Kleefstra Sendromu Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Çağatay Günay
Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi
04.05.2025

SUNUM PLANI

- Olgu Takdimi
- Kleefstra Sendromu
- Katkılar - Sorular

- 5 yaş, kız
- Nöbet geçirme

Nöbet

- Başlangıç: 18 ay
- Fokal tonik-klonik
- 2-3 dakika
- Başlarda 1-2/hafta, zamanla azalma

ÖZGEÇMİŞ

Prenatal: takipli, sorunsuz

Natal: 38+4 GH, C/S, 3400 gr

Postnatal: Postanatal adaptasyon sorunu yok. YDYBÜ yatışı yok.

Aşıları tam, takipli.

Nöromotor gelişim geriden

Bilinen başka hastalık yok.

Anne: 33 yaş, sağ, sağlıklı, G1P1A0C0

Baba: 36 yaş, sağ, sağlıklı

Akrabalık yok.

Ailede nörolojik hastalık yok.

SOYGEÇMİŞ

Baş kontrolü: 9 ay

Destekli oturma: 12 ay

Desteksiz oturma: 20 ay

Konuşma: 44 ay

NÖROMOTOR GELİŞİM

NÖROLOJİK MUAYENE

Bilinç açık, genel durumu iyi.

Göz hareketleri ağrısız, her yöne serbest.

Işık refleksi direkt/indirekt normoaktif.

Kas gücü bilateral üst ve alt ekstremite distal ve proksimal gruplarda MRC skorlamasına göre 5/5

DTR alt ve üst ekstemitede normoaktif.

Duyu muayenesi normal.

Serebellar muayene normal.

Meningeal irritasyon bulgusu yok.

Döküntü leke yok.

Patolojik refleksi yok.

DİSFORMİK BULGULAR

- Mikrosefali (-2,78 SDs)
- Kaba yüz
- Basık burun kökü
- Anteverte burun delikleri
- Hipertelorizm
- Yukarı eğimli palpebral fissürler
- Sinofris
- Karp ağız
- Çıkkın çene
- Malforme kulaklar
- Diş anomalileri

