

# Von Betreuern berichtete Merkmale von Kindern, bei denen pathogene Varianten von KDM5C diagnostiziert wurden

Hayden A. M. Hatch<sup>1</sup> | Molly H. O'Neil<sup>2</sup> | Robert W. Marion<sup>3</sup>  
Julie Secombe<sup>1,4</sup> | Lisa H. Shulman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA  
<sup>2</sup>Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>3</sup>Division of Genetic Medicine, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>4</sup>Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

## Correspondence

Lisa H. Shulman, Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, 1225 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461.

Email: lshulman@montefiore.org

Julie Secombe, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY 10461.

Email: julie.secombe@einsteinmed.org

## Abstrakt

Der Verlust von Funktionsvarianten im Lysin-Demethylase 5C (KDM5C)-Gen macht etwa 0,7–2,8 % der Fälle von X-chromosomaler geistiger Behinderung (ID) aus und stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und ihre Betreuer dar. Bis heute wurden 45 eindeutige Varianten in KDM5C bei Personen mit ID gemeldet. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, bleiben ihre Ätiologie und ihr natürlicher Verlauf ein Bereich aktiver Untersuchungen, wobei die Behandlung auf die Symptombehandlung beschränkt ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass Männer mit mittelschwerer bis schwerer ID mit signifikanten syndromalen Komorbiditäten wie Epilepsie, Kleinwuchs und kraniofazialen Anomalien auftreten. Obwohl nicht so gut charakterisiert, wurde berichtet, dass Frauen überwiegend eine leichte bis mittelschwere ID aufweisen, wobei etwa die Hälfte asymptomatisch ist. Hier präsentieren wir von Pflegekräften gemeldete Daten für 37 nicht verwandte Personen mit pathogenen Varianten in KDM5C; die größte bisher gemeldete Kohorte. Wir stellen fest, dass bei bis zu 70 % der betroffenen Frauen Syndrome wie Magen-Darm-Dysfunktion und Hörbehinderung auftraten. Darüber hinaus berichteten mehr als die Hälfte der Personen über die Diagnose einer Autismus-Spektrum-Störung oder beschrieben Merkmale, die mit diesem Spektrum übereinstimmen. Unsere Daten liefern somit weitere Hinweise auf eine sexuell dimorphe Heterogenität bei der Krankheitspräsentation und legen nahe, dass pathogene Varianten bei KDM5C häufiger vorkommen als bisher angenommen.

## 1. Einführung

Bei etwa 2% der Bevölkerung handelt es sich bei Störungen der geistigen Behinderung (ID) um eine Reihe heterogener Zustände, die die kognitive Funktion und das adaptive Verhalten beeinflussen (Leonard & Wen, 2002; van Bokhoven,

2011). ID präsentiert sich vor dem 18. Lebensjahr und wird oft von zusätzlichen klinischen Merkmalen wie Gesichtsdysmorphismus, Kleinwuchs, Epilepsie und Autismus-Spektrum-Störung (ASS) begleitet (Ropers, 2010; Tzschach et al., 2006). Obwohl die Ursachen einiger Formen der ID wie des Fragile-X-Syndroms und des Down-Syndroms bekannt sind, bleiben andere schwer fassbar (Antonarakis et al., 2020; Ciaccio et al., 2017; Hagerman et al., 2017; Kazemi et al., 2016). Aufgrund der jüngsten Fortschritte bei Gentests wie der Sequenzierung des gesamten Exoms und des gesamten Genoms werden Varianten entdeckt, die mit selteneren Formen der ID in Verbindung stehen. Trotz der tiefgreifenden Belastungen, die viele dieser Erkrankungen mit sich bringen, bedürfen die Pathogenese und der natürliche Verlauf dieser Erkrankungen jedoch weiterer Untersuchungen.

