



# Kleefstra syndroom



INFORMATIE VOOR DE ARTS

---

## ALGEMEEN

**Het Kleefstra syndroom is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de lange arm van chromosoom 9.**

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie uit de database van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. In 2009 waren ongeveer 75 mensen in de medische wetenschappelijk literatuur beschreven.

### Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met het Kleefstra syndroom bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze microdeletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Specifieke aandachtspunten bij de follow-up van kinderen die gediagnostiseerd zijn met het Kleefstra syndroom zijn:

- een algeheel lichamelijk onderzoek
  - echo-onderzoek van de nieren en urinewegen
  - een controle van het gehoor en evaluatie van de spraak
  - onderzoek of er aanwijzingen zijn voor gastro-oesofageale reflux
  - slaapanamnese
  - eenmalige cardiologisch onderzoek (echo en ECG). Intensieve behandeling van luchtweginfecties wordt geadviseerd.
  - MRI-cerebrum bij epilepsie, bewegingsstoornissen, extreme apathie/catatonie of psychomotore regressie
  - consult klinische genetica
- (Kleefstra, GeneReviews 2015)

Het is belangrijk dat ouders ondersteuning krijgen bij gedragsproblemen.

## Belangrijkste kenmerken

Bij het Kleefstra syndroom zijn meestal de volgende kenmerken aanwezig: psychomotore retardatie (meeste matig tot ernstige spectrum, hoewel ook enkele mild zijn aangedaan en een IQ van rond de 70 hebben), ernstige expressieve spraakontwikkelingsstoornis met over het algemeen ook nauwelijks spraakontwikkeling, hypotonie, dysmorphe kenmerken en leerproblemen (Kleefstra GeneReviews 2015). Andere kenmerken die vaker voorkomen zijn: aangeboren hartafwijkingen (50%), epilepsie (30%), nierafwijkingen (10-30%) en bij jongens milde geslachtsafwijkingen, slaapstoornissen en gedragsproblemen.

## Oorzaak

Bij het Kleefstra syndroom is er een microdeletie in band q34 op chromosoom 9. Deze band ligt dichtbij het uiteinde van het chromosoom: het subtelomeer. Daarom heet het Kleefstra syndroom ook wel het 9q subtelomeer deletie syndroom of het 9q34 microdeletiesyndroom.

De kenmerken van het Kleefstra syndroom ontstaan waarschijnlijk door het volledig ontbreken van het *EHMT1* gen (Kleefstra 2006/1; Kleefstra 2006/2). Dit is dan ook de meest voorkomende oorzaak (bij 75%). Bij een kleiner deel van de mensen met het Kleefstra syndroom (25%) is dit het gevolg van een mutatie in het *EHMT1* gen.

Tot nu toe is bij de meeste mensen met dit syndroom de novo. De kans op herhaling bij een eventueel volgende zwangerschap is dan heel klein. Slechts bij een enkele casus is de deletie het gevolg van een chromosoomtranslocatie of van een mozaïek bij één van beide ouders. In andere gevallen hebben de ouders meestal een translocatie waarbij chromosoom 9 betrokken is waardoor Kleefstra syndroom gemakkelijker kan ontstaan. In deze gevallen is er een verhoogde kans op herhaling. Als het Kleefstra syndroom de oorzaak is van een mutatie in het *EHMT1* gen dan is dat, bij de tot nu toe beschreven casus, ook de novo. De kans op herhaling is dan heel klein.

De diagnose Kleefstra syndroom kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH, SNP array of Next Generation Sequencing (NGS)). Om een mutatie in het *EHMT1* gen op te sporen kan gebruik worden gemaakt van NGS of conventioneel Sanger sequencing.

De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus counseling over het herhalingsrisico en verdere uitleg over de manier van overerving, ook voor eventueel andere familieleden.

---

## KLINISCHE KENMERKEN

### Zwangerschap en bevalling

Over 13 zwangerschappen is informatie bekend. De meeste verliepen zonder problemen. Bij 3 was sprake van verminderde foetale beweging (Unique).

### Neonatale problemen

Er zijn enkele baby's met Kleefstra syndroom die duidelijke gezondheidsproblemen hadden bij de geboorte. De informatie van Unique laat zien dat het om de volgende problemen ging: cataract; hernia inguinalis of umbilicalis; cardiale problematiek; ernstige luchtweginfectie; laryngo- of tracheomalacie en vesico-ureterale reflux; verminderd gehoor.

