

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de White-Sutton

Argumentaire

**Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes
Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares
Centre de référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares
DéfiBourgogne, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions
Psychiatriques, Filière DéfiScience**

**Coordonateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Dr Julian DELANNE
Dr Clément SIMAO DE SOUZA**

Juin 2022

Cet argumentaire a servi de base à l'élaboration du PNDS syndrome de White-Sutton.
Le PNDS et la liste des actes et prestations associée sont téléchargeables sur le site de la Haute
Autorité de Santé www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations	3
Préambule	4
Méthode de travail	4
Rédaction du PNDS	4
Argumentaire	5
1 Recherche documentaire	5
1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	5
1.2 Autres sources	5
1.3 Stratégie de recherche	5
1.4 Critères de sélection des articles	5
2 Tableau des articles sélectionnés	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	16
Annexe 2. Liste des participants	17
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
ABA	Applied Behaviour Analysis
ACPA	Analyse Cytogénétique par Puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AnDDI-Rares	Filière de Santé pour les Anomalies du Développement et la Déficience Intellectuelle de causes rares
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DI	Déficience Intellectuelle
EEG	Electroencéphalogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NMD	Nonsense-mediated mRNA decay
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre crânien
PCH	Prestation de compensation du handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POGZ	POGo transposable element with ZNF domain
PPS	Plan Personnalisé de Scolarisation
SHD	Séquençage Haut Débit
SNC	Système nerveux central
TCC	Thérapie comportementale et cognitive
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité
TDA	Trouble Déficitaire de l'Attention
TND	Trouble du NeuroDéveloppement
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSA	Trouble du Spectre Autistique

Préambule

Le PNDS sur le syndrome de White-Sutton a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l'InterRégion Est et le centre de référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares ». Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS qui a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de relecture a été sollicité par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS. Des réunions physiques ont été organisées lorsque cela s'est avéré nécessaire.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'InterRégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques, Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- White-Sutton syndrome
- POGZ gene and intellectual disability
- POGZ gene and autism spectrum disorder

Il n'a pas été indiqué d'années limites, puisqu'il s'agit d'un syndrome de découverte récente, et non identifié avant l'identification du gène *POGZ*.

1.2 Autres sources

GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573972/>

White-Sutton syndrome foundation: <https://whitesutton.org/>

1.3 Stratégie de recherche

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
White-Sutton syndrome	15	15	15
POGZ gene and intellectual disability	14	14	14
POGZ gene and autism spectrum disorder	21	21	21

1.4 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas d'au moins 5 patients
- Cas unique ou série de moins de 5 patients apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas
- Articles en français ou en anglais

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas), mais tous les patients ont une confirmation moléculaire, puisque l'information moléculaire est indispensable pour porter le diagnostic. Compte tenu du faible nombre de publications (36), elles ont toutes été analysées et conservées dans la bibliographie.

2 Tableau des articles sélectionnés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Jazir et al. Genereviews 2021 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573972/ USA	Recommandations de bonnes pratiques dans le syndrome de White-Sutton	Non	Non mentionné	Non mentionné	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Conseil de bilan initial, surveillance, prise en charge et traitement dans le syndrome de White-Sutton

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ferretti et al. Am J Med Genet A. 2019;179:1631-1636 Italie	Description des manifestations épileptiques et IRM dans le WHSUS	Oui	Revue systématique	1 nouveau patient avec variation POGZ et revue des précédents cas rapportés avec une épilepsie	Etude clinique, EEG et IRM	L'épilepsie apparaît précocement dans la petite enfance (1-4 ans) chez les patients concernés, avec des crises focales et généralisées. Les anomalies épileptiques sont principalement localisées dans les régions frontales, et le contrôle des crises peut être atteint avec un ou plusieurs antiépileptiques. Les auteurs recommandent un dépistage précoce d'un phénotype épileptique pour une prise en charge précoce. Les principales anomalies à l'IRM cérébrale sont l'atrophie corticale et cérébelleuse, le retard de myélinisation et l'hypoplasie du tronc cérébral.
Murch et al. Eur J Hum Genet. 2021 Oct 14. UK	Description de 12 nouveaux cas et revue des 89 individus rapportées précédemment	Oui	Revue systématique	12 nouveaux cas de 10 familles différentes issues de la base de données DDD, et revue des 89	Etude clinique	Les résultats démontrent que le WHSUS est associé à un retard de développement variable ou à une déficience intellectuelle, à un risque accru d'obésité, de défauts visuels, de particularités cranio-faciales, de surdité neurosensorielle, de problèmes d'alimentation, de crises d'épilepsie et de malformations cérébrales. Cette nouvelle série avec la revue de la littérature suggèrent que la dystrophie des cônes-bâtonnets, les fentes labiales et

