



Reporte de caso

Síndrome de Wiedemann-Steiner por una nueva variante patogénica en KMT2A: reporte de un caso

Wiedemann-Steiner syndrome with a novel pathogenic variant in KMT2A: a case report

Diana Ramirez-Montaña¹, Harry Pachajoa^{1,2}

¹ Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER). Cali, Colombia.

² Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Ramirez-Montaña D and Pachajoa H, Wiedemann-Steiner syndrome with a novel pathogenic variant in KMT2A: a case report. *Colomb Med (Cali)*. 2019; 50(1): 40-45. DOI: [10.25100/cm.v50i1.3555](https://doi.org/10.25100/cm.v50i1.3555)

© 2019 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 30 agosto 2017
Revisado: 01 febrero 2018
Aceptado: 15 enero 2019

Palabras clave:

Secuenciación del Exoma completo, Hipertrichosis, Mutación frameshift, Metiltransferasa de histonas, Discapacidad intelectual

Keywords:

Frameshift mutation, histone methyltransferases, hypertrichosis, intellectual disability, whole exome sequencing

Resumen

Descripción del caso: Se reporta el caso de una paciente femenina de un año de edad, diagnosticada con Síndrome de Wiedemann-Steiner basado en la identificación de una nueva variante patogénica de novo de tipo frameshift en el gen KMT2A Mediante secuenciación de exoma usando el enfoque de trio, sumado a sus características clínicas.

Hallazgos clínicos: las mutaciones en KMT2A causan el Síndrome de Wiedemann-Steiner, un desorden genético muy raro caracterizado por hipertrichosis congénita, talla baja, retardo mental variable y fenotipo facial distintivo, los cuales se encuentran en la paciente reportada.

Resultado: La Secuenciación de exoma completo encontró una variante de tipo frameshift: c.4177dupA (p. Ile1393Asnfs * 14) en KMT2A, este cambio a nivel génico genera una alteración de la unión específica a motivos CpG no metilados del DNA a la proteína. El genotipo y el fenotipo de la paciente fue comparado con los pacientes reportados previamente en la literatura.

Relevancia clínica: En enfermedades con baja frecuencia como la aquí reportada es necesario establecer correlaciones genotipo-fenotipo que permitan establecer planes terapéuticos y de seguimiento. El análisis realizado no evidenció diferencias atribuibles a sexo o edad entre los pacientes diagnosticados con Síndrome de Weidemann-Steiner. La secuenciación de exoma permitió identificar causalidad en este caso, cuya característica principal de hipertrichosis se asocia con alta heterogeneidad clínica y genética.

Abstract

Case Description: We report the case of a one-year-old girl who was diagnosed with Wiedemann-Steiner Syndrome based on the identification of a novel de novo frameshift mutation in the KMT2A gene by whole exome sequencing and supported by her clinical features.

Clinical Findings: KMT2A mutations cause Wiedemann-Steiner Syndrome, a very rare genetic disorder characterized by congenital hypertrichosis, short stature, intellectual disability, and distinct facial features.

Treatment and Outcome: Whole exome sequencing identified a novel frameshift variant: c. 4177dupA (p.Ile1393Asnfs * 14) in KMT2A; this change generates an alteration of the specific binding to non-methylated CpG motifs of the DNA to the protein. The genotype and phenotype of the patient were compared with those of earlier reported patients in the literature.

Clinical Relevance: In diseases with low frequency, it is necessary to establish a genotype-phenotype correlation that allows the establishment of therapeutic and follow-up goals. The phenotype comparison with other reported cases did not show differences attributable to sex or age among patients with Wiedemann-Steiner Syndrome. Whole exome sequencing allows identifying causality in conditions with high clinical and genetic heterogeneity like hypertrichosis.