## Uiterlijke en lichamelijke kenmerken Ontwikkeling

Een kind met het Kleefstra syndroom lijkt waarschijnlijk meer op andere kinderen met dit syndroom dan op familieleden. Ook zijn er op jonge leeftijd bij het Kleefstra syndroom overeenkomsten met het Downsyndroom. Kinderen met het Kleefstra syndroom hebben vaak meerdere dysmorfe kenmerken. Jonge baby's hebben vaak een brachycefale schedel. Soms is er microcefalie. Verder zijn de wenkbrauwen laag geïmplanteerd kan er sprake van synophrys zijn. Bij sommige kinderen is er sprake van hypertelorisme en epicanthus plooien. Soms is sprake van laag geïmplanteerde oren. Vaak is er een grote, dikke tong die bij jonge baby's uit de mond steekt. Er zijn nog andere veelvoorkomende gezichtskenmerken beschreven (Iwakoshi 2004; Kleefstra 2006/1; Unique). Ook zijn ongewoon gevormde wenkbrauwen (gebogen of juist recht), upslant van de oogleden, verdikte helices, een korte neus met een opgewipte neuspunt, een protrusie van de onderlip, relatief prognatisme en een "tent"-mond beschreven (Kleefstra, Genereviews 2015).

## Ontwikkeling

Het duurt langer voordat de eerste mijlpalen in de ontwikkeling bereikt worden. Er kunnen problemen met het evenwicht zijn. Vaak heeft een kind jarenlange oefening nodig bij het lopen. Bij de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit begeleiding door een fysiotherapeut. Verder kan het kind baat hebben bij hulpmiddelen die via een fysiotherapeut verkregen kunnen worden (Kleefstra 2009). Uiteindelijk gaan de meeste kinderen allemaal lopen.

Er is soms een achterstand in de ontwikkeling van de fijne motoriek. Dit komt door hypotonie in de handen en problemen met het coördineren van bewegingen. Er zijn veel verschillen in de ontwikkeling van de fijne motoriek en de mate van zelfstandigheid. Zindelijk worden duurt langer.

Enkele kinderen leren rond het tweede jaar herkenbare woorden zeggen, maar sommigen leren niet praten. De meeste kinderen zijn sociaal ingesteld, dit draagt bij aan de communicatie. Er is een grote discrepantie tussen het begrip en taalexpressie. Veel kinderen leren gebaren of leren omgaan met communicatie hulpmiddelen.

**Het is van belang om het gehoor regelmatig te controleren, omdat het achteruit kan gaan.**

(Ayyash 1997; Neas 2005; Kleefstra 2006/1; Stewart 2007; Unique)

Er is ondersteuning bij het leren nodig. Het kind heeft baat bij vroeghulp, speciaal onderwijs of een reguliere school met individuele ondersteuning. Vaak is er een kortere spanningsboog en is er meer tijd nodig om informatie te verwerken. Sommige kinderen kunnen niet lezen of schrijven en communiceren hun behoeftes non-verbaal. Anderen ontwikkelen zich meer en kunnen beetje tekenen, schrijven en lezen (Cormier-Daire 2003; Iwakoshi 2004; Kleefstra 2006/2; Stewart 2007; Kleefstra 2009; Unique).

## Voeding en groei

Door de hypotonie kunnen er voedingsproblemen ontstaan. Een calorierijk dieet kan soms van nut zijn, bij een inadequate groei. Soms is kortdurend een neusmaagsonde nodig. Hoewel enkele kinderen op de gebruikelijke leeftijd vast voedsel gaan eten, doen de meesten daar langer over. Gastro-oesofageale reflux en overgeven komen vaak voor. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdikkers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Soms is funduplicatie nodig.

Wanneer de tong uit de mond steekt door hypotonie of wanneer er een verkort tongriempje is, kan begeleiding geboden worden door een diëtist of logopedist. De orale fase duurt bij kinderen met Kleefstra syndroom langer dan bij andere kinderen (Cormier-Daire 2003; Kleefstra 2009; Unique).