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				individus rapportées précédemment dans la littérature		palatines, la hernie diaphragmatique congénitale et la duplication du système urinaire pourraient être des complications rares du WHSUS.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fukai et al. J Hum Genet. 2015;60:277-9.	Décrire du 1 ^{er} patient avec TSA et variation faux sens POGZ	Faible	1 patient avec TSA	Séquençage de l'exome	Description clinique et analyse bioinformatique du variant	Avec ce patient, un total de sept mutations de novo de POGZ dans les TSA ont été rapportées. POGZ comprend cinq domaines fonctionnels, et il s'agit de la première variation faux-sens de novo dans le domaine de liaison à l'ADN de type protéine B du centromère.
White et al. Genome Med. 2016;8:3. USA	Identification de POGZ comme étant un nouveau gène impliqué dans un trouble du neurodéveloppement	Fort	5 patients avec variations tronquantes de novo dans le gène POGZ	Description clinique et moléculaire	Analyse clinique des patients et bioinformatique des variations	Le gène POGZ a été associée à des troubles du développement neurologique chez 6 patients issus de cohortes indépendantes. La description de 5 patients supplémentaires avec variations de novo de POGZ permettent de valider l'implication des variations perte de fonction de POGZ dans les troubles du neurodéveloppement. Les signes cliniques communs comprennent un retard de développement, une déficience intellectuelle, une hypotonie, des troubles du comportement et des caractéristiques faciales similaires. D'autres signes sont présents de manière inconstante : petite taille, microcéphalie, strabisme et déficit auditif.
Stessman et al. Am J Hum Genet.	Identification de la fréquence et du spectre clinique de patients porteurs de	Fort	5223 individus atteints de troubles du développement neurologique (DI	Séquençage de l'exome ou du génome et séquençage par	Identification de variations pathogènes ou probablement	25 individus présentant des variations pathogènes ou probablement pathogènes de POGZ ont été identifiés. Les caractéristiques phénotypiques communes comprennent des niveaux variables de retard de développement (DD) et un

2016;98:541-552. USA	variations pathogènes POGZ au sein de patients séquencés pour TND ; et recherche d'arguments pour évaluer la pathogénicité des variants chez la drosophile		principalement) ayant bénéficié d'un séquençage de l'exome ou du génome dans un contexte diagnostique ; et 12041 individus atteints de TSA et/ou DI ayant bénéficié d'un séquençage par panel de gènes	panel de gènes ; etude fonctionnelle chez la drosophile	pathogènes de POGZ	retard de langage, souvent plus sévères par rapport au retard moteur et de coordination. Il a également été identifié de façon non systématiques des problèmes de vision, une microcéphalie, une hyperactivité, une tendance au surpoids et des difficultés d'alimentation. Certaines signes cliniques peuvent s'expliquer par la forte expression de la POGZ, en particulier dans le cervelet et l'hypophyse, au début du développement cérébral fœtal. Il est suggéré que le gène POGZ soit un des gènes les plus fréquemment impliqués dans les TND. Des études parallèles chez la drosophile en induisant un knockdown conditionnel de POGZ, confirment que le dosage de POGZ, spécifiquement dans les neurones, est essentiel pour l'apprentissage
Tan et al. J Hum Genet. 2016;61:357-9 Chine	Identification d'une nouvelle variation tronquante de POGZ et études fonctionnelles	Faible	1 patient Chinois avec variation tronquante POGZ (c.1277_1278insC)	Western blot	Analyse fonctionnelle	L'analyse in silico et le western blot ont montré que cette variation génère une protéine tronquée dans les lymphocytes du sang périphérique, ce qui pourrait perturber plusieurs domaines importants du gène POGZ.
Wang et al. Nat Commun. 2016;7:13316. Chine	Identification de la fréquence des variations récurrentes de novo dans les TSA à partir d'une large cohorte chinoise, pour identifier si les résultats européens se confirment à partir d'une cohorte asiatique.	Modéré	1543 probands chinois atteints de TSA, dont 1045 provenant de trios	Séquençage de 189 gènes de prédisposition aux TSA	Analyse bioinformatique des variations et analyse statistique	Au total, ~4% des patients atteints de TSA sont porteurs d'une mutation de novo dans l'un des 29 gènes de risque de TSA, soit une augmentation de chances de 11 fois par rapport à la population générale. Le gène le plus fréquemment impliqué est SCN2A (1,1 % des patients), suivi de CHD8, DSCAM, MECP2, POGZ, WDFY3 et ASH1L. Le suivi phénotypique confirme les sous-types potentiels et met en évidence la façon dont les grandes cohortes mondiales peuvent être exploitées pour prouver l'importance pathogénique de mutations rares individuelles.
Loviglio et al. Genome Med. 2016;8:105.	Identification des bases moléculaires des syndromes de Smith Magenis (SMS) sans délétion ou variation ponctuelle RAI1 et analyse de réseaux de gènes	Faible	15 individus avec une suspicion clinique de SMS	Séquençage de l'exome et combinaison d'analyse de réseau, de transcriptomique et de capture de conformation de la chromatine	Analyse bioinformatique	Des variations probablement pathogènes ont été identifiées chez neuf patients, dans les gènes KMT2D, ZEB2, MAP2K2, GLDC, CASK, MECP2, KDM5C, JAKMIP1 et POGZ. Les analyses de co-expression suggèrent que ces pathologies et le SMS font partie du même réseau de maladies. Le profilage du transcriptome a permis d'étayer cette hypothèse en montrant que les niveaux d'expression de Zeb2 et de Map2k2 sont perturbés chez les souris Rai1 ^{-/-} . La capture de

