met name refractieafwijkingen zoals een hoge hypermetropie en strabismus worden veel gezien. Een aantal patiënten hebben CVI. De refractie-afwijkingen worden vaak op jonge leeftijd al gezien terwijl strabismus gedurende het hele leven kan ontstaan. Het is dus belangrijk om de visus regelmatig te controleren volgens lokale protocollen en met meer aandacht op bovenstaande oogaandoeningen in ieder geval tot de leeftijd van 6 jaar vaker (2).

Gehoorverlies wordt bij 29 tot 62% van de patiënten gezien. Het gehoorverlies kan zowel conductief als perceptief of gemixt gehoorverlies zijn (5). Het gehoorverlies is meestal bilateraal en de ernst hiervan varieert. De leeftijd waarop gehoorverlies voor het eerst wordt gezien, varieert vanaf de geboorte tot op volwassen leeftijd, waarbij er soms sprake is van een progressief beeld (3,5,29). Recidiverende oorinfecties worden er in 20-50% gezien, deze dragen mogelijk deels bij aan het conductieve gehoorverlies (30). Daarnaast draagt cerumen impactie ook bij aan het conductieve gehoorverlies. Dit komt bij KLEFS1 vaker voor door de nauwere gehoorgang (2).

Gebitsproblemen zijn tot nu toe weinig beschreven maar zeker aanwezig. Dit komt onder andere door de midfaciale hypoplasie waarbij er sprake is van een onderbeet. Daarnaast is er een casus beschreven waarbij er sprake was van een aantal molaren met meer wortels en taurodontisme (31). Er zijn tevens problemen met de reuk beschreven echter is hier nog maar weinig over bekend (32).

Ouder/naastenperspectief

De zorg voor een kind met KLEFS1 heeft een grote emotionele en praktische impact op ouders en verzorgers. Er is onderzoek gedaan naar de ervaringen van ouders, verzorgers en naasten van mensen met KLEFS1. Het stellen van de diagnose wordt ervaren als confronterend en definitief, maar geeft tegelijk duidelijkheid en opent deuren naar passende hulp en begrip vanuit de omgeving (33,34). Ouders benoemen vooral gedrags- en psychiatrische problemen, communicatiebeperkingen en ontwikkelingsachterstand als de meest belastende symptomen bij hun naasten. Somatische problemen staan voor ouders minder op de voorgrond (15,33,34).

De gevolgen voor het gezinsleven zijn aanzienlijk: verlies van flexibiliteit en vrijheid, beperkingen in werk en financiën, en fysieke klachten door de intensieve zorg. Tegelijkertijd noemen ouders positieve aspecten zoals humor, liefde en geduld, en een herwaardering van

kleine dingen. Zorgen over de toekomst, levenslange afhankelijkheid en kans op regressie blijven echter prominent aanwezig (33,34).

Studies benadrukken dat communicatieproblemen en moeilijk verstaanbaar gedrag de grootste invloed hebben op kwaliteit van leven, zowel voor patiënten als voor hun verzorgers (33,34) Ouders en verzorgers geven aan dat kennis over KLEFS1 onder zorgprofessionals vaak beperkt is, en dat zij veel steun zoeken bij lotgenotengroepen en online netwerken. Er is behoefte aan betere sociale steun, respijtzorg en gerichte emotionele begeleiding tijdens het diagnostisch traject (33,34,35). De meest recente Ithaca-richtlijn adviseert daarnaast om aandacht te hebben voor het emotioneel welzijn van de naasten van iemand met KLEFS1, om hen actief te verwijzen naar betrouwbare informatiebronnen, en waar nodig te overleggen met expertisecentra. Daarnaast wordt geadviseerd om naasten te informeren over mogelijkheden om deel te nemen aan data registraties en natuurlijk beloop studies, waar vaak informatie over te verkrijgen is via expertisecentra (2).

Health watch voor mensen met Kleefstra syndroom.

D = Bij diagnose, X = Herhaaldelijk (zie frequentie in kolom 3), P = Bij problemen, dus op indicatie.