Der Verlust von Funktionsvarianten des Transkriptionsregulators KDM5C (JARID1C/SMCX) ist mit einer erblichen Form der X-chromosomalen ID (XLID) verbunden, die als Claes-Jensen-Typ X-linked ID (CJ-XLID/MRXSCJ; OMIM# 300534) bekannt ist. (Claes et al., 2000; Jensen et al., 2005). KDM5C gehört zu einer Familie von Transkriptionsregulatoren, die am besten dafür bekannt sind, Chromatin zu verändern, indem sie Trimethylgruppen aus Lysin 4 von Histon 3 (H3K4me3) enzymatisch entfernen (Liefke et al., 2010; Liu et al., 2014; Secombe et al., 2007 ; van Oevelen et al., 2008). H3K4me3 ist eine kovalente Histonmodifikation, die in hohen Konzentrationen in der Nähe von Transkriptionsstartstellen gefunden wird und stark mit der Chromatinzugänglichkeit und der aktiven Genexpression korreliert (Greer & Shi, 2012). In Übereinstimmung damit haben Studien an Modellorganismen wie Mäusen und Drosophila gezeigt, dass der Verlust orthologer KDM5C-Gene zu signifikanten Veränderungen der Genexpression im Hirngewebe führt (Belalcazar et al., 2021; Hatch et al., 2021; Scandaglia et al. , 2017; Vallianatos et al., 2020; Vallianatos & Iwase, 2015; Zamurrad et al., 2018). Beim Menschen wird KDM5C überwiegend in kortikalen Hirnstrukturen und Skelettmuskeln exprimiert (Jensen et al., 2005; Xu et al., 2008), was darauf hindeutet, dass es in beiden Geweben eine entscheidende Rolle spielt (Iwase et al., 2016; Mariani .). et al., 2016; Vallianatos & Iwase, 2015; Vallianatos et al., 2020). Obwohl die genauen Mechanismen, durch die pathogene Varianten in KDM5C zur ID beitragen, noch Gegenstand aktiver Untersuchungen sind, ist es wahrscheinlich, dass KDM5C Transkriptionsausgaben reguliert, um die richtige neuronale Entwicklung und kognitive Funktion zu fördern.

Bisher wurden in der Literatur 45 einzigartige pathogene Varianten von KDM5C beschrieben, die schätzungsweise 0,7–2,8 % aller XLID-Fälle ausmachen (Carmignac et al., 2020; Gonçalves et al., 2014; Ropers & Hamel, 2005). Genomweite Assoziationsstudien und Stammbaumanalysen zeigen, dass hemizygoten Männer mit Funktionsverlustvarianten bei KDM5C höhere Raten von mittelschwerer bis schwerer ID aufweisen als Frauen, die im Allgemeinen eine leichte bis mittelschwere ID aufweisen (Carmignac et al., 2020). Darüber hinaus treten komorbide syndromale Merkmale wie Kleinwuchs, Mikrozephalie, kraniofaziale Dysmorphie, Epilepsie und ASD bei Männern häufiger und schwerer auf als bei Frauen, wobei alle Männer, von denen bisher berichtet wurde, sich mit syndromalen Merkmalen präsentieren (Carmignac et al., 2020 ; Gonçalves et al., 2014). Interessanterweise zeigte eine aktuelle Studie, dass nur 52 % der für pathogene KDM5C-Varianten heterozygoten Weibchen symptomatisch sind (Carmignac et al., 2020).

Hier präsentieren wir von Pflegekräften gemeldete Daten für 37 Personen mit KDM5C-Varianten; die größte bisher gemeldete Kohorte. Da nicht alle Personen mit KDM5C-Varianten CJ-XLID haben, bezeichnen wir diesen Zustand als KDM5C-bedingte Störung (KDM5C-RD). Die Daten wurden über eine vom IRB genehmigte Umfrage gesammelt, die über eine Facebook-Selbsthilfegruppe an Betreuer von Kindern verteilt wurde, bei denen zuvor pathogene Varianten in KDM5C diagnostiziert worden waren. Von den 37 Personen mit KDM5C-RD hatten 33 (89%) einen genetischen Test und eine molekulare Diagnose erhalten, die eine KDM5C-Variante bestätigte. Bemerkenswerterweise waren 35 % der Kinder in unserer Studie betroffene Frauen, von denen bis zu 70 % mit syndromalen Merkmalen wie Kleinwuchs und Magen-Darm- und Hörproblemen auftraten. Darüber hinaus berichteten mehr als die Hälfte der Personen über eine Diagnose von ASS oder Merkmale, die mit diesem Spektrum übereinstimmen, was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen KDM5C-Dysfunktion und ASS hindeutet. Obwohl die hier präsentierten Daten von Betreuern berichtet wurden, liefern sie zusätzliche Hinweise darauf, dass diese Erkrankung häufiger auftritt, wobei KDM5C-RD-Frauen häufiger syndromale Merkmale aufweisen als zuvor berichtet. Darüber hinaus stellen wir Daten zur Verfügung, die die häufige Inanspruchnahme spezialisierter Bildungsangebote bei Kindern mit KDM5C-RD veranschaulichen, einem Parameter, der in der Literatur unterbewertet wurde. Zusammen bieten die Ergebnisse unserer Umfrage zusätzliche Einblicke in die scheinbar heterogene und sexuell dimorphe Präsentation von KDM5C-RD und legen nahe, dass weitere Forschung erforderlich ist, um besser zu verstehen, wie pathogene Varianten in KDM5C zur Krankheitsätiologie beitragen.