Autor de correspondencia:

Diana Ramirez-Montaña, MD, MSc. Universidad Icesi. Calle 18 No. 122-135, bloque L. Cali, Colombia. Tel: (57) (2) 5552334 Ext: 4035. Email:daramirez@icesi.edu.co

Introducción

Las bases genéticas de la hipertricosis congénita aún son desconocidas, el crecimiento excesivo del vello terminal no relacionado con andrógenos se asocia a varias condiciones genéticas raras^{1,2}. Uno de ellos es el síndrome de Wiedemann-Steiner (SWS) (MIM #605130), un trastorno autosómico dominante raro descrito por primera vez por Wiedemann *et al.*³, y definido como síndrome en el 2000 por Steiner *et al.*⁴. Este síndrome es caracterizado por deficiencia de crecimiento pre y postnatal, hipertricosis cubiti o generalizada, retraso psicomotor, discapacidad intelectual con alteraciones del comportamiento y facies características con nariz estrecha, sinofris, hipertelorismo ocular, filtrum largo, fisuras palpebrales cortas, orejas de implantación baja y paladar ojival. Otros hallazgos asociados incluyen dilatación de calices renales, estrabismo convergente y acortamiento de extremidades^{3,4}. Se han reportado hasta el momento 26 pacientes en la literatura global con características del SWS^{1,5,6}, de los cuales solo un paciente es originario de América Latina⁷. Las características de este síndrome se sobrelapan con otros síndromes asociados a Hipertricosis como Kabuki Syndrome (KS, MIM 147920, 300867), Coffin Siris (CS, MIM 135900), Pierpont Syndrome (PS, MIM 602342) y Cornelia de Lange syndrome (CdLS, MIM 122470)² lo que puede dificultar su diagnóstico.

En el año 2012, Jones *et al.*¹, realizaron una secuenciación exómica (*Whole exome sequencing*) de pacientes con características clínicas del SWS identificando mutaciones en estado heterocigoto *de novo* en el gen *KMT2A* (antes conocido como *MLL*) en cinco de seis pacientes y concluyendo que la haploinsuficiencia de este gen era la causa genética de esta entidad. Hasta el momento no se han encontrado diferencias en género, las 49 variantes patogénicas



Figura 1. Apariencia facial. Características evidentes en una vista de perfil frontal a la edad de un año: hipertricosis frontal, línea de implantación anterior del cabello baja, cejas gruesas, sinofris, pestañas largas, hipertelorismo, ptosis izquierda, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas de implantación baja y puente nasal ancho y deprimido.

reportadas hasta el momento en LOVD 3.0 para el gen (<https://databases.lovd.nl/shared/variants/KMT2A>) corresponden en su mayoría a mutaciones *de novo* que generalmente conducen a proteínas truncadas prematuramente^{1,5,6}. Estas variantes en *KMT2A* generan defectos en la remodelación de la cromatina que participa en la regulación de la expresión génica^{8,9}.

El fenotipo completo del SWS no se entiende completamente. Se presenta una paciente de origen colombiano con esta entidad, quien además presenta una variante patogénica no reportada en *KMT2A*, y se comparan sus características clínicas con los pacientes reportados previamente tratando de establecer una correlación genotipo-fenotipo.

Reporte de caso

Paciente femenina de 21 meses de edad, producto de la segunda gestación de la madre. La madre con 34 años y el padre con 36 años no consanguíneos. No hay historia familiar significativa. Embarazo normal con ultrasonidos prenatales normales. Parto por cesárea a las 38 semanas de gestación, debido a presentación podálica del feto. Peso al nacer: 3,324 g (Percentil 48), adaptación neonatal espontánea con APGAR 9-10 al 1 y 5 minutos, respectivamente. Fue dada de alta conjunta con su madre al segundo día de nacida.