Geadviseerd wordt zo nodig een specialist te betrekken zoals een orthopeed, revalidatiearts, kinderarts, oogarts of uroloog

Healthwatch Kleefstra Syndroom				
Te evalueren	**Bij diagnose**	**0-18 jaar**	**18+**	**Frequentie en opmerkingen**
Congenitaal / genetica				
	D	**P**	**P**	Eenmalig: - echo cor - echo nieren Verwijzing cardioloog of nefroloog op indicatie.
Ontwikkeling en gedrag				
Psychiatrische anamnese	**D**	**X**	**X**	Bij elk bezoek. Overweeg aanvullende diagnostiek wanneer er een vermoeden is op een psychiatrische diagnose en verwijs zo nodig naar een psychiater. Controleer tevens het gebruik van psychofarmaca.
Gedrag	**D**	**X**	**P**	Wees met name op kinderleeftijd alert op gedragsproblemen zoals agressie, zelfverwondend gedrag, agitatie en apathie
Regressie	**D**	**X**	**X**	Wees alert op symptomen van regressie en verwijs bij het vermoeden hiervan naar een ervaren psychiater. Start bij voorkeur olanzapine wanneer er sprake is van een regressie in overleg met een psychiater. Gebruik de Vineland Adaptive Behaviour Scales om tijdens en na de regressie het adaptieve functioneren te monitoren.
Neurologie en zintuigen				

Janna Hol (aios klinische genetica) en Susanne Gerritsen, Myrthe Verhees, Mathilde Wijnschenk (arts VG in opleiding), 2026.

Healthwatch Kleefstra Syndroom				
Epilepsie	**D**	**X**	**X**	Bij elk bezoek controle van de epilepsie. Overweeg beeldvorming (EEG, MRI) bij diagnose, focale epilepsie, regressie of psychose/katatonie.
Slaap	**D**	**X**	**X**	Bij elk bezoek controle van het slaappatroon, slaap hygiëne en overweeg verwijzing naar een slaapteam bij stoornissen in de slaap. Let op paradoxale reacties op slaapmedicatie (benzodiazepines, melatonine).
Visus	**D**	**X**	**P**	Verwijs naar een oogarts bij diagnose en bij een vermoeden op de volgende problemen: strabisme, refractaire afwijkingen en CVI. Bij kinderen tot 6 jaar extra alert zijn op strabisme. Houdt verder de landelijke richtlijn aan voor visusproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking.
Gehoor	**D**	**X**	**P**	Voer een audiologisch onderzoek uit bij diagnose. Tot 6 jaar: jaarlijkse audiologisch onderzoek Na 6 jaar tot adolescentie: tweejaarlijks audiologisch onderzoek Volwassenen: volgens landelijke richtlijn. Wees alert op recidiverende otitiden en cerumen impactie
Communicatie				
Communicatieniveau en taalontwikkeling	**D**	**X**	**P**	Tot 12 jaar: communicatieve vaardigheden minimaal jaarlijks evalueren. Na 12 jaar: herbeoordelen bij regressie, opvallende gedragsverandering of nieuwe onderwijs-/zorgvragen.

Healthwatch Kleefstra Syndroom				
	D	**P**	**P**	Overweeg vroegtijdig inzet van ondersteunde communicatie (gebaren, pictogrammen, spraakcomputer) in samenwerking met logopedie.
Cardiaal				
Cardiale screening	**D**	**X**	**X**	Bij diagnose: anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op cardiale klachten, 12-lead ECG, echocardiografie. Vanaf 18 jaar: jaarlijks ECG ter screening op ritmestoornissen. Overweeg ambulante ritmeregistratie (Holter) bij klachten (palpitaties, syncope, onverklaarde vermoeidheid) of afwijkend ECG. Overweeg bij start van medicatie met mogelijk cardiale bijwerkingen laagdrempelig ECG-controle en overleg cardioloog. Overweeg preoperatief ECG en echocardiografie, gezien risico op ritmestoornissen en (subtiele) cardiale afwijkingen.
Metabool				
	D	**P**	**X**	Bij diagnose: gewicht, lengte, BMI en buikomtrek. Rond begin puberteit (of eerder bij klachten): • Laboratoriumonderzoek: schildklierfunctie (TSH, vrij T4), glucose, lipidenprofiel, vitamine D, B12, foliumzuur. • Botgezondheid**:** Overweeg DEXA-scan of handröntgenfoto bij begin puberteit en/of bij meerdere of onverklaarbare fracturen. Follow-up • Jaarlijks gewicht, BMI en tailleomtrek • Actief adviseren over gezonde voeding en voldoende beweging;