## 2. Methoden

Das Ziel der Studie war es, den klinischen Phänotyp von Personen mit KDM5C-RD zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf der Identifizierung von von Pflegekräften berichteten Unterschieden in der Krankheitspräsentation zwischen Männern und Frauen lag. Die Teilnehmer wurden über eine aktive Facebook-Gruppe für Betreuer von Personen mit zuvor diagnostizierten Varianten von KDM5C (<https://www.facebook.com/groups/kdm5c>) rekrutiert. An alle Mitglieder der Facebook-Gruppe wurde eine Einladung zur Teilnahme mit einer Erläuterung der Studie und einem Weblink zum Online-Fragebogen verschickt. Vor Beginn der Umfrage wurden die Teilnehmer gebeten, eine elektronische Einwilligungserklärung auszufüllen. Um in Frage zu kommen, musste der Teilnehmer zustimmen, dass er die Pflegeperson einer Person mit einer zuvor diagnostizierten KDM5C-Variante ist, die durch Gentests bestätigt wurde. Wenn der Befragte mehrere Personen mit dieser Erkrankung betreute, wurden sie gebeten, den Fragebogen für jedes betroffene Kind auszufüllen. Der Betreuerfragebogen bestand aus 33 Multiple-Choice-Fragen und offenen Antworten. Die gesammelten Elemente waren von Pflegekräften gemeldete demografische Daten sowie genetische, medizinische, Entwicklungs- und Verhaltensdiagnosen. Die von der Person erhaltenen therapeutischen Leistungen wurden ebenfalls erfasst, um zu bestimmen, inwieweit KDM5C-RD das adaptive Verhalten beeinflusste. Im Rahmen dieser Studie wurden gemäß den IRB-Richtlinien keine Krankenakten erhoben. Die Studie wurde

am 14. Februar 2020 vom Albert Einstein College of Medicine Institutional Review Board genehmigt (IRB2020-11134).

### 3. Ergebnisse

37 Pflegekräfte beantworteten den Fragebogen. Das Medianalter der Mütter zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens betrug 40 (Spanne 27–61 Jahre) und der Väter 41 (Spanne 25–70 Jahre) (Tabelle 1). Von den 37 Personen, von denen berichtet wurde, dass sie KDM5C-RD haben, hatten 33 (89%) zuvor einen genetischen Test und eine molekulare Diagnose erhalten, die eine KDM5C-Variante bestätigte. Betreuer der verbleibenden 11 % der Personen beantworteten diese Frage nicht, hatten jedoch zuvor zugestimmt, ein Kind mit KDM5C-RD zu betreuen. Von allen Personen waren 24 männlich (64,9%) und 13 weiblich (35,1%). Das mediane Alter der Personen in der Studiengruppe zum Zeitpunkt der Erhebung betrug 8 Jahre (Spanne 3–27 Jahre) und das mediane Alter bei KDM5C-RD-Diagnose betrug 6 (Spanne 3 Monate–27 Jahre). Vier Personen mit KDM5C-RD hatten ein Familienmitglied, bei dem ebenfalls KDM5C-RD diagnostiziert wurde oder von dem bekannt war, dass es heterozygot für eine KDM5C-Variante war.