Vaak is er bij de geboorte een normaal gewicht en normale lengte. Na de geboorte groeien sommige kinderen niet goed, door de voedingsgerelateerde problemen zoals hier boven besproken. Soms is sprake van een heel kleine lengte. Bij leden van Unique komt een achterstand in de groei net zo vaak voor als een normale groei. Er zijn ook volwassen leden met een gemiddelde lengte (Kleefstra 2006/1; Kleefstra 2009; Unique).

In de medische literatuur zijn mensen met Kleefstra syndroom beschreven die overgewicht hadden. Bij Unique hadden 12 van 14 leden een gewoon gewicht (Cormier-Daire 2003; Kleefstra 2009; Unique). Kleefstra meldt in GeneReviews (2015) dat 50% overgewicht heeft. Alertheid hierop is van belang.

### Gedrag

Bij mensen met het Kleefstra syndroom is het volgende gedrag beschreven: Ouders melden dat hun kinderen meestal sociaal, vrolijk en lief zijn. In de medische literatuur is een aantal keer melding gemaakt van het volgende gedrag: kauwen op voorwerpen, bijten, dwanghandelingen, repetitieve bewegingen maken, woede uitbarstingen, zelfverwonding en agressie naar andere mensen. Veel kinderen met Kleefstra syndroom hebben kenmerken die binnen de autisme spectrum stoornissen vallen. In de puberteit ontstaat soms moeilijk hanteerbaar gedrag. Meestal vermindert dit gedrag bij het ouder worden, maar psychiatrische behandeling is soms nodig. Bij enkele personen helpen medicijnen. Het is belangrijk dat ouders ondersteuning krijgen bij gedragsproblemen (Anderlid 2002; Cormier-Daire 2003; Kannu 2005; Sanger 2005; Kleefstra 2006/1; Stewart 2007; Kleefstra 2009; Unique). Apathie en psychomotore regressie is ook beschreven.

Bij het Kleefstra syndroom kunnen slaapproblemen bestaan. Met name frequent nachtelijk ontwaken, zeer vroeg ontwaken en onvermoeibaarheid overdag zijn beschreven. Enkel slapen goed. Medicatie, waaronder melatonine, werkt gedeeltelijk. Het is van belang deze slaapproblemen te signaleren.

**Families met een kind dat iedere nacht wakker is, moet ondersteuning en zorg geboden worden.**

(Neas 2005; Kleefstra 2006/1; Stewart 2007; Unique).

### Cardiovasculair

Maximaal 50% van de baby's met Kleefstra syndroom wordt, heeft een congenitale hartafwijking.

**Cardiologisch screenend onderzoek bij het stellen van deze diagnose is van belang.**

De meeste voorkomende hartafwijking zijn: een ASD of VSD soms samen met een pulmonalis stenose en een open ductus Botalli. Ook een pulmonalisklepstenose of een aortaklepstenose, evenals een tetralogie van Fallot zijn beschreven (Schimmenti 1994; Ayyash 1997; Stewart 2004; Neas 2005; Stewart 2007; Kleefstra 2009; Unique).

## Epilepsie

Vaak zijn er bij Kleefstra syndroom epilepsie aanvallen. Vaak gaat het om infantiele spasmen en soms om absences tonisch-clonische insulpen en complex partiële aanvallen. Ook zijn koortsconvulsies beschreven. De epilepsie kan op tot volwassen leeftijd beginnen. Uit de beschikbare informatie blijkt dat de epilepsie goed onder controle te houden is met de gebruikelijke medicijnen, dat de ernst minder wordt en dat sommige kinderen er over heen groeien. Wanneer de epilepsie niet goed onder controle te krijgen is, kan verwijzing naar een gespecialiseerd epilepsiecentrum overwogen worden (Iwakoshi 2004; Stewart 2004; Sanger 2005; Kleefstra 2006/1; Stewart 2007; Unique).

## Luchtweginfecties

Jonge kinderen met Kleefstra syndroom zijn vaak bijzonder gevoelig voor luchtweginfecties. Soms gaat het om een infectie met het RS- virus. Bij enkele kinderen leidt dit tot een pneumonie. Meestal groeien ze hier over heen. Maar soms is sprake van astma of blijvende longschade.