Laboratuvar

WBC: 5200/mm3
NEU: 2600/mm3
LYM: 2000/mm3
HGB: 13.5 gr/dL
PLT: 360000/mm3

CK: 76 U/L
AST: 31 U/L
ALT: 21 U/L
LDH: 122 U/L
CRP: 2 mg/L
ESR: 6 mm/saat

Diğer biyokimyasal parametreler, TFT, vitamin B12, folat, 25-OH VitD3 normal

Genetik

Metabolik

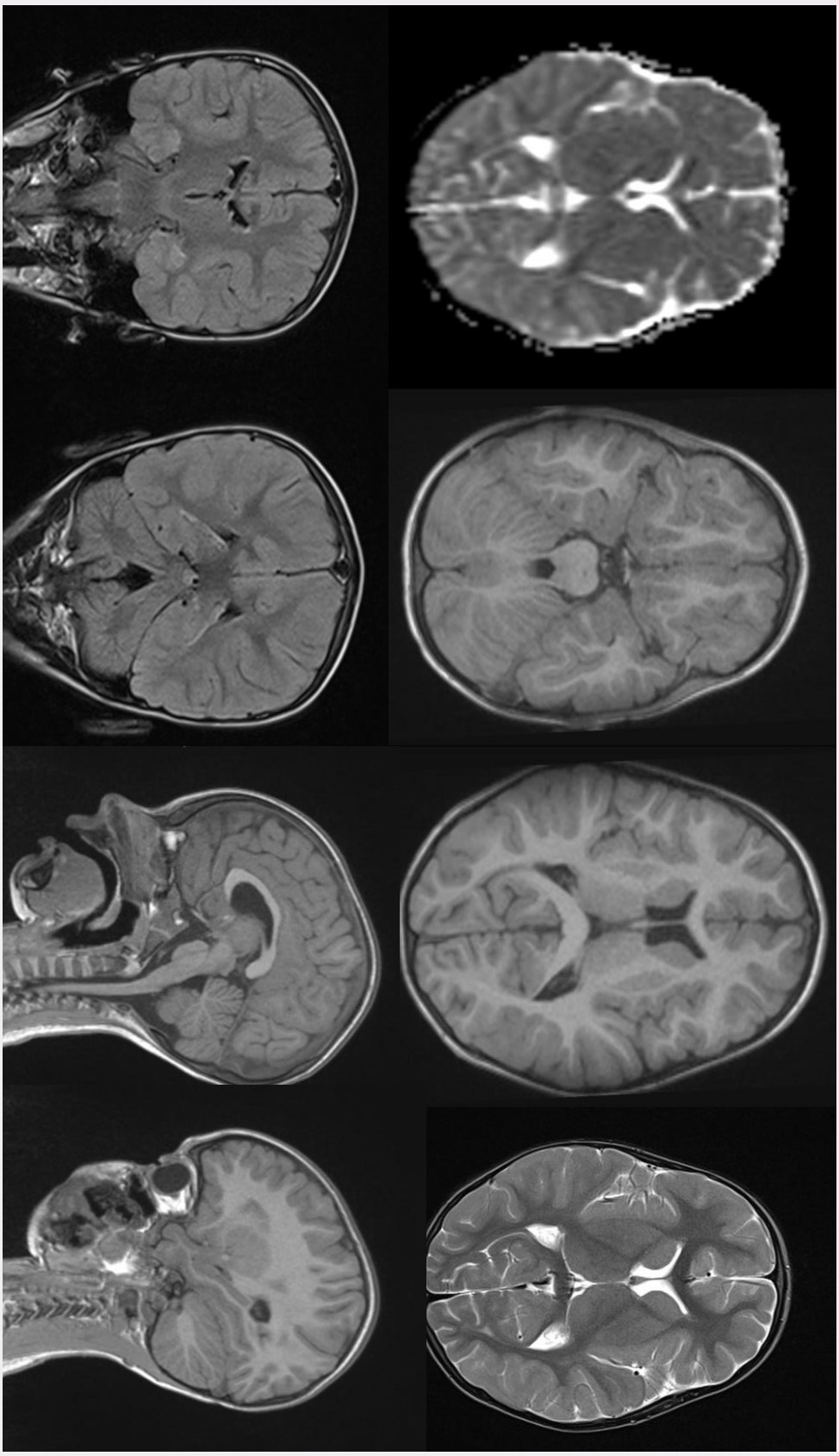
EEG/EMG

MRG

Genetik

Metabolik

EEG/EMG



MRG

Genetik

Metabolik

EEG/EMG

MRG

EEG

Zemin ritmi	Uyku düzeni	Epileptik anormallik
Normal	Normal	Fokal, asenkron

EMG

Sinir iletim çalışması	İğne EMG
Normal	Normal

Genetik

Metabolik

EEG/EMG

MRG

Tandem MS: normal

Serum aminoaminoasitleri: normal

İdrar organik asitleri: normal

Venöz laktat: 1,02 mmol/L

Amonyak: 22 µmol/L

Biotinidaz aktivitesi: 12,8 nmol/dk/mL (5,5-17)

Kan gazı: normal

Pirüvat: 0,55 mg/dl (0,36–0,59)

Laktat/pirüvat oranı: 3.1

Lökosit GAA aktivitesi: 2,6

Abdomen USG: normal

EKG, EKO: normal

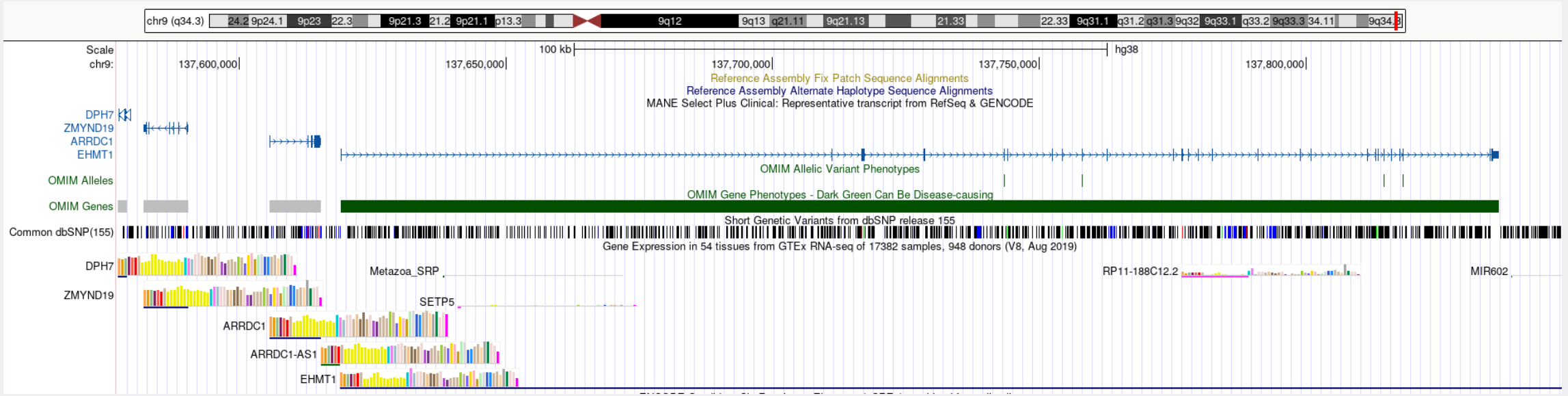
Oftalmolojik bakı: normal

OAE, BERA: normal

Kromozom analizi	• 46, XY
32 gen içeren ID paneli	• Normal
Angelman sendromu ve Prader-Willi Sendromu FISH	• Normal
16 gen içeren erken başlangıçlı epilepsi paneli	• Normal
21 gen içeren yaygın epileptik sendrom gen paneli	• Normal
Tüm ekzom dizileme	• Normal

Mikrodizileme

9q34.3 (chr9:137423394-138124196, GRCh38/hg38) ~700 kb del



EHMT1 geni → Kleefstra sendromu 1

Genetik

https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hg

TEDAVİ VE TAKİP

- Levetirasetam, karbamazepin, klobazam
- Fiziksel rehabilitasyon
- Özel eğitim
- Dil-konuşma terapisi