Die am häufigsten berichteten Diagnosen und Merkmale in Bezug auf Muskeln, Nerven oder Koordination (N = 27, 87,1%) sowie Sehvermögen (N = 23, 74,2%) und Kleinwuchs/Wachstumsstörungen (N = 22, 70,9%) ). Weitere Merkmale waren Hypertonie, Schwierigkeiten beim Gehen/Bewegung, Zittern, Gleichgewichtsstörungen und Karpaltunnelsyndrom. Anfälle, die in der KDM5C-Literatur häufig zitiert werden, wurden bei neun der Kinder (29,0 %) gemeldet. Von 15 Kindern (48,4%) wurde berichtet, dass sie Phänotypen im Zusammenhang mit dem Magen-Darm-Trakt aufwiesen, darunter Verstopfung und Morbus Crohn. Neun der Kinder (24 %) benötigten eine Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie und fünf (14 %) eine Myringotomie mit Sondenplatzierung.

Nichtsignifikante Trends deuteten darauf hin, dass Männer häufiger als Frauen körperliche Herausforderungen (95,2 vs. 70,0%), Sehbehinderungen (80,9 vs. 60,0%), Kleinwuchs (71,4 vs. 70,0%) und Krampfanfälle (33,3 vs. 20%) hatten. Diese Trends deuteten auch darauf hin, dass Frauen häufiger an Hörbehinderungen (30,0 vs. 4,8%) und Magen-Darm-Beschwerden (60,0 vs. 42,9 %) litten.

In Bezug auf das Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen berichteten Betreuer, dass bei 96,8 % (N = 30) der Kinder mit KDM5C-RD eine Entwicklungsverzögerung und eine Sprachstörung diagnostiziert wurden. Vier Betreuer berichteten, dass ihre Kinder nonverbal waren und vier weitere gaben an, dass ihre Kinder eine Apraxie-Diagnose hatten. Die Befragten gaben auch hohe Raten von ID (N = 23, 74,2%), feinmotorischer Verzögerung (N = 27, 87,1%), grobmotorischer Verzögerung (N = 25, 80,7%) und Lernschwäche (N = 21, 67,7%) bei ihren Kindern. Obwohl berichtet wurde, dass sowohl bei Männern (N = 20, 95,2 %) als auch bei Frauen (N = 10, 100 %) eine Entwicklungsverzögerung recht häufig auftrat, war das Ausmaß der Verzögerung bei Männern signifikant schwerwiegender als bei Frauen (65 vs. 20 %,  $p = 0,05$ ). Pflegende berichteten, dass Männer häufiger eine formelle ID-Diagnose hatten (80,9 %) als Frauen (60 %), und dass ID signifikant häufiger schwer war (57 vs. 12 %,  $p = 0,05$ ). Sowohl bei Männern (N = 20, 95,2 %) als auch bei Frauen (N =

10, 100 %) traten häufig Sprachstörungen auf, ebenso wie eine feinmotorische Verzögerung (90,5 vs. 80,0 %), eine grobmotorische Verzögerung (85,7 vs. 70,0 %), und Lernbehinderung (66,7 vs. 70,0%).

Es wurde auch berichtet, dass KDM5C-RD-Patienten emotionale/verhaltensbezogene Diagnosen aufwiesen, wobei die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) die am häufigsten berichtete komorbide psychiatrische Erkrankung war (N = 15, 55,6 %). Dies war bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen (66,7 vs. 33,3%). Betreuer berichteten auch über aggressives Verhalten (N = 11, 40,7%), Angststörungen (N = 9, 33,3 %), Depressionen/Stimmungsstörungen (N = 8, 29,6%) und selbstverletzendes Verhalten (N = 8, 29,6%). Von den Männern hatten 38,1 % (N = 8) eine gemeldete Diagnose von ASS im Vergleich zu der einer alleinstehenden Frau (10 %). Fast drei Viertel (73,3%) der Kinder wurden gegen diese Erkrankungen mit Medikamenten behandelt.

Die Betreuer beschrieben bei ihren Kindern mit KDM5C-RD eine Vielzahl von dysmorphen Merkmalen/körperlichen Unterschieden. Viele erwähnten einen breiten Nasenrücken/Stirn, anormale Kopfform/-größe (z. B. Makrozephalie und Mikrozephalie), mandelförmige Augen, orodentale Anomalien wie hoher Gaumen und weit auseinanderstehende Zähne) und dickes Haar. Es wurden auch zwei Männer mit urologischen Anomalien (einer mit Hypospadie und ein anderer mit Hodenhochstand), fünf mit Fußanomalien (z. B. Hammerzehe, Beinlängenunterschiede, Zehengang) bei beiden Geschlechtern berichtet. Bei einem Kind wurde ein Vorhofseptumdefekt diagnostiziert.

