

Синдром Клифстра и эпилепсия

Р. Г. Гамирова^{1, 2}, Н. Г. Люкшина³, Р. Р. Гамирова², М. Е. Фарносова⁴

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

³Медицинский центр «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43;

⁴ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани; Россия, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11

Контакты: Римма Габдульбаровна Гамирова r-gamirov@mail.ru

Синдром Клифстра — редкое генетическое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное гаплоинтенсивностью *EHMT1* (Euchromatic Histone Methyltransferase 1). Клиническая картина синдрома Клифстра включает умеренную или тяжелую интеллектуальную недостаточность с отсутствием речи, выраженную мышечную гипотонию, микробрахицефалию, врожденные пороки сердца, почек, урогенитального тракта, типичный для синдрома лицевой дисморфизм.

В статье представлены 2 схожих клинических случая сочетания синдрома Клифстра с эпилепсией. У обоих пациентов наряду с типичной картиной основного заболевания в клинике отмечаются серийные эпилептические спазмы с дебютом после 1-го года, модифицированная, склонная к синхронизации гипсаритмия на электроэнцефалограмме, фармакорезистентное течение эпилепсии. Это может свидетельствовать о том, что синдром Клифстра может включать развитие эпилепсии как один из симптомов заболевания.

Ключевые слова: синдром Клифстра, эпилепсия, эпилептические спазмы, ген *EHMT1*, клинический случай

Для цитирования: Гамирова Р. Г., Люкшина Н. Г., Гамирова Р. Р., Фарносова М. Е. Синдром Клифстра и эпилепсия. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):32–7.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-32-37



KLEEFSTRA SYNDROME AND EPILEPSY

R. G. Gamirova^{1, 2}, N. G. Lyukshina³, R. R. Gamirova², M. E. Farnosova⁴

¹Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

²Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420000, Russia;

³Medical Center "MIDEAL"; 43 Leningradskaya St., Togliatti 445020, Russia;

⁴Children's City Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Russia

Kleefstra syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by haploinsufficiency of the *EHMT1* (Euchromatic Histone Methyltransferase 1). Patients with Kleefstra syndrome have following most common symptoms: moderate or severe intellectual deficiency, absence of speech, significant diffuse muscular hypotonia, micro-brachycephaly, congenital defects of heart, kidneys, genitourinary tract and recognizable dysmorphic features of face.

The article presents 2 similar clinical cases of Kleefstra syndrome in combination with epilepsy. Both patients, along with a typical clinical picture of the underlying disease, have serial epileptic spasms with an onset after first year of life, modified hypsarrhythmia with tendency to synchronization on the electroencephalogram, pharmacoresistant epilepsy. This indicates that Kleefstra syndrome can include epilepsy as one of symptoms of the disease.

Key words: Kleefstra syndrome, epilepsy, epileptic spasms, gene *EHMT1*, clinical case

For citation: Gamirova R. G., Lyukshina N. G., Gamirova R. R., Farnosova M. E. Kleefstra syndrome and epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):32–7. (In Russ.).

Синдром Клифстра (синонимы: синдром делеции 9q34.3 хромосомы, 9q-синдром, синдром субтеломерной делеции 9q) (OMIM: 610253) — редкое (предположительная частота 1:200000) генетическое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное гаплоинтенсивностью *EHMT1* (Euchromatic Histone

Methyltransferase 1) [3]. Ген *EHMT1* (OMIM: 607001), локализующийся на субтеломерном участке длинного плеча 9-й хромосомы (9q34.3), кодирует гистон-метилтрансферазу, способную диметилировать 9-й лизин в гистоне H3 (H3K9me2) в эухроматиновых регионах генома [4, 8].

Пациенты с синдромом Клифстра характеризуются узнаваемыми клиническими признаками, которые обычно включают умеренную или тяжелую интеллектуальную недостаточность с отсутствием речи, расстройства аутистического спектра, поведенческие нарушения, выраженную гипотонию, микробрахицефалию, врожденные пороки развития, включая пороки сердца, почек, урогенитального тракта и лицевой дисморфизм (гипертелоризм, синофриз, макрогlossию, прогнатизм, плоское лицо, «рот карпа» и т.д.). Синдром одинаково часто встречается у мужского и женского пола, распространен во всех этнических группах [9].

