



## Overzicht onderzoeken Wiedemann – Steiner Syndroom

## Inhoud

|   |   |
|---|---|
| Toelichting document .....  | 4 |
| 1980–2000: eerste beschrijvingen.....   | 5 |
| Casus in Atlas der klinischen Syndrome .....  | 5 |
| Growth deficiency, mental retardation and unusual facies – 2e casus.....  | 5 |
| 2010–2014: herkenning als apart syndroom, ontdekking van het gen .....  | 6 |
| Wiedemann–Steiner syndrome: three further cases.....  | 6 |
| De novo mutations in MLL cause Wiedemann–Steiner syndrome .....   | 6 |
| Advanced bone age in a girl with WSS and an exonic deletion in KMT2A .....  | 6 |
| De novo variants in the KMT2A gene causing atypical WSS .....   | 6 |
| 2015–2017: fenotype-uitbreiding, eerste immunologie en neurologie .....   | 7 |
| De novo mutation in KMT2A in monozygotic twins with WSS.....  | 7 |
| Delineation of clinical features in WSS caused by KMT2A mutations .....   | 7 |
| Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation... without “hairy elbows” .....   | 7 |
| Neuronal Kmt2a histone methyltransferase is essential for prefrontal synaptic plasticity and working memory (muismodel) ..... | 7 |
| Congenital immunodeficiency in an individual with WSS.....  | 7 |
| Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: the extended WSS .....                                    | 8 |
| Novel KMT2A mutations with variable severity in psychomotor development and musculoskeletal manifestations.....               | 8 |
| Early-onset primary antibody deficiency resembling CVID.....  | 8 |
| WSS: Novel pathogenic variant and review of literature .....  | 8 |
| Preaxial polydactyly in an individual with WSS .....  | 8 |
| Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders .....  | 8 |
| 2018–2019: grotere cohorten en nieuwe deelgebieden (GH, volwassenen, tandheelkunde, neuroontwikkeling) .....                  | 9 |

|  |    |
|--|----|
| Molecular and phenotypic spectrum of WSS in Chinese patients .....   | 9  |
| WSS as a major cause of syndromic intellectual disability: 33 French cases .....   | 9  |
| Hypertrichosis and intellectual disability in WSS .....  | 9  |
| Growth hormone deficiency as a cause for short stature in WSS.....   | 9  |
| Progression of WSS in adulthood and two novel KMT2A variants .....   | 9  |
| WSS with a novel compound heterozygous KMT2A mutation .....  | 10 |
| A novel deletion mutation in KMT2A .....   | 10 |
| Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants .....                                     | 10 |
| WSS with a novel pathogenic variant in KMT2A.....  | 10 |
| 2020: “expanding the phenotype” – tandheelkunde, wervelkolom, fysiotherapie, review.....   | 11 |
| Clinical and molecular spectrum of WSS – an emerging chromatinopathy .....   | 11 |
| Expanding the phenotype of WSS: craniovertebral anomalies.....   | 11 |
| Expanding the phenotype associated to KMT2A variants .....   | 11 |
| Dental phenotype of multiple impacted supernumerary teeth in WSS.....  | 11 |
| WSS: A dental case report .....  | 11 |
| Physical Therapy Management of WSS from Birth to 3 Years .....   | 11 |
| 2021–2022: grote cohortstudie, missense-mechanismen, gedrag/slaap, GeneReviews.....  | 12 |
| Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with WSS.....                             | 12 |
| Missense variants causing WSS preferentially occur in the KMT2A-CXXC domain and are accurately classified using AlphaFold2 ..... | 12 |
| Individuals with WSS show nonverbal reasoning and visuospatial defects with relative verbal skill sparing.....                   | 12 |
| Sleep disturbances correlate with behavioral problems among individuals with WSS .....   | 12 |
| GeneReviews: Wiedemann–Steiner Syndrome .....  | 12 |
| 2023–2025: neuropsychologie, gedrag, angst, sociale fenotype, nieuwe therapieën .....  | 13 |