Die meisten Betreuer gaben an, dass ihre Kinder Frühinterventionsdienste (EI) erhalten haben (N = 29, 93,6%), einschließlich Sprach- und Sprachtherapie (N = 28, 93,3%), Physiotherapie (N = 24, 80,0%) und Ergotherapie (N = 21, 70,0%). 26 Kinder (86,7%) erhielten sonderpädagogische Angebote und 25 (86,2%) hatten einen individualisierten Bildungsplan (IEP) in der Schule. Es gab einen nicht signifikanten Trend, der darauf hindeutet, dass Männer eher in geschlossenen Klassenzimmern (N = 10, 55,6%) als Frauen (N = 2, 22,2%) waren, wobei Frauen eher in Regelklassenzimmern waren (33,3 vs. 16,7%). Logopädie war die häufigste Leistung in der Schule (N = 24, 92,3%).

## 4. Diskussion

Wir beschreiben medizinische Diagnosen und Merkmale von 37 Kindern mit KDM5C-RD, der größten bisher berichteten Kohorte. Obwohl in einer Reihe von Studien über einzelne pathogene KDM5C-Varianten berichtet wurde, haben nur wenige die verhaltensbezogenen, physischen, kognitiven und psychologischen Konsequenzen von KDM5C-RD bei einer Gruppe nicht verwandter Personen beschrieben (Abidi et al., 2008; Carmignac et al., 2020; Jensen et al., 2005; Rujirabanjerd et al., 2010; Santos-Rebouças et al., 2011; Tzschach et al., 2006; Vallianatos et al., 2018). Da in dieser Studie Informationen über eine Facebook-Selbsthilfegruppe eingeholt wurden, ist es wahrscheinlich, dass unsere Stichprobe in Bezug auf ethnische Zusammensetzung, sozioökonomischen Status und Schwere der Krankheit verzerrt war. Von den 37 Personen mit KDM5C-RD hatten 33 (89%) einen genetischen Test erhalten, der eine KDM5C-Variante bestätigte, obwohl wir

die molekulare Natur dieser genetischen Veränderungen nicht kennen. Wir stützen uns jedoch auf vom Pflegepersonal gemeldete genotypische und phänotypische Daten, die es möglich machen, dass unsere Daten von denen in den Patientenakten enthaltenen abweichen können. Trotz dieser potenziellen Vorbehalte bietet unsere Studie angesichts der geringen Prävalenz von KDM5C-RD und der variablen Expressivität krankheitsverursachender KDM5C-Varianten die dringend benötigte zusätzliche Charakterisierung des Krankheitsbildes. Das Verständnis der vielfältigen klinischen Manifestationen von KDM5C-RD könnte wertvolle Einblicke in die Ätiologie und den Verlauf der Krankheit liefern.

Als X-chromosomale Störung wurde in der Literatur gezeigt, dass KDM5C-RD Männer häufiger und schwerer betrifft als Frauen, wobei 90 % (62/69) der Männer eine ID und/oder Entwicklungsverzögerung im Vergleich zu 51 % (34/67) der Frauen (Carmignac et al., 2020). Bezeichnenderweise zeigten alle berichteten Männer mit pathogenen KDM5C-Varianten Symptome mit Merkmalen wie kraniofazialen Anomalien, Epilepsie und Kleinwuchs. Im Gegensatz dazu zeigten nur 52 % der Frauen Symptome mit ähnlichen, jedoch weniger schwerwiegenden klinischen Merkmalen (Carmignac et al., 2020). Der Unterschied in der phänotypischen Penetranz und Expressivität zwischen Männern und Frauen wird auf die Fähigkeit von KDM5C zurückgeführt, der X-Chromosomen-Inaktivierung (XCI) teilweise zu entkommen (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008). XCI ist ein Prozess, der bei weiblichen Säugetieren auftritt, bei dem eines von zwei X-Chromosomen zufällig inaktiviert und während der Embryonalentwicklung transkriptionell zum Schweigen gebracht wird. Tatsächlich haben frühere In-vitro-Studien gezeigt, dass KDM5C in einer nicht-pseudoautosomalen Region liegt und in der Lage ist, XCI bei einem Expressionsniveau von ungefähr 40% im Vergleich zu dem des aktiven X teilweise zu entkommen (Li & Carrel, 2008). Es wurde gezeigt, dass dieses teilweise Entweichen sequenzspezifischen Eigenschaften zugeschrieben wird, die dem KDM5C-Locus intrinsisch sind (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008). Es wird angenommen, dass der Verlust von Funktionsvarianten bei KDM5C durch diesen einzigartigen Mechanismus in Verbindung mit der XCI-Verzerrung zu den normalerweise milderen und variableren phänotypischen Merkmalen beiträgt, die bei Frauen beobachtet werden.