La niña fue valorada al tercer mes de edad por neuropediatría por el cuadro clínico de hipotonía generalizada, asociado a un retraso en el desarrollo psicomotor. Desde los 6 meses de edad se documentaron un bajo peso y talla. Debido a la asociación del cuadro neurológico con hipertricosis, fue valorada a la edad de 12 meses, por endocrinología pediátrica quienes descartaron un trastorno hormonal de tipo androgénico (Niveles de testosterona, α -OH-progesterona y Somatomedina normales). A esa misma edad fue valorada por gastroenterología y nutrición debido al bajo peso quienes diagnosticaron un reflujo gastroesofágico moderado que requirió un manejo farmacológico. Adicionalmente, a la edad de 20 meses, presentó dos episodios de infección urinaria, uno de ellos complicado con pielonefritis. El desarrollo psicomotor de la paciente fue retrasado, logró el sostén cefálico a los 12 meses, sedestación asistida a los 18 meses y hasta la edad de 21 meses no había un desarrollo del lenguaje.



Figura 2. Apariencia corporal. Hipertricosis generalizada, más prominente a nivel de línea media y región dorsal baja.

Los paraclínicos realizados incluyen: Resonancia magnética cerebral realizada a los 10 meses de edad con resultado normal. Ecografía renal, DMSA y Cistografía miccional realizadas a los 20 meses, normales. Otros estudios realizados a la edad de 20 meses fueron Cariotipo, tamizaje metabólico en sangre y orina, CPK, hemograma, glicemia en ayunas, ecocardiograma, potenciales evocados auditivos y visuales, todos reportados como normales. Las radiografías de extremidades realizadas a la misma edad evidenciaron luxación congénita bilateral de la cadera.

Fue referida para evaluación genética debido a la historia del retraso del desarrollo, hipotonía y baja talla. Al momento de la valoración, a los 21 meses de edad, el peso fue de 8.7 kg (-2.2 DE), altura 72 cm (-3.83 DE) y circunferencia de la cabeza de 47.2 cm (Percentil 30 -0.5 DE). El examen físico evidenció facies redondas, cejas gruesas, sinofris, pestañas largas, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo ocular, filtrum largo, pliegues de Dennis Morgan y excesivo vello facial grueso principalmente en región frontal (Fig. 1). Hipertriosis en dorso y región mamilar (Fig. 2). Hipotonía generalizada leve, pies anchos. A nivel comportamental se manifiesta con irritabilidad persistente, no hiperactividad.

Se realizó el estudio parte de genética de secuenciación exómica utilizando el enfoque de trío (CeGaT-GmbH, <https://www.cegat.de/en/>). Las regiones codificantes fueron enriquecidas usando la tecnología en solución de Agilent y fueron secuenciadas usando el sistema HiSeq2500/4000 de Illumina. Los datos de salida de Illumina HiSeq se convirtieron de un archivo bcl a un archivo FastQ por el software Illumina CASAVA 1.8, y fueron asignados por el programa Burrows Wheeler Aligner a la secuencia haploide del genoma humano de referencia (GRCh38 <https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.38). *Whole exome sequencing* (WES) reveló una nueva variante patogénica de novo de tipo frameshift: c. 4177dupA (p. Ile1393Asnfs * 14) en *KMT2A* (v1. NM_001197104.1), la cual no fue identificada en ninguno de los padres y no se encuentra reportada en las bases de datos poblacionales. Esta variante genera un cambio en el marco de lectura que resulta en el truncamiento prematuro de la proteína o degradación del ARN mensajero, y fue confirmada mediante secuenciación Sanger. Esta variante es compatible con el diagnóstico de Síndrome de Wiedemann-Steiner. No se identificaron más variantes en este estudio.

Basado en la ACMG *variant interpretation guideline*¹⁰ la variante se clasifica como patogénica (Criterios PVS1, PS2, PM2 y PP3). Los softwares bioinformáticas de predicción de variantes SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>) y Polymorphism Phenotyping v2 (Polyphen-2 <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) la clasifican con efecto deletéreo dada la alta conservación de la posición en vertebrados.

Se explicó a la familia la herencia *de novo* de la mutación que implica un riesgo de recurrencia que oscila entre el 3 al 5% en otra gestación¹¹. El plan de seguimiento de la paciente incluyó estudios renales y cardiacos anuales para valorar otras manifestaciones asociadas a la patología que pueden no estar presentes por la edad del diagnóstico y un seguimiento neurológico por neuropediatría que debe incluir una intervención de la hipotonía y el compromiso intelectual asociados con una terapia integral.