|  |    |
|--|----|
| Anxiety in Wiedemann–Steiner syndrome .....  | 13 |
| Unique profile of academic learning difficulties in WSS .....  | 13 |
| The social phenotype associated with WSS: Autistic traits juxtaposed with high social drive and prosociality ..... | 13 |
| Executive functioning correlates with adaptive behaviors in WSS .....  | 13 |
| The epileptology of WSS: Electroclinical findings in five patients with KMT2A pathogenic variants .....            | 13 |
| In-utero rescue of neurological dysfunction in a mouse model of WSS.....   | 13 |
| Behavioral profiles and social relationships in WSS: parent reports on 25 cases.....                               | 14 |
| Diagnosis and recombinant human growth hormone treatment of WSS.....   | 14 |
| WSS: description of genetic profiles and clinical phenotypes of 10 Korean pediatric patients .....                 | 14 |
| KMT2A-CBL fusion in first reported case of T-cell ALL in a WSS patient.....  | 14 |

## Toelichting document

De rechten op dit document liggen bij de Stichting WSS Nederland. De rechten op de beschreven onderzoeken, artikelen en andere bronnen blijven altijd bij de oorspronkelijke auteurs en rechthebbenden. Dit overzicht is met zorg en met behulp van AI samengesteld, maar we kunnen geen verantwoordelijkheid nemen voor de juistheid of compleetheid van de informatie. Door op de oranje titel van een onderzoek te klikken, ga je – waar mogelijk – rechtstreeks naar het bijbehorende bronbestand.

## 1980–2000: eerste beschrijvingen

| Jaar | Eerste auteur | Korte titel / thema   | Belangrijkste conclusie  |
|------|---------------|---|--|
| 1989 | Wiedemann HR  | Casus in Atlas der klinischen Syndrome                              | Eerste beschrijving van een jongen met ernstige groeiachterstand, ontwikkelingsachterstand en karakteristieke gelaatskenmerken + veel haar op de ellebogen; wordt later herkend als wat nu WSS heet.       |
| 2000 | Steiner CE    | Growth deficiency, mental retardation and unusual facies – 2e casus | 8-jarig meisje met korte lengte, ontwikkelingsachterstand, hypertrichosis cubiti en kenmerkend gezicht; auteurs vergelijken met Wiedemann 1989 en stellen voor dit als Wiedemann–Steiner syndroom te zien. |

## 2010–2014: herkenning als apart syndroom, ontdekking van het gen

| Jaar | Eerste auteur | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie   |
|------|---------------|--|---|
| 2010 | Koenig R      | Wiedemann–Steiner syndrome: three further cases                      | Drie nieuwe patiënten; duidelijke beschrijving van typische gelaatskenmerken, korte lengte, ontwikkelingsachterstand en hypertrichosis cubiti. Maakt van WSS een herkenbaar klinisch beeld. |
| 2012 | Jones WD      | De novo mutations in MLL cause Wiedemann–Steiner syndrome            | Door whole-exome sequencing wordt aangetoond dat de novo varianten in KMT2A (voorheen MLL) de oorzaak zijn van WSS. Dit is de genetische doorbraak.   |
| 2014 | Mendelsohn B  | Advanced bone age in a girl with WSS and an exonic deletion in KMT2A | Casus met exonele deletie in KMT2A en sterk versnelde botleeftijd; suggereert dat endocrinologische problemen (groei/hormonen) onderdeel kunnen zijn van WSS.                               |
| 2014 | Strom SP      | De novo variants in the KMT2A gene causing atypical WSS              | Twee patiënten met KMT2A-varianten en atypisch fenotype; laat zien dat WSS klinisch breder is dan de “klassieke” harige ellebogen.  |