В литературе описано более 100 случаев, в каждом случае при генетическом обследовании была обнаружена либо микроделеция участка хромосомы в локусе 9q34.3, частично или полностью захватывающего ген *EHMT1*, либо патогенная мутация в самом гене *EHMT1* [7, 12, 14]. Ген характеризуется полной пенетрантностью — клинические особенности синдрома Клифстра проявляются у всех лиц с инактивацией 1 аллели *EHMT1*, однако степень и тяжесть клинических проявлений варьируют [11]. Все описанные случаи заболевания были спорадическими (*de novo*), за редким исключением, когда у одного из родителей обнаруживалась сбалансированная хромосомная транслокация, включающая участок 9q34.3, или в случае мозаицизма [9, 15]. Но также встречаются описания *EHMT1*-отрицательных случаев, когда возникновение идентичной клинической картины предположительно обусловлено мутациями в генах, имеющих схожую с *EHMT1* биологическую роль (например, *KMT2C* (OMIM: 606833)) [10].

Исследования показали, что белок EHMT1 (также известный как GLP — G9a-подобный белок) регулирует гомеостазную пластичность посредством контроля синаптического масштабирования [2], эпигенетически регулирует экспрессию гена посредством ремоделирования хроматина и, по-видимому, играет важную роль в нейрональном развитии [11].

Фенотипический спектр, вызванный изменениями *EHMT1*, может быть довольно широким. Текущие данные свидетельствуют о том, что у пациентов с патогенными вариантами гена *EHMT1* (например, с наличием миссенс или нонсенс-мутации) и с короткой (<1 Mb) микроделецией участка 9q34.3 нет явных различий в клинических проявлениях. Однако у лиц с большими (≥1 Mb) делециями участка 9q34.3 соматические нарушения гораздо более выраженные, чем при внутригенных мутациях *EHMT1* [9].

Во всех случаях были представлены следующие типичные симптомы: черепно-лицевые особенности, гипотония, микробрахицефалия, задержка речевого развития, умственная отсталость, поведенческие и психические расстройства, невозможность ходить,

частые инфекционные заболевания респираторного тракта. Несмотря на то что в некоторых публикациях упоминается о сочетании в 23–30 % случаев синдрома Клифстра с эпилептическими приступами, такими как абсансы, фокальные или генерализованные тонико-клонические приступы, мы не обнаружили подробного описания особенностей клинической картины и течения эпилепсии у этих пациентов [9, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей эпилепсии, которая встречается при синдроме Клифстра.

Проанализированы данные анамнеза, а также результаты клинического, генетического, электроэнцефалографического, магнитно-резонансного исследований 2 пациентов с подтвержденным синдромом Клифстра, у которых клиническая картина основного заболевания сочеталась с эпилептическими приступами. Диагноз синдрома Клифстра был подтвержден при генетическом исследовании в обоих случаях.

Приводим истории болезни наблюдаемых нами пациентов.

Клинический случай 1

Пациент Ч., 3 лет 2 мес, с рождения наблюдался у невролога по поводу выраженной мышечной гипотонии, множественных стигм дизэмбриогенеза, задержки психического и двигательного развития (в возрасте 3 лет — сидит неуверенно, не встает у опоры, не ходит самостоятельно), отсутствия речи (не говорит, не понимает обращенную речь), слабости мышц, вялости, повышенной утомляемости, затруднения жевания твердой пищи. Также пациент наблюдается у нефролога в связи с пороком развития в виде уретерогидронефроза левой почки, удвоения левой почки; у кардиолога — с врожденным пороком сердца в виде открытого овального окна и множественными коронаро-левожелудочковыми фистулами коронарной артерии; у уролога — с правосторонним крипторхизмом. У мальчика отмечаются очень частые простудные заболевания, он плохо прибавляет в массе.

Наследственный анамнез не отягощен. Ребенок от 2-й беременности (искусственная инсеминация), протекавшей на фоне обострения бронхиальной астмы и приема преднизолона у матери, от 2-х самостоятельных срочных родов. Масса тела при рождении — 2730 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В неонатальном периоде ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных в связи с симптомами неврологических нарушений. С первых месяцев жизни мать ребенка отметила низкую двигательную активность мальчика, повышенную сонливость, высокий порог болевой чувствительности, снижение реакции на звуки. Ребенок развивался с задержкой: начал держать голову в 4,5 мес, сидеть с поддержкой — в 12 мес жизни.