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de la paciente para la publicación del reporte de caso y las imágenes acompañantes.

Tabla 1. Resumen de las características fenotípicas presentes en más del 60% de pacientes con SWS.

Características fenotípicas presentes en la paciente	% de pacientes con SWS que presentan la característica
Retardo del crecimiento postnatal	100
Retraso en el desarrollo psicomotor	100
Retardo mental variable	100
Puente nasal deprimido	100
Nariz bulbosa	100
Pestañas largas	94.7
Puente nasal ancho	89.5
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	88.9
Cabello grueso	85.7
Almohadillas digitales prominentes	83.3
Hipertriosis dorsal	83.3
Línea de implantación del cabello baja	75.0
Punta nasal ancha	73.7
Cejas gruesas	71.4
Hipertelorismo	66.7
Hipotonía	66.7
Ptois	63.6
Características fenotípicas no presentes en la paciente	% de pacientes con SWS que presentan la característica
Paladar alto	88.3
Retardo del crecimiento prenatal	66.7
Columela corta	66.7
Macroglosia	66.7
Pliegue palmar único	66.7
Manos y pies pequeños	63.6
Clinodactilia	60.0

Discusión

La secuenciación del exoma ha revolucionado el estudio genético de enfermedades monogénicas en la última década. Esta herramienta diagnóstica permite la secuenciación del exoma completo ($\approx 3\%$ del genoma) de manera eficiente en términos de costo y tiempo para la identificación de la causa de síndromes genéticos dismorfológicos con alta heterogeneidad clínica y genética ayudando a comprender los mecanismos moleculares de las patologías con herencia mendeliana¹². Este método ha permitido también el descubrimiento de nuevos genes y síndromes involucrados en enfermedades humanas que permanecían en odisea diagnóstica y en la actualidad presenta un rendimiento diagnóstico mayor al 25% en el ejercicio de la práctica médica de la genética¹².

Uno de los síndromes nuevos identificados mediante la secuenciación de exoma es el SWS el cual comparte algunas características clínicas solapantes con otros síndromes que cursan con hipertriosis y que se conoce solo desde el 2012^{1,13}. El gen *KMT2A* ha aparecido como un candidato causante de este síndrome en estudios con gran tamaño de muestra que validan la utilidad clínica de la secuenciación de nueva generación^{14,15}. El predominio de unos genes recientemente caracterizados de manera recurrente entre los hallazgos genéticos en estos estudios, se debe probablemente a la falta de pruebas clínicas disponibles, ya sea por análisis del gen de manera individual o por un panel multigen, para la mayoría de estos nuevos loci asociados con la enfermedad¹⁴.

El fenotipo asociado al SWS es amplio por lo que el diagnóstico es un desafío. En la paciente reportada en nuestro reporte de caso, las características faciales parecen ser similares a los pacientes reportados en otros estudios donde se incluye sinofris, pestañas largas, hipertelorismo ocular y filtrum largo^{1,5} las cuales se acentúan más con la edad¹⁶, pero son evidentes en pacientes con un año de

edad. A nivel corporal es evidente la hipertriosis generalizada, prominentemente a nivel dorsal lo cual se ha reportado en más del 80% de los pacientes^{1,5,6}. La hipertriosis cubiti asociada con este síndrome y considerada la característica más prominente no está presente en nuestra paciente, tampoco hay historia de retraso del crecimiento prenatal como han informado otros autores^{1,3,5,6}, no presentó microcefalia como se encuentra en el 50% de los pacientes con SWS⁵. Las características fenotípicas de nuestra paciente se resumen en la Tabla 1.