## 2015–2017: fenotype-uitbreiding, eerste immunologie en neurologie

| Jaar | Eerste auteur | Korte titel / thema   | Belangrijkste conclusie   |
|------|---------------|---|---|
| 2015 | Dunkerton S   | De novo mutation in KMT2A in monozygotic twins with WSS   | Identieke tweeling met dezelfde KMT2A-mutatie maar subtiel verschillende ernst; toont variabele expressie zelfs bij dezelfde variant.   |
| 2015 | Miyake N      | Delineation of clinical features in WSS caused by KMT2A mutations   | Eén van de eerste grotere series; beschrijft een kern-fenotype (groeiachterstand, hypertrichose, typische facies, ontwikkelingsachterstand) en bevestigt autosomaal dominante overerving.         |
| 2015 | Steel D       | Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation... without “hairy elbows”   | Patiënt met mild beeld en zonder hypertrichosis cubiti; bewijst dat je WSS niet mag uitsluiten als de harige ellebogen ontbreken.   |
| 2015 | Jakovcevski M | Neuronal Kmt2a histone methyltransferase is essential for prefrontal synaptic plasticity and working memory (muismodel) | In muizen laat neuron-specifieke Kmt2a-inactivatie stoornissen in prefrontale plasticiteit en werkgeheugen zien; ondersteunt dat KMT2A een sleutelrol speelt in cognitie en uitvoerende functies. |
| 2016 | Stellacci E   | Congenital immunodeficiency in an individual with WSS   | Patiënt met WSS en ernstige humorale immuundeficiëntie; eerste duidelijke koppeling tussen WSS en primaire antistofdeficiëntie.   |

| Jaar | Eerste auteur           | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie   |
|------|-------------------------|--|---|
| 2016 | Sun Y                   | Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: the extended WSS                       | Chinese serie met truncerende varianten; benadrukt bijkomende kenmerken zoals aangeboren afwijkingen, ontwikkelingsprofiel en variabele hypertrichosis.           |
| 2016 | Ko JM                   | Novel KMT2A mutations with variable severity in psychomotor development and musculoskeletal manifestations | Koreaanse patiënten; naast klassieke kenmerken vallen contracturen en skeletafwijkingen op.   |
| 2017 | Bogaert DJ              | Early-onset primary antibody deficiency resembling CVID  | Patiënt met KMT2A-mutatie en vroeg beginnende antistofdeficiëntie; illustreert overlap met Roifman en CVID en het belang van immunologisch onderzoek bij WSS.     |
| 2017 | Aggarwal A              | WSS: Novel pathogenic variant and review of literature   | Nieuwe variant + uitgebreide literatuurreview; geeft eerste samenvattend overzicht van toen bekende klinische kenmerken en varianten.                             |
| 2017 | Enokizono T             | Preaxial polydactyly in an individual with WSS   | Beschrijft polydactylie (extra duim) bij WSS; laat zien dat ledemaat-afwijkingen deel van het spectrum kunnen zijn.   |
| 2017 | Jones W<br>(PhD-thesis) | Genetic and Phenotypic Investigations into Developmental Disorders   | Promote-werk waar KMT2A/WSS in grotere context van ontwikkelingsstoornissen wordt geplaatst; belangrijke bron voor de gen-ontdekking maar minder direct klinisch. |

## 2018–2019: grotere cohorten en nieuwe deelgebieden (GH, volwassenen, tandheelkunde, neuroontwikkeling)

| Jaar | Eerste auteur | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie  |
|------|---------------|--|--|
| 2018 | Li N          | Molecular and phenotypic spectrum of WSS in Chinese patients               | Eerste grotere Chinese cohort; bevestigt dat WSS wereldwijd voorkomt met vergelijkbaar kern-fenotype + enkele populatie-specifieke variaties.              |
| 2018 | Baer S        | WSS as a major cause of syndromic intellectual disability: 33 French cases | Toont dat WSS een relatief frequente oorzaak van syndromale ID is in klinische genetica; beschrijft typisch en atypisch fenotype en misdiagnoses.          |
| 2018 | Mietton F     | Hypertrichosis and intellectual disability in WSS                          | Combineert kliniek en moleculaire analyses; onderstreept rol van KMT2A in H3K4-methylatie en haarontwikkeling.   |
| 2018 | Stoyle G      | Growth hormone deficiency as a cause for short stature in WSS              | Casus met bewezen groeihormoondeficiëntie en respons op rhGH; benadrukt dat kort gestalte niet altijd “bij het syndroom hoort”, maar soms behandelbaar is. |
| 2018 | Feldman HR    | Progression of WSS in adulthood and two novel KMT2A variants               | Beschrijft volwassen patiënten; geeft eerste indruk van lange-termijn-verloop (blijvende beperkingen, maar geen duidelijke verkorte levensverwachting).    |