В возрасте 1 года 10 мес появились эпилептические приступы по типу кластерных инфантильных (эпилептических) спазмов с частотой 1–2 серии в день по 3–10 спазмов в серию. С начала заболевания принимал вальпроат, далее вальпроат в комбинации с топираматом — без эффекта; терапия сопровождалась выраженной заторможенностью ребенка. Далее введен вигабатрин (в дозе до 500 мг/сут) в комбинации с вальпроатом. Приступы стали несколько реже, однако отмечалась плохая переносимость терапии в виде нарушения сна. В настоящее время на фоне комбинации вигабатрина в дозе 500 мг/сут и вальпроата в дозе 300 мг/сут сохраняются единичные серии приступов с частотой 1 раз в 5 дней с периодическим учащением при инфекционных заболеваниях.

В неврологическом статусе обращают на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза. Со стороны черепных нервов — непостоянное альтернирующее расходящееся косоглазие, больше слева. Выраженная диффузная выраженная мышечная гипотония до рекурвации в суставах. Опора на стопы полностью с плоско-вальгусной установкой стоп. Сухожильные рефлексы с рук и ног умеренно снижены (больше с нижних конечностей). Задержка психоречевого развития: не говорит, лепет отсутствует, мало интересуется окружающим. При вертикализации себя не удерживает. Не ходит самостоятельно. Игрушки берет уверенно, но интерес к ним резко снижен.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (3 Т): ретроцеребеллярная киста и расширение субарахноидальных пространств.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с включением дневного сна после депривации сна: замедление основной активности фона. В бодрствовании и во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных коротких и продолженных (до 2–6 с) разрядов нерегулярных комплексов пик-, полипик–медленная волна амплитудой до 100–500 мкВ с преобладанием в лобно-височных областях, больше слева, с тенденцией к частоте 2,0–2,5 Гц (данные изменения были расценены как модифицированная гипсаритмия с тенденцией к синхронизации). При пробуждении зафиксированы серийные симметричные эпилептические спазмы.

При проведении генетического исследования методом секвенирования нового поколения (панель «Наследственные эпилепсии») по итогам анализа покрытия (избыточности прочтения) секвенированных генов (анализ вариаций числа копий) получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции сегмента 9-й хромосомы с приблизительными границами 139981441–141016461 п. о., захватывающей участки 37 генов (LOD 2.51), в том числе гена EHMT1. Гетерозиготные делеции гена EHMT1 описаны у пациентов с синдромом Клифстра (OMIM: 610253).

Клинический случай 2

Пациентка В., 4 лет 11 мес (рис. 1). Клинические характеристики во многом сходны с таковыми пациента Ч. (см. таблицу). У пациентки В. также выявлены краниофациальные аномалии, задержка двигательного и психического развития с аутистическим поведением и отсутствием речи, врожденный порок сердца.

Наследственность отягощена по эпилепсии (у отца ребенка височная эпилепсия), родители не родственники. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов, масса тела при рождении — 2540 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Выраженная диффузная мышечная гипотония с первых дней жизни. Развитие с задержкой формирования моторных навыков: голову начала держать с 4 мес, сидеть — с 9 мес, ходить — с 1 года 2 мес.



Рис. 1. Пациентка В., 4 лет 11 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития (фотография предоставлена Н. Г. Люкшиной)

Fig. 1. Patient V., female, 4 years 11 months old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of mental and speech development (photo provided by N. G. Liukshina)

Клинические характеристики 2 пациентов с синдромом Клифстра

Clinical characteristics of 2 patients with Kleefstra syndrome

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Возраст в настоящее время Current age	3 года 1 мес 3 years 1 month	4 года 11 мес 4 years 11 months
Пол Sex	Мужской Male	Женский Female
Умственная отсталость Mental retardation	+	+
Отсутствие речи Lack of speech	+	+