Las manifestaciones neurológicas reportadas en SWS incluyen retraso mental y retraso del desarrollo psicomotor en el 100% de los pacientes e hipotonía en el 66.7%, ambas presentes en la paciente, quien además cursa con retraso del desarrollo del habla. No es posible debido a su edad valorar coeficiente intelectual. El comportamiento se caracteriza por irritabilidad sin ser claro un componente de hiperactividad, lo cual se ha reportado en cerca del 20% de los pacientes con este síndrome, quienes cursan con trastornos del comportamiento como heteroagresión, hiperactividad y rasgos autistas¹⁷. La paciente cursa además con luxación congénita de la cadera que se ha reportado en el 34% de los pacientes con SWS¹¹. Se descartó mediante estudios otras características reportadas en los pacientes como alteraciones en la alimentación (58% de los pacientes) y otras menos frecuentes como alteraciones del sistema urinario (34.0% de pacientes) y anomalías cardíacas (31.3% de los pacientes) importantes por su asociación con alta tasa de morbilidad^{1,5,17,18}.

El gen afectado *KMT2A* (lisina metiltransferasa 2A) codifica una histona metiltransferasa relacionada con la regulación de la expresión génica, mediante la modificación de la compactación del DNA en el desarrollo temprano y la hematopoyesis en el proceso de regulación de transcripción mediada por la remodelación de cromatina y se expresa ampliamente en la mayoría de los tejidos humanos^{14,15} contiene 36 exones y dos transcritos que codifican

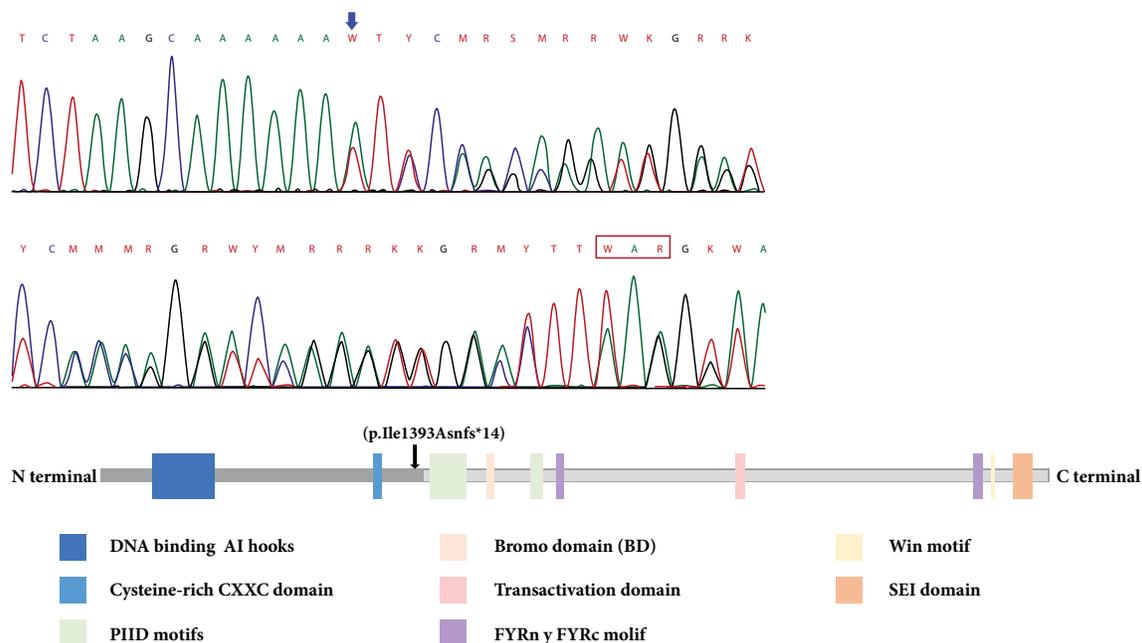


Figura 3. A. Localización de la mutación en *KMT2A* reportada. Electroferograma del exón 9 del gen *KMT2A* que evidencia la duplicación de la Adenina (flecha azul) en la posición 4177 c.4177dupA, la cual tiene un efecto de corrimiento de marco de lectura, generando un codón de parada prematura 13 posiciones más adelante (Recuadro rojo). B. Posición a nivel de la proteína: La mutación causa una terminación prematura de la proteína antes de la traducción de la región c-terminal (Flecha negra) que contiene el dominio BD, dominio de transactivación y dominio SET, así como los motivos PHD esenciales para el reconocimiento génico, transactivación y transformación asociado a la proteína y los motivos FRYn, FYRc y Win.