| Jaar | Eerste auteur               | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie  |
|------|-----------------------------|--|--|
| 2018 | Naseer M (of vergelijkbaar) | WSS with a novel compound heterozygous KMT2A mutation                                  | Casus met twee KMT2A-varianten; benadrukt dat interpretatie van compound heterozygositeit voorzichtig moet gebeuren, omdat WSS typisch heterozygote aandoening is. |
| 2019 | Zhang H                     | A novel deletion mutation in KMT2A   | Meldt nieuwe deletie in KMT2A bij WSS; breidt het spectrum van pathogene varianten uit (puntmutaties én grotere deleties).   |
| 2019 | Chan AJ                     | Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants | Laat zien dat KMT2A-varianten geassocieerd zijn met ADHD, autistische kenmerken en gedragsproblemen, vaak binnen het WSS-spectrum.                                 |
| 2019 | Ramírez-Montaña D           | WSS with a novel pathogenic variant in KMT2A   | Colombiaanse casus; interessant door bespreking van genotype-fenotype en de noodzaak van exoomsequencing bij hypertrichosis.                                       |

## 2020: “expanding the phenotype” – tandheelkunde, wervelkolom, fysiotherapie, review

| Jaar | Eerste auteur | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie   |
|------|---------------|--|---|
| 2020 | Fontana P     | Clinical and molecular spectrum of WSS – an emerging chromatinopathy | Overzichtsartikel dat WSS in de familie van chromatinopathieën plaatst en klinische richtlijnen voor diagnostiek en follow-up bespreekt.                                |
| 2020 | Giangiobbe S  | Expanding the phenotype of WSS: craniovertebral anomalies            | Beschrijft afwijkingen aan de cranio-cervicale overgang (wervelkolom/hals), met implicaties voor MRI en eventuele neurochirurgische beoordeling.                        |
| 2020 | Di Fede E     | Expanding the phenotype associated to KMT2A variants                 | Laat overlap zien tussen WSS en andere KMT2A-gerelateerde beelden (o.a. Rubinstein–Taybi-achtig); belangrijk voor differentiaaldiagnose.                                |
| 2020 | Verma P       | Dental phenotype of multiple impacted supernumerary teeth in WSS     | Gedetailleerde beschrijving van meervoudige overtalige en geïmpacteerde elementen; benadrukt noodzaak van vroege orthodontische/kaakchirurgische follow-up.             |
| 2020 | Hirst L       | WSS: A dental case report  | Case report (klinische casus) over vroegtijdige verlies van melkelementen en andere dentale problemen; praktische implicaties voor tandheelkundige zorg.                |
| 2020 | Mendoza C     | Physical Therapy Management of WSS from Birth to 3 Years             | Beschrijft gericht fysiotherapie-programma (motoriek, hypotone spieren, houdingscontrole) en laat zien dat vroeg intensief aanbod motorische uitkomsten kan verbeteren. |

## 2021–2022: grote cohortstudie, missense-mechanismen, gedrag/slaap, GeneReviews

| Jaar | Eerste auteur                   | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie   |
|------|---------------------------------|--|---|
| 2021 | Sheppard SE                     | Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with WSS                            | Grootste cohort tot dan toe; karakteriseert kern- en variabele kenmerken, rapportage van prevalentie van hypertrichosis, cognitieve beperkingen, epilepsie, etc., en bespreekt genotype-fenotype verbanden. |
| 2022 | Reynisdottir T                  | Missense variants causing WSS preferentially occur in the KMT2A-CXXC domain and are accurately classified using AlphaFold2 | Toont dat pathogene missense-varianten sterk clusteren in de CXXC-CpG-bindendomein; gebruikt AlphaFold2 om effect van varianten te voorspellen – belangrijk voor variantinterpretatie.                      |
| 2022 | Ng R                            | Individuals with WSS show nonverbal reasoning and visuospatial defects with relative verbal skill sparing                  | Neuropsychologische studie: sterker verbaal dan non-verbaal functioneren, met problemen in visuospatiële taken; relevant voor onderwijs en begeleiding.   |
| 2022 | Kalinousky / Ng / Harris        | Sleep disturbances correlate with behavioral problems among individuals with WSS   | Eerste systematische studie naar slaap; toont hoge prevalentie van slaapstoornissen en duidelijke relatie met gedragsproblemen.   |
| 2022 | Sheppard SE & Quintero-Rivera F | GeneReviews: Wiedemann–Steiner Syndrome  | Evidence-based overzicht met aanbevelingen voor diagnostiek, screenings (hart, nieren, immuun, endo, tandheelkunde, gedrag) en follow-up.   |