OLGU 2

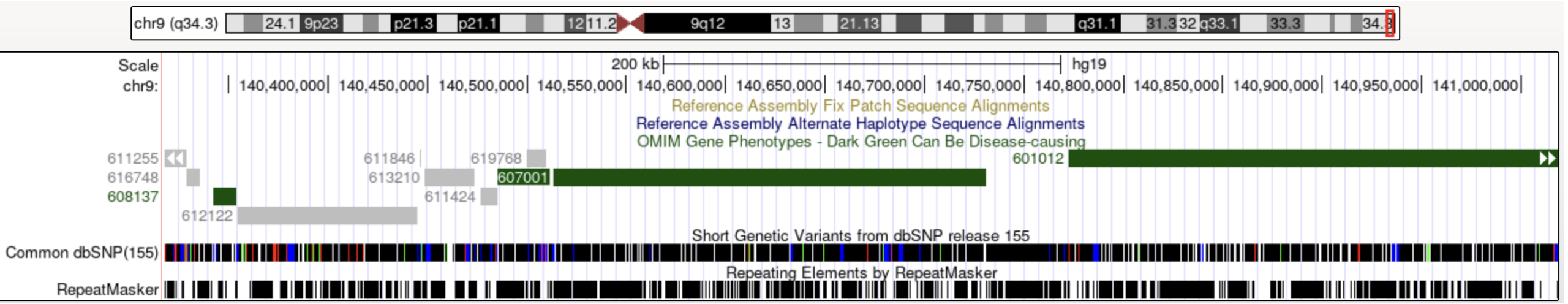
- 8 yaş, kız
- Perinatal ve soygeçmiş öyküsü özelliksiz
- Hipotonik süt çocuğu
- Gelişim geriliği