Ähnlich wie in der bestehenden Literatur legen die hier berichteten Daten von Betreuern nahe, dass pathogene Varianten bei KDM5C stark mit Entwicklungsverzögerungen (berichtet bei 96,8 % der Kinder) und ID (berichtet bei 74,2 %) assoziiert sind, wobei hemizygoten Männer intellektuell stärker betroffen sind als Frauen. Merkmale wie Kleinwuchs, Epilepsie und kraniofaziale Unterschiede, die auch in der Literatur beschrieben wurden, wurden in dieser Stichprobe sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Pflegekräften ähnlich beschrieben. Darüber hinaus deutet die hohe Zahl von Kindern, bei denen eine Tonsillektomie und Adenoidektomie sowie eine Myringotomie und Sondenplatzierung berichtet wurde, darauf hin, dass mehr Forschung erforderlich ist, um die Auswirkungen pathogener KDM5C-Varianten auf die otorhinolaryngologische Gesundheit zu bestimmen. Bemerkenswert ist auch, dass es einen nicht signifikanten Trend gab, dass Frauen im Vergleich zu Männern mehr Hörbehinderungen haben ( $p = 0,08$ ). Dies ist unseres Wissens bisher nicht in der Literatur dokumentiert und rechtfertigt weitere Untersuchungen.

Psychologische Merkmale im Zusammenhang mit KDM5C-RD waren auch bei komorbiden ADHS, ASD, Angstzuständen, Stimmungsschwankungen und selbstverletzenden Verhaltensweisen bemerkenswert, von denen berichtet wurde, dass sie mit einer solchen Regelmäßigkeit auftraten, dass fast drei Viertel der Kinder mit Psychopharmaka behandelt wurden. Besonders hervorzuheben ist, dass bei fast einem Drittel der Kinder (N = 9, 29 %) eine ASS-Diagnose gemeldet wurde. Klinische Experten, die die Ergebnisse des Fragebogens überprüften, stellten fest, dass bei einigen Kindern, bei denen zuvor keine ASS diagnostiziert wurde, die Beschreibung der Verhaltenssymptome durch die Bezugsperson darauf hindeutete, dass eine solche Diagnose gerechtfertigt sein könnte.

Wie bei den meisten ID-Erkrankungen werden die klinischen Merkmale von KDM5C-RD in der frühen Kindheit erkannt und bleiben lebenslang bestehen, was zu erheblichen Herausforderungen für Patienten und ihre Betreuer führt. Umfragen, die von Pflegekräften gemeldete Daten verwenden, sind daher von unschätzbarem Wert bei der Bewertung der einzigartigen Belastungen, die sich aus KDM5C-RD ergeben, von denen viele in der Literatur zu wenig erwähnt werden. Daher untersuchten wir den Bedarf an EI-Diensten, IEPs, Sonderpädagogik und anderen Bildungseinrichtungen bei Kindern mit KDM5C-RD. Bemerkenswerterweise nutzten fast alle Kinder EI-Dienste (93,55 %), IEPs (86,21 %), Sonderpädagogik (86,67 %) oder andere von ihren Schulen angebotene Dienste (100 %). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung dieser Dienste und verdeutlichen gleichzeitig die finanzielle Belastung, der manche Familien bei der Betreuung eines Kindes mit KDM5C-RD ausgesetzt sind.