## 2023–2025: neuropsychologie, gedrag, angst, sociale fenotype, nieuwe therapieën

| Jaar    | Eerste auteur   | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie  |
|---------|-----------------|--|--|
| 2023    | Ng R            | Anxiety in Wiedemann–Steiner syndrome  | 18 deelnemers; rond 1/3 van de ouders en ~2/3 van de jongeren/volwassenen scoren in de klinische range voor angst, vooral separatie-angst. Aanbeveling voor vroege psychologische ondersteuning.   |
| 2023    | Ng R            | Unique profile of academic learning difficulties in WSS  | 25 personen; laat zien dat rekenen en ruimtelijk inzicht duidelijk zwakker zijn dan lezen; helpt scholen gericht ondersteuning te bieden.  |
| 2023    | Ng R            | The social phenotype associated with WSS: Autistic traits juxtaposed with high social drive and prosociality | 24 ouders; combinatie van autistische kenmerken (rigiditeit, sociale begrip-problemen) met opvallend hoge sociale motivatie en pro sociaal gedrag – uniek sociaal profiel.                         |
| 2023    | Ng R / Harris J | Executive functioning correlates with adaptive behaviors in WSS  | Executive-functioningproblemen (planning, flexibiliteit) hangen sterk samen met dagelijkse zelfredzaamheid; onderstreept belang van EF-gerichte interventies.                                      |
| 2023    | Sahly AN        | The epileptology of WSS: Electroclinical findings in five patients with KMT2A pathogenic variants            | Kleine serie met epilepsie; beschrijft typen aanvallen, EEG-kenmerken en respons op medicatie; helpt bij neurologische follow-up.  |
| 2024/25 | Reynisdottir T  | In-utero rescue of neurological dysfunction in a mouse model of WSS  | Muismodel met conditionele Kmt2a-inactivatie; herstel van Kmt2a in utero normaliseert geheugenfunctie. Suggereert dat WSS een behandelbaar target heeft met een prenataal “therapeutisch venster”. |

| Jaar | Eerste auteur         | Korte titel / thema  | Belangrijkste conclusie   |
|------|-----------------------|--|---|
| 2025 | Yuill N               | Behavioral profiles and social relationships in WSS: parent reports on 25 cases              | Diepte-interviews met ouders; drie hoofdthema's: intense sociabiliteit, intense relaties, executieve "dysregulatie" (moeite met remmen/structuur) en sensorische gevoeligheden.                                 |
| 2025 | Ng R                  | Diagnosis and recombinant human growth hormone treatment of WSS                              | Combineert eigen casus met literatuurreview; toont dat rhGH-behandeling lengtegroei kan verbeteren bij geselecteerde WSS-patiënten met GH-deficiëntie; benadrukt belang van systematische endocriene evaluatie. |
| 2025 | Yoo J                 | WSS: description of genetic profiles and clinical phenotypes of 10 Korean pediatric patients | Cohort van 10 Koreaanse kinderen; bevestigt variabele expressie, rapporteert aanvullende skelet- en gedragskenmerken en bespreekt groei(hormoon)behandeling.  |
| 2025 | Oncologic case report | KMT2A-CBL fusion in first reported case of T-cell ALL in a WSS patient                       | Eerste beschreven geval van acute lymfatische leukemie bij een WSS-patiënt; suggereert dat kankerrisico mogelijk licht verhoogd kan zijn, maar data zijn nog zeer beperkt.                                      |