- Korpus kallozum agenezisi
- İşitme kaybı

- Nöbet yok + EEG normal
- EKG, EKO, Abdominal USG normal

Mikrodizileme

9q34.4 140,317,846-141,018,648 (~700 kb) delesyon



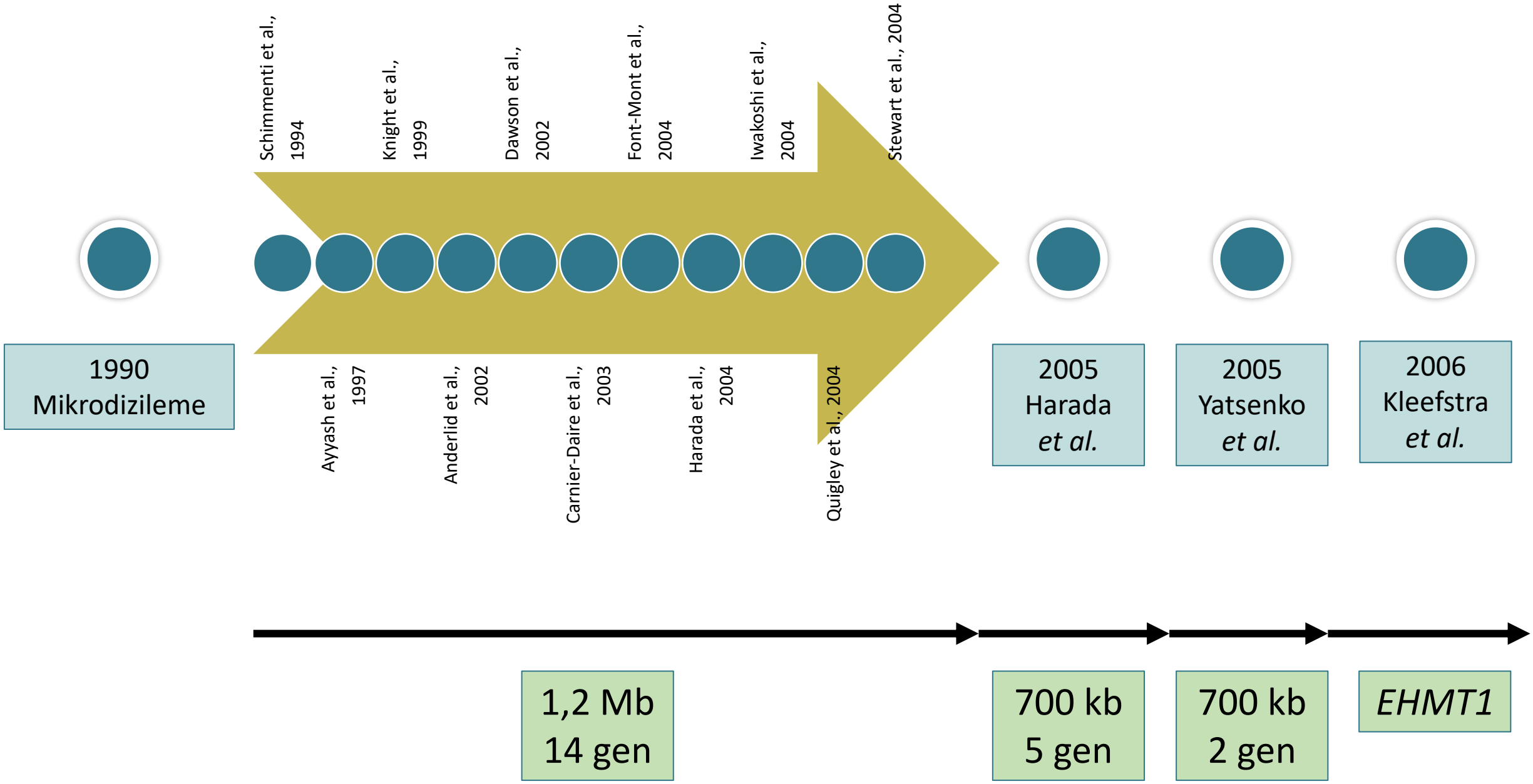
EHMT1 geni → Kleefstra sendromu 1

KLEEFSTRA SENDROMU

- Tarihçe
- Patomekanizma
- Klinik bulgular
- Tanı

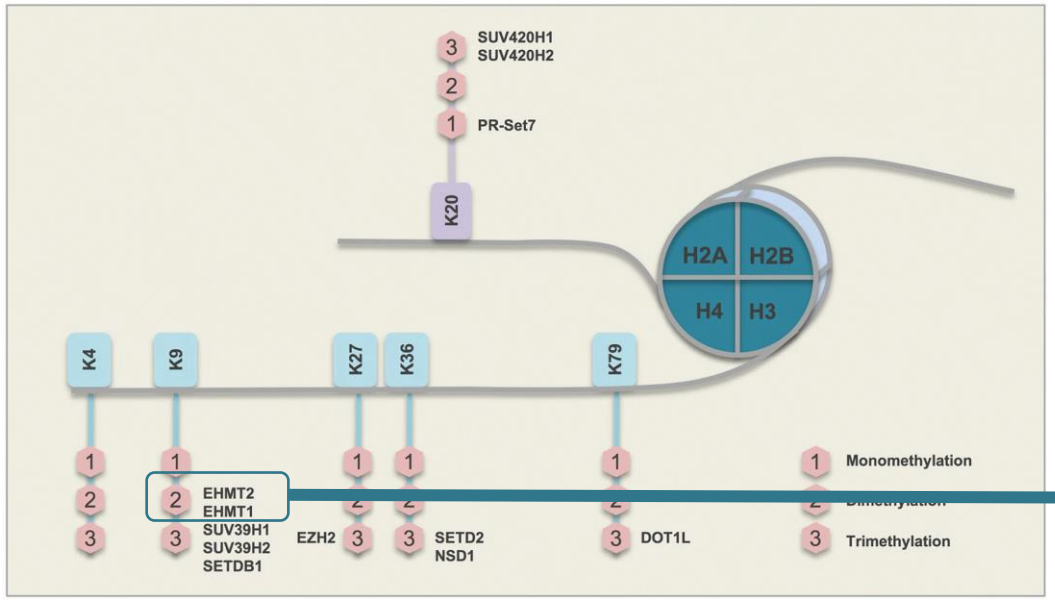
Tarihçe

1990
Mikrodizileme


Schimmenti et al., 1994
Knight et al., 1999
Dawson et al., 2002
Font-Mont et al., 2004
Iwakoshi et al., 2004
Stewart et al., 2004
1990 Mikrodizileme
Ayyash et al., 1997
Anderlid et al., 2002
Carnier-Daire et al., 2003
Harada et al., 2004
Quigley et al., 2004
2005 Harada et al.
2005 Yatsenko et al.
2006 Kleefstra et al.
1,2 Mb 14 gen
700 kb 5 gen
700 kb 2 gen
EHMT1

KLEEFSTRA SENDROMU 1

- *EHMT1* geni
  - 9q34.3
  - 28 ekzon
  - Ökromatin histon metiltransferaz 1
- 1:36000
- OD
- *de novo* intragenik varyantlar – hafif klinik
  9q34.3 delesyonu
  - <1 Mb – hafif klinik
  - >1 Mb – ağır klinik