Tabla 2. Resumen de las mutaciones en KMT2A reportadas en pacientes con SWS.

Pacientes	Cambio en el aminoácido	Region afectada del gen	Etnia	Autor
WDST1	p.V2936*	Exón 27	No reportada	Jones <i>et al.</i> ⁽¹⁾
WDST2	p.L2756*	Exón 27		
WDST3	p.S2305Lfs*2	Exón 27		
WDST5	p.R2382*	Exón 27		
WDST6	p.K1534*	Exón 13		
Paciente 1	p.C1448R	Exón 11	Mexicano	Strom <i>et al.</i> ⁽⁷⁾
Paciente 2	c.4086+1G>A	Intron 8	Caucásico	
	chr11:118,339,487-118,355,089del	Exón 2 to 10	Hispanico	Mendelson <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
P1	p.G2422*	Exón 27	No reportada	Zemojtel <i>et al.</i> ⁽²¹⁾
P8	p.E3448fs*7	Exón 27		
	p.R2127*	Exon 26	Not reported	Calvel <i>et al.</i> ⁽²²⁾
Gemelo 1	p.R1083*	Exón 4	Caucásico	Dunkerton <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾
Gemelo 2	p.R1083*	Exón 4		
	p.R1636*	Exón 15	Árabe	Steel <i>et al.</i> ⁽²³⁾
Paciente 1	p.R2480*	Exón 27	Japonés	Miyake <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾
Paciente 2	p.Q2261*	Exón 27	Japonés	
Paciente 3	p.C1189Y	Exón 5	Australiano	
Paciente 4	p.Pro280Thr	Exón 3	Japonés	
Paciente 5	p.V347Lfs*53	Exón 3	Japonés	
Paciente 6	p.L717Cfs*39	Exon 3	Japonés	
CdLS 3	p.R745*	Exón 3	Turco	Yuan <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾
	p.C1161G	Exón 5	Italiano	Stellacci <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾
A.II-5	p.Q2803*	Exón 27	Chino	Sun <i>et al.</i> ⁽⁵⁾
B.II-1	p.Q819*	Exón 3	Chino	
	p. Pro51Argfs*84	Exón 1	No reportada	Argawall <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾
	p. Ile1393Asnfs*14	Exón 9	Colombiano	Este reporte

diferentes isoformas (Ref Seq 2010). Hasta el momento todas las mutaciones reportadas causantes de WDSTS son *de novo*, y con cada reporte clínico se reporta también generalmente una nueva variante. La mayoría de las mutaciones son de tipo *nonsense*, *frameshit*, *splice site* o *exon deletion* las cuales terminan en un transcrito (ARN mensajero) truncado. La mutación aquí reportada c. 4177dupA (p. Ile1393Asnfs * 14) no está presente en 1,000 Genomes Project, ExAC, EVSor in-house database, y no ha sido reportada en la literatura. Las mutaciones de tipo frameshift, como esta constituyen un criterio moderado para la clasificación de patogenicidad de variantes de la ACMG ya que modifican la longitud de la proteína, al insertar codones de parada prematuros con el corrimiento del marco de lectura, por lo que normalmente se relacionan con fenotipos severos en enfermedades monogénicas¹⁰.