				circularisée (4C-seq)		conformation de la chromatine a révélé des contacts chromatinien entre RAI1 et d'autres gènes.
Matsumura et al. J Mol Psychiatry. 2016;4:1. Japon	Analyse fonctionnelles de variations POGZ	Modéré	Etudes in vitro	Expériences de liaison à l'ADN in vitro POGZ mutée (Q1042R et R1008X)	Analyse fonctionnelle et statistique	Cette étude révèle que les mutations de novo associées aux TSA (Q1042R et R1008X) perturbent l'activité de liaison à l'ADN de POGZ.
Hashimoto et al. J Hum Genet. 2016;61:199-206.	Identification de gènes candidats associés aux TSA	Faible	30 cas sporadiques de TSA	Séquençage de l'exome en trio	Analyse bioinformatique des données d'exome	5 gènes (POGZ, PLEKHA4, PCNX, PRKD2 et HERC1) avaient été précédemment signalés comme gènes présentant des SNV de novo dans les TSA
Du et al. Front Genet. 2018;9:594. Chine	Identification des bases moléculaires des TSA	Modéré	80 patients avec TSA sans CNV	Séquençage de l'exome	Identification de variations pathogènes dans des gènes impliqués dans des TND	Les résultats ont montré un rendement diagnostique global de 8,8 %. En cas de retard de développement ou déficience intellectuelle (DD/DI) associés, le rendement diagnostique était de 13,3 % ; en cas d'épilepsie de 50 %, et en cas d'anomalies craniofaciales de 40 %. Tous les SNV et indels de novo identifiés chez les patients atteints de TSA étaient des variations de perte de fonction (LOF) et étaient légèrement plus fréquents chez les femmes (hommes vs femmes : 7,3 % vs 8,5 %). Au total, sept gènes ont été impliqués : CHD8, AFF2, ADNP, POGZ, SHANK3, IL1RAPL1 et PTEN. Le patient porteur de la mutation tronquante de novo de POGZ avait une petite taille et un TND.
Zhao et al. J Genet Genomics. 2019;46(5):247-257 Chine	Analyse du rôle de POGZ dans les TSA	Modéré	Large cohorte de patients chinois avec TSA	Analyse la charge de variants faux-sens rares de POGZ	Analyse bioinformatique et statistique	Les résultats montrent une charge significative de variants rares faux-sens chez les patients atteints de TSA par rapport à la population témoin ($p = 4,6 \times 10^{-5}$, OR = 3,96). En exploitant les données de séquençage à grande échelle publiées dans les troubles du neurodéveloppement (TND) et des cas sporadiques, les auteurs ont identifié 8 variants faux-sens de novo de POGZ chez les patients atteints de TND. L'analyse fonctionnelle a révélé que deux variants faux-sens hérités influençaient la localisation cellulaire de POGZ et ne parvenaient pas à corriger les défauts de développement des neurites et des épines dendritiques causés par la suppression de POGZ dans des cultures de neurones corticaux primaires de souris. Les auteurs ont également identifié des cibles potentielles en aval de POGZ, qui peuvent être importantes pour des études ultérieures sur les mécanismes moléculaires.
Zhao et al. Mol Genet Genomic	Identification d'un variant faux sens de	Faible	Description d'un patient présentant	Séquençage par panel de gène et	Etude fonctionnelle et revue	L'analyse par immunoblot a révélé une réduction spectaculaire de la protéine POGZ dans les lymphocytes du