EHMT1
+
EHMT2

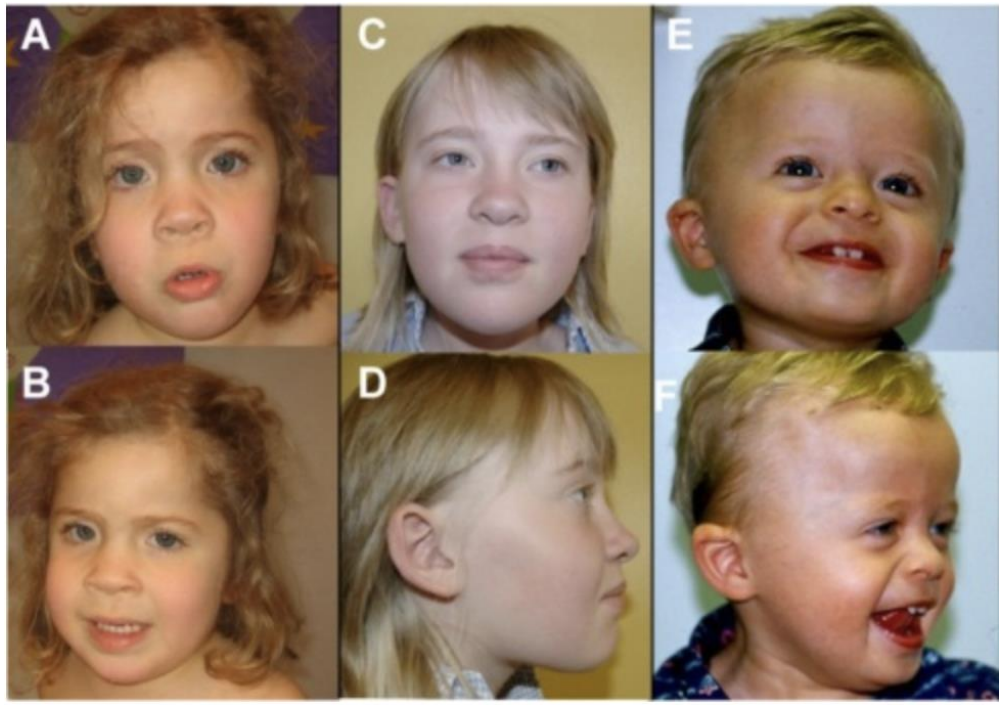
Kardiyomiyosit döngüsü

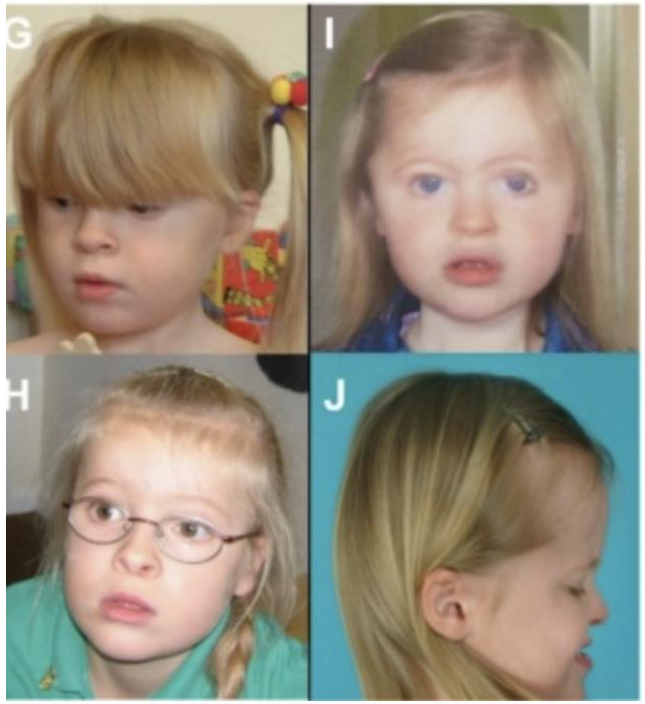
Sinaptik plastisite

Öğrenme Hafıza

BDNF → sinaptik ölçekleme


KLEEFSTRA SENDROMU 1
Zihinsel yetersizlik
Karakteristik yüz özellikleri
Çocukluk çağı hipotonisi
Hipermetropi
İşitme kaybı
Motor gelişim gecikmesi
Kardiyak defektler
Renal defektler
Genital anomaliler
Epilepsi
Otizm spektrum bozukluğu
Psikiyatrik hastalıklar
Korpus kallozum hipoplazisi
Kortikal hipoplazi
Beyaz cevher anomalileri





Kleefsta and Nicole de Leeuw, 2023

KLEEFSTRA SENDROMU 2

KMT2C

- 7q36, 59 ekzon
- Lizin-N-metilltransferaz 2C – H3K4me1
- OD
- Nokta mutasyon > Delesyon
- Benzer klinik özellikler – Daha hafif dismorfizm

Kleefsta and Nicole de Leeuw, 2023

Karyotip analizi

Mikrodizileme

Sanger dizileme

Gen hedefli del/dup analizleri

Epigenetik imza analizi

Karyotip analizi	Dengeli translokasyon
Mikrodizileme	~ %45 tanısal İntragenik delesyonları atlayabilir.
Sanger dizileme	~ %45 tanısal Ekzon/tüm gen delesyonlarını atlar.
Gen hedefli del/dup analizleri	~ %5 tanısal Kırılma noktalarını atlayabilir.
Epigenetik imza analizi	Klinik + Dizi analizi (-) Mikroarray (-) Klinik + VUS varyant

Epigenetik imza analizi *“Epi-imza”*

Kromozom analizi, Mikrodizileme, Sanger dizileme, WES, WGS

TANISIZ

EPİGENETİK İMZA ANALİZİ

Epigenetik imza analizi *“Epi-imza”*

Belirli bir sendroma **özgü**, tekrar eden ve **genom** düzeyinde iz bırakan DNA **metilasyon** paterni

>80 hastalık

Cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy, autosomal dominant	DNMT1
ARID1A duplication-related syndrome	ARID1A
Arboleda-Tham syndrome	KAT6A
Alpha-thalassemia/impaired intellectual development syndrome, X-linked	ATRX
BAFopathies: Coffin-Siris (CSS1-4) & Nicolaides-Baraitser (NCBRS) syndromes	ARID1A, ARID1B, SMARCB1, SMARCA4, SMARCA2
Branchial arch abnormalities, choanal atresia, athelia, hearing loss, and hypothyroidism syndrome	KMT2D
Beck-Fahrner syndrome	TET3
Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome	PHF6
Blepharophimosis-impaired intellectual development syndrome	SMARCA2
Cornelia de Lange syndromes 1-4	NIPBL, RAD21, SMC3, SMC1A
Cornelia de Lange syndrome 1	NIPBL
Cornelia de Lange syndrome 2	SMC1A
Cornelia de Lange syndrome 3	SMC3
Cornelia de Lange syndrome 4	RAD21
CHARGE syndrome	CHD7
Congenital heart defects, dysmorphic facial features, and intellectual developmental disorder	CDK13, CCNK
Chromosome 19p13.13 deletion syndrome	Chr19p13.13p13.2 deletion
Chromosome 1p36 deletion syndrome	Chr1p36 deletion