				betrek diëtist/voedingsdeskundige bij overgewicht/obesitas. • Bij obesitas: Elke 1–3 jaar: herhaling glucosemetabolisme, lipidenprofiel en vitaminestatus (vitamine D, B12, foliumzuur). • Bij stemmings- of gedragsproblemen: Screen op hypothyreoïdie en vitaminestatus (vitamine D, B12, foliumzuur).
Gastro-intestinaal				
Obstipatie	**D**	**P**	**P**	Wees alert op het ontstaan van obstipatie en behandel volgens normaal protocol. Let bij regressie extra op obstipatie.
Ouderperspectief				
	D	**P**	**P**	Heb aandacht voor het emotioneel welzijn van de naasten van iemand met KLEFS1, verwijs hen naar betrouwbare informatiebronnen, en overleg/verwijs waar nodig naar expertisecentra. Informeer naasten over kansen om deel te nemen aan data registraties en natuurlijk beloop studies (informatie te verkrijgen via expertisecentra).

Referenties

1. Kleefstra, T., Brunner, H. G., Amiel, J., Oudakker, A. R., Nillesen, W. M., Magee, A., Geneviève, D., Cormier-Daire, V., van Esch, H., Fryns, J. P., Hamel, B. C. J., Sistermans, E. A., de Vries, B. B. A., & van Bokhoven, H. (2006). Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *American Journal of Human Genetics, 79*(2), 370–377. https://doi.org/10.1086/505693
2. Bouman, A., Gaasterland, C. M. W., Sloof-Enthoven, C., Draksler, T. Z., Rots, D., Vermeulen-Kalk, K., Geelen, J. M., Morison, L. D., Morgan, A. T., Wicher, D., Rivero, S., Fernández-Ulibarri, I., Drake, J., O'Donnell Luria, A., Pickup, L., Shalhoub, C., Milani, D., Hennekam, R. C., Tumiene, B., Dies, K. A., … Kleefstra, T. (2026). International clinical evidence-based guideline for Kleefstra syndrome. *Genetics in Medicine, 28*(6), Article 102070. https://doi.org/10.1016/j.gim.2026.102070
3. Rots, D., Bouman, A., Yamada, A., Levy, M., Dingemans, A. J. M., de Vries, B. B. A., Ruiterkamp-Versteeg, M., de Leeuw, N., Ockeloen, C. W., Pfundt, R., et al. (2024). Comprehensive EHMT1 variants analysis broadens genotype-phenotype associations and molecular mechanisms in Kleefstra syndrome. *American Journal of Human Genetics, 111*(8), 1605–1625. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.06.008
4. Aref-Eshghi, E., Kerkhof, J., Pedro, V. P., Groupe DI France, Barat-Houari, M., Ruiz-Pallares, N., Andrau, J. C., Lacombe, D., Van-Gils, J., Fergelot, P., et al. (2021). Evaluation of DNA methylation episignatures for diagnosis and phenotype correlations in 42 Mendelian neurodevelopmental disorders [Erratum]. *American Journal of Human Genetics, 108*(6), 1161–1163. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.022 (Erratum for the original article: Aref-Eshghi et al., 2020, *American Journal of Human Genetics, 106*(3), 356–370, https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.019)
5. Morison, L. D., Kennis, M. G. P., Rots, D., Bouman, A., Kummeling, J., Palmer, E., Vogel, A. P., Liegeois, F., Brignell, A., Srivastava, S., Frazier, Z., Milnes, D., Goel, H., Amor, D. J., Scheffer, I. E., Kleefstra, T., & Morgan, A. T. (2024). Expanding the phenotype of Kleefstra syndrome: Speech, language and cognition in 103 individuals. *Journal of Medical Genetics, 61*(6), 578–585. https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109702
6. Bock, I., Németh, K., Pentelényi, K., Balicza, P., Balázs, A., Molnár, M. J., Román, V., Nagy, J., Lévay, G., Kobolák, J., & Dinnyés, A. (2016). 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, 595*(2), 131–141. https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.027
7. Bloemendaal, M., Vlaming, P., de Boer, A., Vermeulen-Kalk, K., Bouman, A., Kleefstra, T., & Arias Vasquez, A. (2023). The role of the gut microbiota in patients

with Kleefstra syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 192*(7–8), 124–138. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32926