Las variantes patogénicas del gen KMT2A causantes del SWS se han distribuido a lo largo de todo el gen, todas localizadas antes del dominio FYRC que es importante para el reconocimiento de la proteína posterior al clivaje. Más de la mitad de las mutaciones se han ubicado en el exón 3 y 27, los cuales son los dos exones más largos del gen, sin embargo, no es claro el comportamiento de sitios *hot spot* mutacional⁵. La paciente aquí reportada tiene una variante en el exón 9, entre dos dominios conservados de esta proteína como lo son el dominio rico en cisteína CXXC homólogo a DNA metiltransferasa y el motivo PHD (Plant homeodomain Finger) (Fig. 3) los cuales permiten la unión específica a motivos CpG no metilados del DNA, esencial para el reconocimiento génico, transactivación y transformación asociado a las proteínas MLL¹⁹. Existe solo un paciente reportado por Mendelsohn *et al.*²⁰ con una mutación similar, en ese caso una delección intragénica que implicaba los exones 2-10 (Tabla 2), el cual llamativamente

presentaba infecciones recurrentes del tracto urinario y alteraciones renales. Nuestra paciente ha tenido dos infecciones urinarias, una de ellas complicada con pielonefritis a los 20 meses por lo cual requirió valoración por Nefrología, quienes descartaron alteración renal en las imágenes realizadas, sin embargo, existe una recomendación actual para el seguimiento con Ecografía renal de manera rutinaria en los pacientes con diagnóstico de SWS⁶. La alteración de la paciente, en estado heterocigoto con herencia autosómica dominante se comporta como un alelo nulo, con una proteína truncada prematuramente que interfiere con la proteína normal y que es similar a lo reportado en la literatura donde normalmente hay un alelo nulo o con pérdida de función con efecto dominante negativo sobre el alelo normal⁶.

En conclusión, se reporta por primera vez una paciente de origen colombiano con una variante patogénica de tipo frameshift no reportada en KMT2A. Sus características son similares fenotípicamente a lo reportado en la literatura, con una historia clínica de episodios de infección urinaria sin alteración renal, lo cual parece relacionarse con la actividad metiltransferasa de la proteína ubicada en los dominios afectados por la mutación aquí reportada. Esta sería una aproximación a la correlación genotipo-fenotipo que se propone para el SWS, donde además de la hipertricosis se debe analizar el compromiso neurológico y renal. Las características más prominentes del SWS que pueden servir como criterio diagnóstico son: hipertricosis generalizada, retardo del crecimiento postnatal, retraso del desarrollo psicomotor y fenotipo facial distintivo (cabello y cejas gruesas, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y pestañas largas). Estas características están presentes en más del 70% de los pacientes reportados en la literatura mundial.