Med. 2019;7:e900. Chine	novo de POGZ et démonstration fonctionnelle de sa causalité, avec analyse des autres variants faux sens de la littérature		une variation faux sens de POGZ avec analyses fonctionnelles	analyse par immunoblot pour étudier l'expression de POGZ dans les lymphocytes du patient		sang périphérique dérivés du patient, ce qui suggère un mécanisme de perte de fonction de ce variant faux de novo. Les auteurs ont également annoté huit autres variations de novo faux-sens de POGZ identifiés à partir de la littérature, et les résultats plaident pour élargir le spectre phénotypique des variations de POGZ, non limitées aux variations tronquantes.
Balakrishna et al. Schizophr Bull. 2020;46:328-335. UK	Rendement du séquençage de l'exome pour identifier des pathologies monogéniques à l'origine de schizophrénie	Forte	591 patients avec schizophrénie	Séquençage de l'exome en trio	Analyse des variants	Le rendement diagnostique du séquençage de l'exome dans la schizophrénie est faible. Un seul patient porteur d'une variation pathogène POGZ a été identifié au sein de cette cohorte
Batzir et al. Am J Med Genet A. 2020;182:38-52. USA	Meilleure description de l'histoire naturelle du WHSUS	Modéré	22 nouveaux patients avec WHSUS	Description clinique, moléculaire et épidémiologie	Phénotype clinique, spectre de variants et fréquence d'identification des variants au sein d'une population définie	Les auteurs rapportent un large spectre de déficience intellectuelle et/ou de retard de développement, avec ou sans autisme, et un retard de langage chez tous les individus. Les signes fréquents comprennent des anomalies oculaires, une perte d'audition et des troubles de l'équilibre. Un questionnaire validé sur les troubles du sommeil a permis d'identifier des symptômes d'apnée obstructive du sommeil chez 33% des individus. Une proportion élevée de patients présentait également des troubles gastro-intestinaux, tant fonctionnels qu'anatomiques, ainsi que des anomalies génito-urinaires. Les auteurs confirment une augmentation du z-score de l'indice de masse corporelle (IMC) par rapport à la population générale (p 0,0253). Les caractéristiques faciales communes comprenaient une microcéphalie, un front large, une hypoplasie du milieu du visage, une bouche triangulaire, une racine nasale large et une arête nasale plate. Cette étude élargit le spectre phénotypique de variants POGZ. L'analyse de la base de données des laboratoires cliniques de Baylor Genetics a révélé que les variations de POGZ étaient retrouvées dans 0,14% des patients qui ont bénéficié d'un séquençage de l'exome pour diagnostic de troubles neurocognitifs syndromiques ou non. Cette étude élargit également le spectre de variants POGZ.