8. Kleefstra, T., van Zelst-Stams, W. A., Nillesen, W. M., Cormier-Daire, V., Houge, G., Foulds, N., van Dooren, M., Willemsen, M. H., Pfundt, R., Turner, A., et al. (2009). Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *Journal of Medical Genetics, 46*(9), 598–606. https://doi.org/10.1136/jmg.2008.062950
9. Willemsen, M. H., Vulto-van Silfhout, A. T., Nillesen, W. M., Wissink-Lindhout, W. M., van Bokhoven, H., Philip, N., Berry-Kravis, E. M., Kini, U., van Ravenswaaij-Arts, C. M., Delle Chiaie, B., et al. (2012). Update on Kleefstra syndrome. *Molecular Syndromology, 2*(3–5), 202–212. https://doi.org/10.1159/000335648
10. Verhoeven, W. M., Egger, J. I., Vermeulen, K., van de Warrenburg, B. P., & Kleefstra, T. (2011). Kleefstra syndrome in three adult patients: Further delineation of the behavioral and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *American Journal of Medical Genetics Part A, 155*(10), 2409–2415. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34186
11. Vermeulen, K., de Boer, A., Janzing, J. G. E., Koolen, D. A., Ockeloen, C. W., Willemsen, M. H., Verhoef, F. M., van Deurzen, P. A. M., van Dongen, L., van Bokhoven, H., Egger, J. I. M., Staal, W. G., & Kleefstra, T. (2017). Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *American Journal of Medical Genetics Part A, 173*(7), 1821–1830. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38280
12. Kummeling, J., Vermeulen-Kalk, K., Souverein, V., van Dongen, L. C. M., Oomens, W., Janzing, J. G. E., Pop-Purceleanu, M., Kleefstra, T., & Egger, J. I. M. (2023). Measuring adaptive behavior in patients with Mendelian neurodevelopmental disorders: Comparison of ABAS-3 and Dutch Vineland scales. *Clinical Neuropsychiatry, 20*(5), 453–461. https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20230507
13. Colijn, M. A., Lakusta, C. M., & Marcadier, J. L. (2023). Psychosis and autism without functional regression in a patient with Kleefstra syndrome. *Psychiatric Genetics, 33*(1), 34–36. https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000330
14. Mitra, A. K., Dodge, J., Van Ness, J., Sokeye, I., & Van Ness, B. (2016). A de novo splice site mutation in EHMT1 resulting in Kleefstra syndrome with pharmacogenomics screening and behavior therapy for regressive behaviors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine, 5*(2), 130–140. https://doi.org/10.1002/mgg3.265
15. Zdolšek Draksler, T., Bouman, A., Guček, A., Novak, E., Burger, P., Colin, F., & Kleefstra, T. (2024). Exploring Kleefstra syndrome cohort phenotype characteristics: Prevalence insights from caregiver-reported outcomes. *European Journal of Medical Genetics, 72*, Article 104974. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104974

16. Yamaguchi, Y., D'Mello, A., Willer, B. L., Argote-Romero, G., & Tobias, J. D. (2020). Anesthetic management of an infant with Kleefstra syndrome during direct laryngoscopy and rigid bronchoscopy: A case report. *A&A Practice, 14*(7), Article e01222. https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001222
17. Bouman, A., Geelen, J. M., Kummeling, J., Schenck, A., van der Zwan, Y. G., Klein, W. M., & Kleefstra, T. (2024). Growth, body composition, and endocrine-metabolic profiles of individuals with Kleefstra syndrome provide directions for clinical management and translational studies. *American Journal of Medical Genetics Part A, 194*(5), Article e63472. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63472
18. Boogaard, R., Huijsmans, S. H., Pijnenburg, M. W., Tiddens, H. A. W. M., de Jongste, J. C., & Merkus, P. J. F. M. (2005). Tracheomalacia and bronchomalacia in children: Incidence and patient characteristics. *Chest, 128*(5), 3391–3397. https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3391
19. Stewart, D. R., & Kleefstra, T. (2007). The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 145C*(4), 383–392. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30148
20. Xie, H., He, P., Sheng, Q., et al. (2025). Highlighting cardiovascular manifestations of Kleefstra syndrome: Literature review and clinical insights. *BMC Cardiovascular Disorders, 25*(1), Article 175. https://doi.org/10.1186/s12872-025-04610-1
21. Kolhi U. (2019) Shone's complex in a patient with chromosome 9q34.3 deletion (Kleefstra syndrome). Cardiol Young. DOI: 10.1017/S104795111800210X
22. Vasireddi, S. K., Draksler, T. Z., Bouman, A., Kummeling, J., Wheeler, M., Reuter, C., Srivastava, S., Harris, J., Fisher, P. G., Narayan, S. M., Wang, P. J., Badhwar, N., Kleefstra, T., & Perez, M. V. (2023). Arrhythmias including atrial fibrillation and congenital heart disease in Kleefstra syndrome: A possible epigenetic link. *Europace, 26*(1), Article euae003. https://doi.org/10.1093/europace/euae003
23. Vargiami, E., Ververi, A., Al-Mutawa, H., Gioula, G., Gerou, S., Rouvalis, F., Kambouris, M., & Zafeiriou, D. I. (2016). Multiple coronary artery microfistulas in a girl with Kleefstra syndrome. *Case Reports in Genetics, 2016*, Article 3056053. https://doi.org/10.1155/2016/3056053
24. Okur, V., Nees, S., Chung, W. K., & Krishnan, U. (2018). Pulmonary hypertension in patients with 9q34.3 microdeletion-associated Kleefstra syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A, 176*(9), 1773–1777. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38852
25. Lee, R., Lee, M. S., & Moon, J. E. (2023). A Korean male with Kleefstra syndrome presented with micropenis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 28*(4), 308–311. https://doi.org/10.6065/apem.2244174.087
26. Castellucci, G., Juhász, C., & Luat, A. F. (2023). Longitudinal imaging in Kleefstra syndrome—Brief report and literature review. *Annals of the Child Neurology Society, 1*(3), 244–249. https://doi.org/10.1002/cns3.20032