Es wurde gezeigt, dass KDM5C in mehreren Säugetiergeweben breit exprimiert wird, was darauf hindeutet, dass es je nach Entwicklungskontext über unterschiedliche Mechanismen funktioniert (Xu et al., 2008). Tatsächlich zeigen wir hier, dass Kinder mit unabhängigen pathogenen Varianten in KDM5C ein vielfältiges Spektrum klinischer Manifestationen aufweisen, die mehrere Organsysteme betreffen. KDM5C ist zusammen mit seinen Paralogen KDM5A, KDM5B und KDM5D im Zusammenhang mit Genexpression und Histonmodifikation bekannt. Während sich Studien an Mäusen, Ratten und Fliegen weitgehend auf die Rolle von KDM5C bei der Regulierung der Expression von Genen konzentriert haben, die für die neuronale Entwicklung und kognitive Funktion notwendig sind, ist über seine Rolle in anderen Geweben weniger bekannt (Drelon et al., 2018, 2019; Iwase et al., 2007; Iwase et al., 2016; Scandaglia et al., 2017; Vallianatos et al., 2020; Zamurrad et al., 2018). Die Heterogenität der berichteten Merkmale in unserer Studie legt nahe, dass KDM5C pleiotrop wirken könnte, um genetische Programme zu regulieren, die für verschiedene adaptive Verhaltensweisen entscheidend sind.

Da Gentests routinemäßiger empfohlen werden und im Zusammenhang mit der ätiologischen Bewertung von Entwicklungsverzögerungen und Autismus verfügbar sind, und da die Fähigkeit von Gentests zur Erkennung kleinerer Anomalien Realität geworden ist, können wir wahrscheinlich erwarten, dass KDM5C-RD ein mehr gemeinsame Diagnose. Zusätzliche Forschung, die die Details der klinischen, medizinischen, entwicklungsbezogenen, verhaltensbezogenen und pädagogischen Bedürfnisse dieser Bevölkerungsgruppe ausfüllt, ist gerechtfertigt. Insbesondere ist mehr Forschung erforderlich, um den vollständigen klinischen Phänotyp bei heterozygoten Frauen aufzuklären. Zukünftige Arbeiten von uns und anderen

werden daher die Validierung einzelner KDM5C-Varianten durch Whole-Exom/Genom-Sequenzierung und Methylierungs-Microarray-Analyse beinhalten (Schenkel et al., 2018). Eine Untersuchung der Art der Vererbung (sporadisch oder vererbt) wäre ebenfalls sinnvoll und könnte über die elterliche Probensammlung erfolgen. Die hier präsentierten Daten sind daher für die zukünftige Forschung zu betroffenen Organsystemen von entscheidender Bedeutung und stellen eine wesentliche Ergänzung zu der in der Literatur berichteten Zahl von Betroffenen dar.

**TABLE 1** Frequency of clinical features in males and females based on caregiver report. Fisher's exact test; \* $p = 0.050$ ; \*\* $p = 0.045$ . All other data comparing male and females are nonsignificant

	Total		Male		Female	
	Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage
Child's sex	N = 37		N = 24		N = 13	
Male	24	65%	24	100%	0	0%
Female	13	35%	0	0%	13	100%
Age						
Age of mother (mean $\pm$ SD)	41 $\pm$ 8		42 $\pm$ 8		40 $\pm$ 7	
Age of father (mean $\pm$ SD)	43 $\pm$ 8		43 $\pm$ 7		43 $\pm$ 10	
Child's current age (mean $\pm$ SD)	9 $\pm$ 6		10 $\pm$ 6		8 $\pm$ 5	
Child's age at diagnosis (mean $\pm$ SD)	8 $\pm$ 6		8 $\pm$ 6		8 $\pm$ 5	
Medical diagnoses	N = 31		N = 21		N = 10	
Short stature/growth problems	22	71%	15	71%	7	70%
Seizures	9	29%	7	33%	2	20%
Physical	27	87%	20	95%	7	70%
Hearing	4	13%	1	5%	3	30%
Vision	23	74%	17	81%	6	60%
Heart	3	10%	1	5%	2	20%
Lungs	0	0%	0	0%	0	0%
Gastrointestinal	15	48%	9	43%	6	60%
Kidney-related	1	3%	0	0%	1	10%
Allergies	9	29%	6	29%	3	30%
Skin	8	26%	4	19%	4	40%
Teeth	12	38.71%	9	43%	3	30%
Other	9	29%	6	29%	3	30%
Developmental conditions	N = 31		N = 21		N = 10	
Developmental delay	30	97%	20	95%	10	100%
Intellectual disability	23	74%	17	81%	6	60%
Autism or autism spectrum disorder	9	29%	8	38%	1	10%
Language impairment	30	97%	20	95%	10	100%
Learning disability	21	68%	14	67%	7	70%
Fine motor delays	27	87%	19	90%	8	80%
Gross motor delays	25	81%	18	86%	7	70%
Cerebral Palsy	3	10%	3	14%	0	0%
Hearing impairment	4	13%	1	5%	3	30%
Visual impairment	14	45%	10	48%	4	40%
Other	7	23%	3	14%	4	40%
Type of developmental delay	N = 30		N = 20		N = 10	
Mild	6	20%	2	10%	4	40%
Moderate	9	30%	5	25%	4	40%
Severe*	15	50%	13	65%	2	20%
Borderline	0	0%	0	0%	0	0%
Type of intellectual disability	N = 23		N = 16		N = 7	
Mild**	6	26%	2	12%	4	57%
Moderate	8	35%	6	38%	2	29%
Severe	9	39%	8	50%	1	14%
Borderline	0	0%	0	0%	0	0%