Окончание таблицы

End of table

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	+	+
Низкий рост Low growth	+	+
Брахицефалия Brachycephaly	+	+
Повышенная масса тела Overweight	— *	+
Синофронтальный шов Synophrys	+	+
Широкая переносица Broad nasal bridge	+	+
Гипертелоризм Hypertelorism	+	+
Аркообразные брови Arched eyebrows	+	+
Губы «лук Купидона» «Cupid bow» upper lip	+	+
Толстые вывернутые губы Thick/everted lower lip	+	+
Короткий нос Short nose	+	+
Вывернутые ноздри Anteverted nostrils	+	+
Макроглоссия Macroglossia	+	+
Дисплазия наружного уха External ear dysplasia	—	+
Брахидактилия Brachydactyly	—	+
Страбизм Strabismus	+	—
Врожденные пороки развития сердца Congenital heart malformation	+	+
Врожденные пороки развития почек Congenital malformation of the kidneys	+	—
Урогенитальные аномалии Urogenital anomalies	+	—

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Снижение слуха Hearing loss	+	—
Атрезия ануса Atresia of the anus	—	—
Частые инфекции Frequent infections	+	+
Симптомы по данным магнитно-резонансной томографии Symptoms according to magnetic resonance imaging	Ретроцеребеллярная киста, расширение субархноидальных пространств Retrocerebellar cyst, enlargement of subarchnoid spaces	Перивентрикулярная лейкопатия Periventricular leukopathy
Дополнительные симптомы Additional symptoms	Низкорасположенные уши, запоры Low-lying ears, constipation	Атрофия диска зрительных нервов, аномальное положение стоп, низкорасположенные уши Atrophy of the optic disc, abnormal position of the feet, low-lying ears

*Символы «+» или «—» означают наличие или отсутствие признака у пациента.

*“+“ or “—“ symbols indicate the presence or absence of a symptom in the patient.

Дебют эпилепсии в возрасте 1 года также в виде частых серийных инфантильных спазмов. По кинематике эпилептические спазмы характеризовались кивком с раскидыванием рук и ног, заведением глаз вверх, с частотой до 10–15 серий в сутки. Применение препаратов вальпроевой кислоты, вигабатрина, гидрокортизона, окскарбазепина, левитирацетама, клобазама в виде моно- и комбинированной терапии — без существенного эффекта; отмечена резистентность приступов к фармакотерапии. Применение кетогенной диеты также не дало отчетливого положительного эффекта.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: перивентрикулярная лейкопатия.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с включением дневного сна после депривации сна: корковая ритмика бодрствования представлена высокоамплитудной медленноволновой активностью дельта- и тета-диапазона с включениями мультифокальных комплексов острая-, пик-, полипик—медленная волна, острыми волнами в правых переднебоковых, в правых

задневисочных, левых височных, левых переднелобных, левых медиальных лобных, в левых теменных отведениях. Сон не дифференцирован на фазы, физиологические паттерны сна отсутствуют. Во сне регистрируется модифицированная гипсаритмия со склонностью к синхронизации. За время исследования эпилептических приступов и электроэнцефалографических паттернов приступов не зарегистрировано.

При проведении генетического исследования методом секвенирования нового поколения (панель «Наследственные эпилепсии») по итогам анализа покрытия (избыточности прочтения) секвенированных генов получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции сегмента 9-й хромосомы с приблизительными границами 139982516–141016461 п. о., захватывающей участки 37 генов (LOD 2.88), в том числе гена *EHMT1*.

Представленное описание клинической картины и данных обследования 2 пациентов с синдромом Клифстра указывает на сходство не только клинических картин основного заболевания, но и типа приступов, возраста начала и течения эпилепсии.