Chromosome Xp11.22 duplication syndrome	ChrXp11.22 duplication
Börjeson-Forssman-Lehmann, Chung-Jansen and White Kernohan syndromes	PHIP, PHF6, DDB1
Chung-Jansen syndrome	PHIP
Clark-Baraitser syndrome	TRIP12
BAFopathies: Coffin-Siris syndrome 1 & 2	ARID1A, ARID1B
Coffin-Siris syndrome 1	ARID1B
Coffin-Siris syndrome 2	ARID1A
Coffin-Siris syndrome 3	SMARCB1
Coffin-Siris syndrome 4	SMARCA4
Coffin-Siris syndrome 4	SMARCA4
Coffin-Siris syndrome 6	ARID2
Developmental and epileptic encephalopathy 54	HNRNPU
Developmental and epileptic encephalopathy 94	CHD2
DEGCAGS syndrome	ZNF699
Developmental delay with variable intellectual disability and dysmorphic facies	JARID2
Diets-Jongmans syndrome	KDM3B
Down syndrome	Chr21 trisomy
Williams-Beuren region duplication syndrome	Chr7q11.23 duplication
Dystonia 28, childhood-onset	KMT2B
Fanconi anemia	FANCA, FANCC, FANCD2, FANCG, FANCI, FANCL
Floating Harbour syndrome	SRCAP
Gabriele-de Vries syndrome	YY1
Genitopatellar syndrome	KAT6B
Hao-Fountain syndrome	USP7
Hunter McAlpine craniosynostosis syndrome	Chr5q35 duplication involving NSD1
Helsmoortel-van der Aa syndrome	ADNP

Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 1	DNMT3B
Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2-4	CDCA7, ZBTB24, HELLS
Intellectual developmental disorder with autism and macrocephaly	CHD8
Intellectual developmental disorder with microcephaly and with or without ocular malformations or hypogonadotropic hypogonadism	SOX11
Intellectual developmental disorder with seizures and language delay	SETD1B
Intellectual developmental disorder with dysmorphic facies, speech delay, and T-cell abnormalities	BCL11B
Kabuki syndrome 1 & 2	KMT2D, KDM6A
Kabuki syndrome 1	KMT2D
Kabuki syndrome 2	KDM6A
KBG syndrome	ANKRD11
Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 23; KBGS syndrome	SETD5, ANKRD11
KDM2B-related syndrome	KDM2B
Koolen de Vreis syndrome	KANSL1
Kleefstra syndrome 1	EHMT1
Luscan-Lumish syndrome	SETD2
Menke-Hennekam syndrome 1 & 2	CREBBP, EP300
Mowat-Wilson syndrome	ZEB2
Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 21	CTCF
Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 23	SETD5
Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 51	KMT5B
Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 7	DYRK1A
Intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic, Armfield type	FAM50A
Intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic, Claes-Jensen type	KDM5C
Intellectual developmental disorder, X-linked syndromic, Nascimento type	UBE2A
Intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic, Snyder-Robinson type	SMS

MSL2-related syndrome	MSL2
Nicolaides-Baraitser syndrome	SMARCA2
Neurodevelopmental disorder with dysmorphic facies and behavioral abnormalities	SRSF1
Neurodevelopmental disorder with hypotonia, stereotypic hand movements, and impaired language	MEF2C
NSD2 duplication-related syndrome	NSD2
Phelan-McDermid syndrome	Chr22q13.3 deletion
PRC2 complex disorders (Weaver and Cohen-Gibson syndromes)	EZH2, EED
Neurooocular syndrome	PRR12
Pitt-Hopkins syndrome	TCF4
Potocki-Lupski syndrome	Chr17p11.2 duplication
Renpenning syndrome	PQBP1
Rahman syndrome	H1-4
Rubinstein-Taybi syndrome 1 and 2	CREBBP, EP300
Rubinstein-Taybi syndrome 1	CREBBP
Rubinstein-Taybi syndrome 2	EP300
Ohdo syndrome, SBBYSS variant	KAT6B
Sifrim-Hitz-Weiss syndrome	CHD4
SLC32A1-related syndrome	SLC32A1
Smith-Magenis syndrome	Chr17p11.2 deletion
Sotos syndrome	NSD1
Tatton-Brown-Rahman syndrome	DNMT3A
Turner syndrome	ChrX deletion; 45,X
Velocardiofacial syndrome	Chr22q11.2 deletion
Wiedemann-Steiner syndrome	KMT2A
White-Kernohan syndrome	DDB1
Wolf-Hirschhorn syndrome & Rauch-Steindl syndrome	Chr4p16.3 deletion, NSD2