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

	Total		Male		Female	
	Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage
Type of learning disability	N = 20		N = 13		N = 7	
Language	2	10%	1	8%	1	14%
Math	0	0%	0	0%	0	0%
Mixed	18	90%	12	92%	6	86%
Emotional behavioral conditions	N = 27		N = 18		N = 9	
Attention deficit hyperactivity disorder	15	56%	12	66%	3	33%
Oppositional defiant disorder	6	22%	4	22%	2	22%
Anxiety disorder	9	33%	5	27%	4	44%
Mood disorder or depression	8	30%	5	27%	3	33%
Obsessive compulsive disorder	3	11%	2	11%	1	11%
Schizophrenia	0	0%	0	0%	0	0%
Aggressive behavior	11	41%	6	33%	5	56%
Self-injurious behavior	8	30%	7	39%	1	11%
Severe tantrums	7	26%	3	17%	4	44%
Elopement	4	15%	3	17%	1	11%
Other	5	19%	2	11%	3	33%
Child treated with meds for emotional/psychiatric issues?	N = 30		N = 20		N = 10	
Yes	16	73%	12	60%	4	40%
No	14	27%	8	40%	6	60%
Receive early intervention?	N = 31		N = 21		N = 10	
Yes	29	94%	19	90%	10	100%
No	2	6%	2	10%	0	0%
Which EI services?	N = 30		N = 20		N = 10	
Speech therapy	28	93%	18	90%	10	100%
Occupational therapy	21	70%	13	65%	8	80%
Physical therapy	24	80%	17	85%	7	70%
Feeding therapy	6	20%	3	15%	3	30%
Special instruction	7	23%	5	25%	2	20%
Applied behavioral analysis	5	17%	5	25%	0	0%
Other	11	37%	8	40%	3	30%
Child currently receiving special education services?	N = 30		N = 20		N = 10	
Yes	26	87%	17	85%	9	90%
No	4	13%	3	15%	1	10%
Child have an IEP?	N = 29		N = 19		N = 10	
Yes	25	86%	18	95%	7	70%
No	4	14%	1	5%	3	30%
Type of class	N = 27		N = 18		N = 9	
Mainstream	6	22%	3	17%	3	33%
Integrated co-teaching	9	33%	5	28%	4	45%
Self-contained	12	45%	10	56%	2	22%
Services received in school	N = 26		N = 17		N = 9	
Does not receive services in school	0	0%	0	0%	0	0%
Speech therapy	24	92%	15	88%	9	100%
Occupational therapy	19	73%	15	88%	4	44%
Physical therapy	14	54%	11	65%	3	33%

**TABLE 1** (Continued)

	Total		Male		Female	
	Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage
Counseling	2	8%	2	12%	0	0%
SETSS/resource room	5	19%	3	18%	2	22%
504 accommodations	2	8%	1	6%	1	11%
1:1 paraprofessional	8	31%	8	47%	0	0%
Other	5	19%	3	18%	2	22%

Abbreviation: IEP, individualized education plan.