Впервые о синдроме с узнаваемым фенотипом и набором клинических симптомов, при котором обнаружили делецию 9q34.3 хромосомы, Т. Kleefstra упоминает в начале 1990-х годов [9]. В дальнейшем информация о синдроме накапливалась, были выявлены полисистемность поражения при данном генетическом заболевании, варианты мутаций гена *EHMT1* и широкая вариабельность тяжести проявления клинической картины. Во многих публикациях в длинном списке симптомов упоминаются и эпилептические приступы. Однако ни в одной из них нет подробного описания того, как протекает эпилепсия у пациентов с синдромом Клифстра. Причем при обновлении информации о синдроме в 2011 г. Т. Kleefstra указал на то, что из 37 пациентов с этим заболеванием эпилепсия возникла у 7 из 16 пациентов с микроделецией 9q34.3 хромосомы и у 2 из 11 пациентов с внутригенной мутацией *EHMT1* [14]. Таким образом, согласно наблюдениям Kleefstra, эпилепсия несколько чаще встречается у пациентов с микроделецией 9-й хромосомы, чем у лиц с внутригенной мутацией. Но с уверенностью говорить об этом невозможно в связи с маленькой выборкой пациентов.

Сходство эпилепсии у представленных нами пациентов проявляется в том, что в обоих случаях эпилепсия манифестировала в виде серийных инфантильных (эпилептических) спазмов с поздним началом на 2-м году жизни. Эпилептические спазмы не купировались традиционно применяемыми при лечении данного вида приступов антиэпилептическими препаратами и сохраняются после 3 лет жизни [1, 5], тогда как обычно инфантильные спазмы в дальнейшем трансформируются в другой тип приступов. Важно

отметить, что в электроэнцефалографической картине обоих пациентов также прослеживается значительное сходство (рис. 2, 3) — она соответствует паттерну модифицированной гипсаритмии со склонностью к синхронизации по классификации Hrachovy [6].

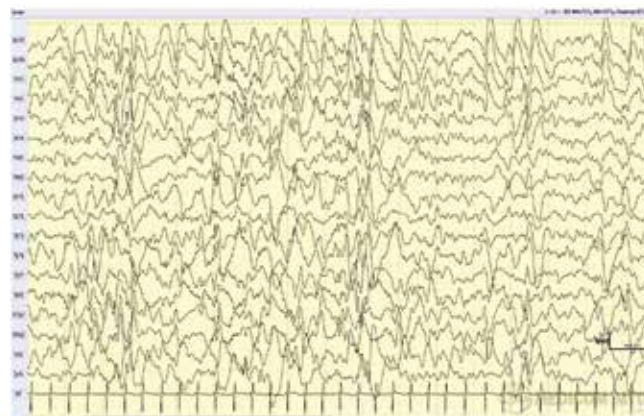


Рис. 2. Пациент Ч., 3 лет 1 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития. Электроэнцефалограмма (запись сна)

Fig. 2. Patient Ch., male, 3 years 1 month old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of mental and speech development. Electroencephalogram (sleep)

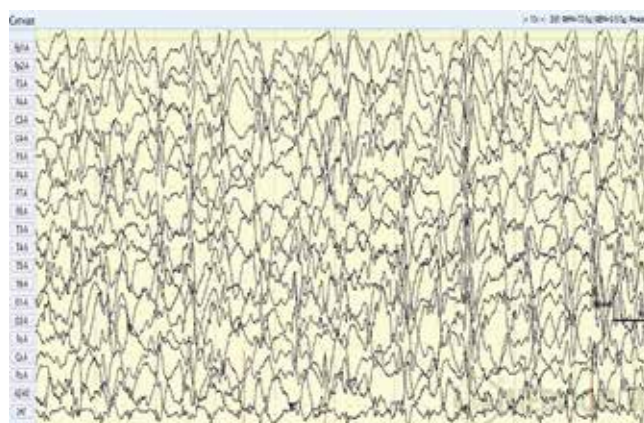


Рис. 3. Пациентка В., 4 лет 11 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития. Электроэнцефалограмма (запись сна)

Fig. 3. Patientka V., female, 4 years 11 months old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of psycho-speech development. Electroencephalogram (sleep)

Таким образом, триада симптомов (эпилептические (инфантильные) спазмы, гипсаритмия на электроэнцефалограмме, задержка психомоторного развития), наблюдаемая у наших пациентов, позволяет говорить о том, что эпилепсия в данных случаях

протекает по типу младенческой эпилептической энцефалопатии — синдрома Веста. Конечно, учитывая обнаруженную у обоих пациентов делецию достаточно большого участка 9-й хромосомы, включающего ген *EHMT1*, можно предположить, что этот участок может включать также другие гены, мутации которых могли бы быть причиной развития эпилепсии, однако в нашем случае делеция у представленных пациентов не включает гены, мутация которых была бы известна как причина развития инфантильных спазмов.