Williams-Beuren syndrome	Chr7q11.23 deletion
Witteveen-Kolk syndrome	SIN3A
Wieacker-Wolff syndrome	ZC4H2
Intellectual developmental disorder, X-linked 93	BRWD3
Intellectual developmental disorder, X-linked 97	ZNF711
Klinefelter syndrome	ChrX duplication; 47,XXY
Hypermethioninemia with deficiency of S-adenosylhomocysteine hydrolase*	AHCY
Diamond-Blackfan anemia 1*	RPS19
Diamond-Blackfan anemia 5*	RPL35A
Developmental delay with or without dysmorphic facies and autism*	TRRAP
Desanto-Shinawi syndrome*	WAC
Hypercholesterolemia, familial, 1*	LDLR
Intellectual developmental disorder with dysmorphic facies and behavioral abnormalities*	FBXO11
KMT2C-related syndrome*	KMT2C
Neurodevelopmental-craniofacial syndrome with variable renal and cardiac abnormalities*	ZMYM2
PHF12-related syndrome*	PHF12
SETD1A-related syndrome*	SETD1A
Schuurs-Hoeijmakers syndrome*	PACS1
Intellectual developmental disorder, X-linked 112*	ZMYM3

Epigenetik imza analizi *“Epi-imza”*

Belirli bir sendroma **özgü**, tekrar eden ve **genom** düzeyinde iz bırakan DNA **metilasyon** paterni

DNA’mızın nükleotid dizisi değil, **nasıl okunduğu**,
hangi genlerin **sessize alındığı ya da aktif bırakıldığı** bilgisi

Epigenetik imza analizi *“Epi-imza”*

Belirli bir sendroma **özgü**, tekrar eden ve **genom** düzeyinde iz bırakan DNA **metilasyon** paterni

DNA’mızın nükleotid dizisi değil, **nasıl okunduğu**,
hangi genlerin **sessize alındığı ya da aktif bırakıldığı** bilgisi

CpG adalarının analizi

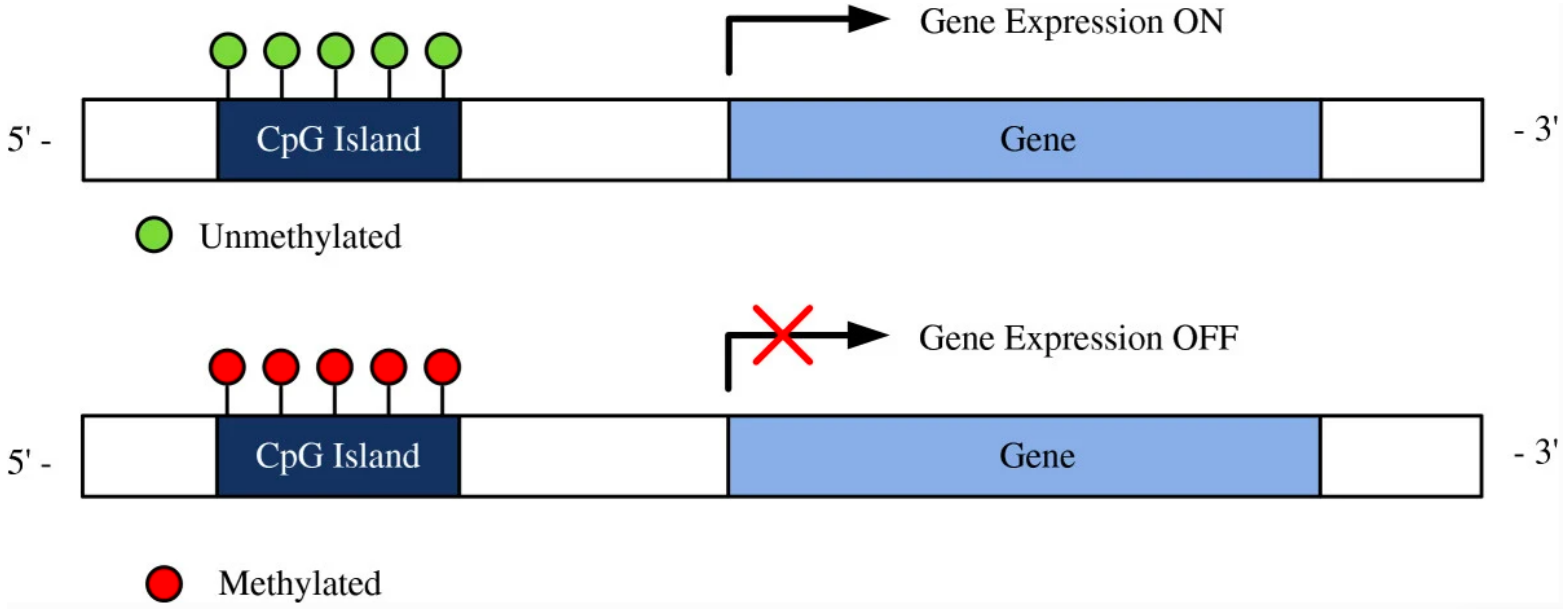
CpG adaları

Sitozin + Guanin → dinükleotid bölgeler

Promoter bölgeleri

>200 baz çiftinden uzun

Normalde metillenmemiş → yani gen ifadesine açık



- Periferik kan
- Amniotik sıvı
- Kemik iliği
- Hücre kültürü
- Fibroblast
- Taze dokular
- Donmuş dokular
- İzole DNA

Tüm genom bisülfid sekanslama (WGBS)