**Het is van belang dat artsen luchtweginfecties bij Kleefstra syndroom intensief behandelen.**

(Kannu 2005; Neas 2005; Yatsenko 2005; Stewart 2007; Kleefstra 2009; Unique)

## Urogenitaal

Sommige kinderen hebben nierproblemen. Vaak wordt dit ontdekt na onderzoek, omdat er een urineweginfectie was.

**Een screenend echo-onderzoek van de ureteren en de nieren is van belang als de diagnose Kleefstra syndroom gesteld is.**

Beschreven problemen zijn: hydronefrose, vesico-ureterale reflux, dubbele ureter of een niet functionerende nier met cystes. Drie kinderen van Unique hadden vaak een urineweginfectie of vesico-ureterale reflux (Kannu 2005; Stewart 2007; Unique).

Ongeveer de helft van de jongens met Kleefstra syndroom wordt geboren met kleine geslachtsdelen. Het kan gaan om een micropenis, hypospadie of crytorchisme (Kannu 2005; Unique). Ook één meisje had kleine geslachtsdelen bij de geboorte.

## Navel- en liesbreuken

Enkele baby's worden geboren met een hernia inguinalis of umbilicalis. Soms worden deze pas later gevonden.

## Zien

Sommige kinderen hebben cerebrale visuele stoornis. Ook myopie en strabismus komen voor (Schimmenti 1994; Stewart 2004; Stewart 2007; Unique).

## Horen

Sommige baby's slagen voor de gehoortest, maar lijken niet op geluid te reageren. Dit kan er op duiden dat de gehoorszenuwen zich nog niet helemaal ontwikkeld hebben. De meeste kinderen horen goed. Maar er is een verhoogde kans op tijdelijk of blijvend gehoorverlies. Bij het Kleefstra syndroom is er een verhoogde vatbaarheid voor infecties van de oren. Bij tijdelijk gehoorverlies werden sommige kinderen behandeld met buisjes of werden tijdelijk gehoorapparaten gebruikt (Unique). Soms is enige tijd sprake van een overgevoeligheid voor geluid (Unique).

## Gebit

Meestal zijn er meer gebitafwijkingen bij kinderen met een chromosoomafwijking en hebben ze meer behandeling nodig door een gespecialiseerde tandarts. Het meest voorkomende kenmerk bij het Kleefstra syndroom is dat de melktanden laat door breken. Soms breken ze niet in de juiste volgorde door, zijn er neonatale tanden, blijven de melktanden zitten of zit er te weinig calcium in de tanden. (Kannu 2005; Kleefstra 2006/1; Kleefstra 2009; Unique).

## Oververhitting

Sommige ouders melden dat hun kind snel oververhit raken, omdat hun zweetklieren niet goed werken. Alertheid hierop is van belang. Verkoelende kleding en dekens helpen soms.

---

## BRONNEN

Folder Kleefstra Syndrome Unique; Anderlid 2002; Ayyash 1997; Cormier-Daire 2003; Iwakoshi 2004; Kannu 2005; Kleefstra 2006/1; Kleefstra 2006/2; Kleefstra 2009; Kleefstra, GeneReviews 2015; Neas 2005; Sanger 2005; Schimmenti 1994; Stewart 2004; Stewart 2007; Unique; Yatsenko 2005.

---

## MEER INFORMATIE

### VGnetwerken

[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)

### Erfocentrum

[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
[info@erfocentrum.nl](mailto:info@erfocentrum.nl)

### VKGN

[www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)  
[secretariaat@vkgn.org](mailto:secretariaat@vkgn.org)

### Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29  
[www.umcg.nl](http://www.umcg.nl)  
[http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken\\_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx](http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx)  
[klin.genetica@umcg.nl](mailto:klin.genetica@umcg.nl)

### Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

[www.radboudumc.nl](http://www.radboudumc.nl)  
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>  
[erfelijkheid@umcn.nl](mailto:erfelijkheid@umcn.nl)

### Polikliniek Dysmorfologie LUMC

[www.lumc.nl](http://www.lumc.nl)  
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>  
[secretariaat.kg@lumc.nl](mailto:secretariaat.kg@lumc.nl)

### Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West  
Oxted, Surrey, RH89EE  
T +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)  
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder Kleefstra Syndrome van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