27. Giacomini, T., Cordani, R., Bagnasco, I., Vercellino, F., Giordano, L., Milito, G., Ferrero, G. B., Mandrile, G., Scala, M., Meli, M., Falsaperla, R., Luria, G., De Grandis, E., Canale, E., Amadori, E., Striano, P., Nobili, L., & Siri, L. (2023). Electroclinical features of epilepsy in Kleefstra syndrome. *Neuropediatrics, 54*(6), 433–438. https://doi.org/10.1055/s-0043-1775977
28. Huang, Y.-C., Chao, Y.-C., & Lee, I.-C. (2022). Syndromic and non-syndromic etiologies causing neonatal hypocalcemic seizures. *Frontiers in Endocrinology, 13*, Article 998675. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.998675
29. Schmidt, S., Nag, H. E., Hunn, B. S., Houge, G., & Hoxmark, L. B. (2016). A structured assessment of motor function and behavior in patients with Kleefstra syndrome. *European Journal of Medical Genetics, 59*(4), 240–248. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.01.004
30. Ciaccio, C., Scuvera, G., Tucci, A., Gentilin, B., Baccarin, M., Marchisio, P., Avignone, S., & Milani, D. (2018). New insights into Kleefstra syndrome: Report of two novel cases with previously unreported features and literature review. *Cytogenetic and Genome Research, 156*(3), 127–133. https://doi.org/10.1159/000494532
31. Karlak, V., Jankowski, J., Kolasińska, J., & Nijakowski, K. (2023). Kleefstra syndrome—Dental manifestations and needs: A case report with a literature review. *Case Reports in Dentistry, 2023*, Article 2478465. https://doi.org/10.1155/2023/2478465
32. Tzimourta, K. D. (2025). Machine learning algorithms in EEG analysis of Kleefstra syndrome: Current evidence and future directions. *Sensors, 25*(11), Article 3420. https://doi.org/10.3390/s25113420
33. van Till, S. A. L., Bouman, A., Kleefstra, T., & Bunnik, E. M. (2025). Parental experiences and needs in Kleefstra syndrome: A semi-structured interview study. *European Journal of Medical Genetics*, Advance online publication, Article 105037. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2025.105037
34. Krystamtsi, C., Tsibidaki, A., & Katsarou, D. V. (2026). Quality of life in families of children with rare genetic syndromes. In Interdisciplinary perspectives on genetic syndromes and human development (pp. 159–184). IGI Global Scientific Publishing. https://doi.org/10.4018/979-8-3373-8485-6.ch006
35. Vermeulen, K., Staal, W. G., Janzing, J. G., van Bokhoven, H., Egger, J. I. M., & Kleefstra, T. (2017). Sleep disturbance as a precursor of severe regression in Kleefstra syndrome suggests a need for firm and rapid pharmacological treatment. *Clinical Neuropharmacology, 40*(4), 185–188. https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000226