Наш опыт наблюдения и лечения 2 пациентов с данным генетическим заболеванием в сочетании с эпилепсией, проявляющейся инфантильными спазмами с поздним дебютом, свидетельствует о том, что, вероятно, синдром Клифстра может включать развитие эпилепсии как один из симптомов заболевания, и эпилепсия может развиваться по типу фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии. Необходимо дальнейшее накопление информации об этом редком генетическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фарносова М.Е., Гамирова Р.Г. Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими антиэпилептическими препаратами. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):44–50. [Farnosova M.E., Gamirova R.G. Comparative analysis of therapy outcomes in patients with West syndrome receiving tetracosactide and other antiepileptic drugs. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):44–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-44-50.
2. Benevento M., Iacono G., Selten M. et al. Histone methylation by the Kleefstra syndrome protein EHMT1 mediates homeostatic synaptic scaling. Neuron 2016;91(2):341–55. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.06.003.
3. Blackburn P.R., Tischer A., Zimmermann M.T. et al. A novel Kleefstra syndrome associated variant that affects the conserved tpx motif within the ankyrin repeat of EHMT1 leads to abnormal protein folding. J Biol Chem 2017;292:3866–76. DOI: 10.1074/jbc.M116.770545.
4. Blackburn P.R., Williams M., Cousin M.A. et al. A novel *de novo* frameshift deletion in EHMT1 in a patient with Kleefstra syndrome results in decreased H3K9 dimethylation. Mol Genet Genomic Med 2017;5(2):141–6. DOI: 10.1002/mgg3.268.
5. Gamirova R.G., Shaimardanova R.M., Ziganshina L.E. Pharmacoeconomics of antiepileptic drugs in children: Comparative analysis of efficacy and safety. Int J Risk Saf Med 2012;24(3):179–85. DOI: 10.3233/JRS-2012-0565.
6. Hrachovy R.A., Frost Jr. J.D., Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. Epilepsia 1984;25:317–25.
7. Kleefstra T., Brunner H.G., Amiel J. et al. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. Am J Hum Genet 2006;79(2):370–7. DOI: 10.1086/505693.
8. Kleefstra T., Kramer J.M., Neveling K. et al. Disruption of an EHMT1-associated chromatin-modification module causes intellectual disability. Am J Hum Genet 2012;91(1):73–82. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.003.
9. Kleefstra T., Nillesen W.M., Yntema H.G. Kleefstra syndrome. Eds.: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. GeneReviews. Last update 2015. University of Washington, Seattle, 1993–2018.
10. Koemans T.S., Kleefstra T., Chubak M.C. et al. Functional convergence of histone methyltransferases EHMT1 and KMT2C involved in intellectual disability and autism spectrum disorder. PLoS Genet 2017;13(10):e1006864. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006864.
11. Nagy J., Kobolak J., Berzsenyi S. et al. Altered neurite morphology and cholinergic function of induced pluripotent stem cell-derived neurons from a patient with Kleefstra syndrome and autism. Translational Psychiatry 2017;7(7):e1179–89. DOI: 10.1038/tp.2017.144.
12. Noruzinia M., Ahmadvand M., Bashti O. et al. Kleefstra syndrome: the first case report from Iran. Acta Medica Iranica 2017;55(10):650–4.
13. Vermeulen K., de Boer A., Janzing J.G. et al. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. Am J Med Genet Part A 2017;173(7):1821–30. DOI: 10.1002/ajmg.a.38280.
14. Willemsen M.H., Vulto-van Silfhout A.T., Nillesen W.M. et al. Update on Kleefstra syndrome. Mol Syndromol 2011;2(3–5): 202–12. DOI: 10.1159/000335648.
15. Willemsen M.H., Beunders G., Callaghan M. et al. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34. 3 microdeletions. Clin Genet 2011;80(1):31–8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01607.x.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Г. Гамирова / R.G. Gamirova: <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.

Статья поступила: 28.08.2018. **Принята к публикации:** 10.09.2019.

Article submitted: 28.08.2018. **Accepted for publication:** 10.09.2019.