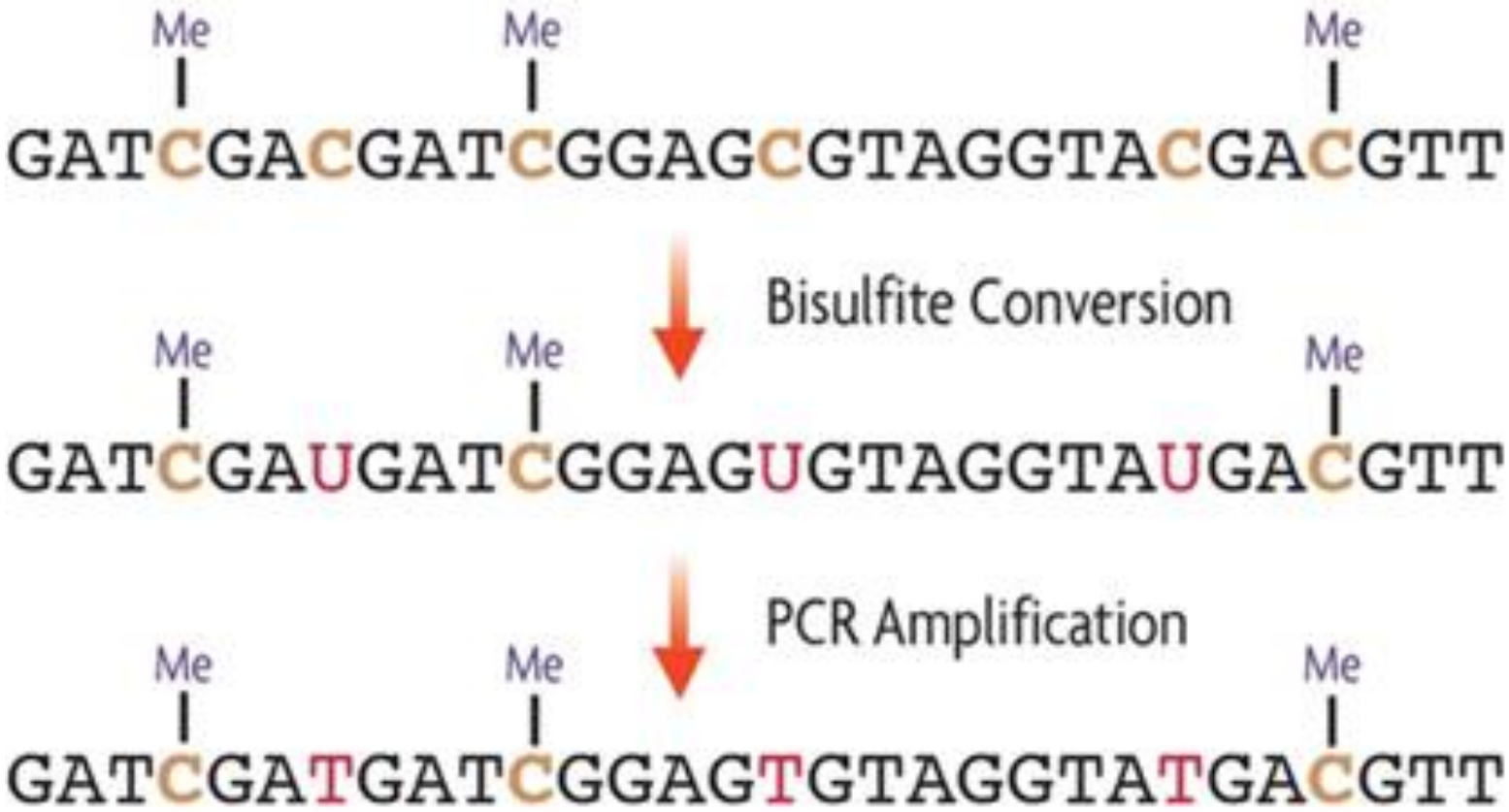
Metilasyon EPIC Array (Illumina)

Hedefli bisülfid sekanslama

Tüm genom bisülfid sekanslama (WGBS)	• Altın standart • 28 milyon CpG lokusu • Yüksek çözünürlük, yüksek maliyet
Metilasyon EPIC Array (Illumina)	• Klinik pratikte en yaygın • ~850.000 CpG lokusu • Promoter odaklı, uygun maliyetli
Hedefli bisülfid sekanslama	• Spesifik gen/metilasyon bölgesi • Tanı öncesi tarama veya araştırma için

DNA metilasyon bozuklukları

Tüm genom bisülfid sekanslama (WGBS), Metilasyon EPIC Array (Illumina), Hedefli bisülfid sek.



DNA metilasyon bozuklukları	Tüm genom bisülfid sekanslama (WGBS), Metilasyon EPIC Array (Illumina), Hedefli bisülfid sek.
Histon modifikasyonları	ChIP-seq (Chromatin Immunoprecipitation Sequencing)
Kromatin erişebilirliği	ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin)
Kodlamayan RNAlar	RNA sekanslama

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJLAR

- Zihinsel yetersizlik + Karakteristik yüz bulguları → Kleefstra sendromu
- Mikrodizileme unutulmamalı
- Ulaşılabilir epigenetik analizler

TEŞEKKÜRLER

Botan Vadisi Milli Parkı, Siirt