Referencia

1. Jones W, Dafou D, McEntagart M, Woollard W, Elmslie F, Holder-Espinasse M, *et al.* De Novo mutations in MLL cause Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):358-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.008.
2. Pavone P, Praticò A, Falsaperla R, Ruggieri M, Zollino M, Corsello G, *et al.* Congenital generalized hypertrichosis: the skin as a clue to complex malformation syndromes. *Italian J Pediatrics.* 2015;41(1):55. doi: 10.1186/s13052-015-0161-3.
3. Wiedemann HR, Kunze J, Grosse FR, Dibbern H. A syndrome of abnormal facies, short stature, and psychomotor retardation. In: *Atlas of clinical syndromes: a visual aid to diagnosis for clinicians and practicing physicians.* (2nd ed.) London: Wolfe Publishing Ltd.; 1992. pp: 198-199.
4. Steiner C, Marques A. Growth deficiency, mental retardation and unusual facies. *Clinical Dysmorphol.* 2000;9(2):155-156. doi: 10.1097/00019605-200009020-00021.
5. Sun Y, Hu G, Liu H, Zhang X, Huang Z, Yan H, *et al.* Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Medical Genetics Part A.* 2016;173(2):510-514. doi: 10.1002/ajmg.a.38025.
6. Aggarwal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H. Wiedemann-Steiner syndrome: novel pathogenic variant and review of literature. *Eur J Med Gen.* 2017;60(6):285-288. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.006.
7. Strom SP, Lozano R, Lee H, Dorrani N, Mann J, O' Lague PF, *et al.* De Novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. *BMC Medical Genetics.* 2014;15(1):49. doi: 10.1186/1471-2350-15-49.
8. Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, *et al.* MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Molecular Cell.* 2002;10:1107-1117. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00741-4
9. Nakamura T, Mori T, Tada S, Krajewski W, Rozovskaia T, Wassell R, *et al.* ALL-1 is a histone methyltransferase that assembles a supercomplex of proteins involved in transcriptional regulation. *Molecular Cell.* 2002;10:1119-1128. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00740-2
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
11. Schaaf CP, Zschocke J. *Basiswissen Humangenetik, 2. Aufl.* Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2013.
12. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *New Engl J Med.* 2014;371(12):1170. doi: 10.1056/NEJMc1408914.
13. Bramswig NC, Lüdecke HJ, Alanay Y, Albrecht B, Barthelmie A, Boduroglu K, *et al.* Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Human Genetics.* 2015;134(6):553-568. doi: 10.1007/s00439-015-1535-8.
14. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, *et al.* Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genetics Med.* 2015;17:578-586. doi: 10.1038/gim.2014.154.
15. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, *et al.* Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312:1870-1879. doi: 10.1001/jama.2014.14601.
16. Koenig R, Meinecke P, Kuechler A, Schäfer D, Müller D. Wiedemann-Steiner syndrome: three further cases. *Am J Medical Genetics A.* 2010;152A(9):2372-2375. doi: 10.1002/ajmg.a.33587.
17. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics.* 2016;17(1):9-18. doi: 10.1038/nrg3999.
18. Dunkerton S, Field M, Cho V, Bertram E, Whittle B, Groves A, *et al.* A de novo pathogenic variant in KMT2A (MLL) in monozygotic twins with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am J Medical Genetics A.* 2015;167A(9):2182-2187. doi: 10.1002/ajmg.a.37130.
19. Ayton P, Chen E, Cleary M. Binding to nonmethylated CpG DNA is essential for target recognition, transactivation, and myeloid transformation by an MLL oncoprotein. *Mol Cellular Biol.* 2004;24(23):10470-10478. doi: 10.1128/MCB.24.23.10470-10478.2004.
20. Mendelsohn BA, Pronold M, Long R, Smaoui N, Slavotinek AM. Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL). *Am J Medical Genetics A.* 2014;164A(8):2079-2083. doi: 10.1002/ajmg.a.36590.
21. Zemojtel T, Köhler S, Mackenroth L, Jäger M, Hecht J, Krawitz P, *et al.* Effective diagnosis of genetic disease by computational phenotype analysis of the disease-associated genome. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 252ra123. Doi: 10.1126/scitranslmed.3009262.
22. Calvel P, Kusz-Zamelczyk K, Makrythanasis P, Janecki D, Borel C, Conne B, *et al.* A Case of Wiedemann-Steiner Syndrome Associated with a 46,XY Disorder of Sexual Development and Gonadal Dysgenesis. *Sexual Development.* 2015; 9(5): 289-295. Doi: 10.1159/000441512
23. Steel D, Salpietro V, Phadke R, Pitt M, Gentile G, Massoud A, *et al.* Whole exome sequencing reveals a MLL de novo mutation associated with mild developmental delay and without 'hairly elbows'; expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome. *J Gen.* 2015;94(4):755-758.
24. Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, *et al.* Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Gen.* 2016; 89(1): 115-119. DOI: 10.1111/cge.12586
25. Yuan B, Pehlivan D, Karaca E, Patel N, Charng WL, Gambin T, *et al.* Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *J Clin Invest.* 2015; 125(2): 636-51. DOI: 10.1111/cge.12586
26. Stellacci E, Onesimo R, Bruselles A, Pizzi S, Battaglia D, Leoni C, *et al.* 2016. Congenital immunodeficiency in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome due to a novel missense mutation in KMT2A. *Am J Med Gen A.* 2014; 170(9): 2389-93. doi: 10.1002/ajmg.a.
27. Argawal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H. Wiedemann-Steiner syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature. *Eur J Med Genet.* 2017 ;60(6):285-288. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.006.