Matsumura et al. Nat Commun. 2020;11:859 Japon	Description du premier modèle murin de mutation POGZ pour avancer dans la physiopathologie et le traitement de la maladie	Forte	Modèle murin et lignée d'un patient atteint	Developpement du premier modèle de souris hétérozygote pour une mutation de novo de POGZ identifiée chez un patient atteint de TSA	Phenotype neurocomportemental de la souris, et évaluation d'un traitement chez la souris	Les auteurs montrent que POGZ régule le développement neuronal et que les mutations de novo liées aux TSA nuisent au développement neuronal dans le cerveau de souris en développement et dans des lignées de cellules pluripotentes induites provenant d'un patient atteint de TSA. Les auteurs retrouvent des anomalies de type TSA chez ces souris. Les déficits sociaux peuvent être traités par une inhibition compensatoire de l'excitabilité cellulaire élevée chez les souris, par la prise de Perampanel.
Pascolini et al. Am J Med Genet A. 2020;182:1791-1795. Italie	Description d'un patient avec une variation POGZ au sein du domaine protéique à activité transposase (DDE), moins fréquemment impliqué par des événements mutationnels, et étude faciale assistée par ordinateur	Faible	Un patient WHSUS avec des éléments cliniques chevauchants avec le syndrome de Smith Magenis	Description clinique et logiciel DeepGestalt	Evaluation clinique et analyse de données	Description d'un patient présentant des signes chevauchants avec le syndrome de Smith-Magenis, en particulier les anomalies du cycle veille-sommeil et des troubles du comportement. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de deux chromatinopathies. De plus, en utilisant la technologie DeepGestalt, les auteurs distinguent les patients WHSUS présentant des variations dans le domaine DDE (groupe 1) des individus présentant des variations dans d'autres domaines/régions protéiques (groupe 2). Cet article fournit la première étude faciale assistée par ordinateur des patients WHSUS.
Suliman et al. Nat Commun. 2020;11:5836 Israel	Génération d'un modèle de souris knockout conditionnel spécifique du cerveau, déficient pour Pogz	Modéré	Modèle de souris knockout conditionnel spécifique du cerveau, déficient pour Pogz	Description clinique, moléculaire et fonctionnelle	Analyses cliniques et fonctionnelles	Les souris déficientes pour Pogz présentent une microcéphalie, des troubles de la croissance, une sociabilité accrue, des déficits d'apprentissage et de motricité, recapitulant plusieurs symptômes humains. Le test du rapporteur luciférase indique que POGZ est un régulateur négatif de la transcription. Les souris déficientes présentent une importante régulation à la hausse de l'expression des gènes, plus particulièrement dans le cervelet. L'analyse d'enrichissement des gènes a révélé que les changements transcriptionnels englobent des gènes et des voies perturbés dans les TSA, y compris la neurogenèse et les processus synaptiques, qui sous-tendent le phénotype comportemental observé chez les souris. Les résultats soutiennent un mécanisme reliant la dysrégulation de l'hétérochromatine au dysfonctionnement du circuit cérébelleux et aux anomalies comportementales dans les TSA.

Cunniff et al. Elife. 2020;9:e54835.	Analyse des changements à long terme dans les circuits neuronaux résultant de variations POGZ à partir d'un modèle murin	Modéré	Modèle souris hétérozygotes pour Pogz	Analyse de comportement (tel que l'évitement lié à l'anxiété dans le labyrinthe en croix élevé)	Comparaison entre souris Pogz+/- et souris témoin	Ces résultats illustrent la façon dont POGZ peut altérer la communication à longue distance en provoquant un dysfonctionnement des circuits inhibiteurs dans les voies importantes pour des comportements spécifiques.
Donnarumma et al. Ital J Pediatr. 2021;47:148. Italie	Description clinique, psychométrique et comportemental d'un nouveau patient atteint du WHSUS avec phénotype épileptique particulier	Faible	Un patient WHSUS avec phénotype épileptique particulier	Description clinique	Evaluation clinique et paraclinique	Il s'agit du premier cas de WHSUS décrit avec une coexistence d'événements paroxystiques non épileptiques et d'un EEG anormal sans crises. Avec les données disponibles dans la littérature, les événements paroxystiques non épileptiques pourraient être plus fréquents que prévu et pourrait appartenir au spectre phénotypique du WHSUS. L'étude suggère également qu'une attention particulière doit être accordée aux symptômes tels que les stéréotypies, le retrait social et l'hyperactivité qui, lorsqu'ils sont présents, doivent être considérés comme des signes possibles de symptômes autistiques. La dissection du phénotype neurologique et comportemental est cruciale pour les thérapies individualisées adaptées aux besoins des patients.
Trimachi et al. Genes (Basel). 2021;12:950. Italie	Elargir les connaissances sur le spectre clinique du WHSUS, avec description des signes cliniques moins fréquents	Faible	Un patient WHSUS avec phénotype neurologique particulier	Description clinique	Evaluation clinique et paraclinique	Les auteurs rapportent une fille présentant, en plus des signes classiques, une polyneuropathie périphérique et un pouce en adduction, avec une variation de novo de POGZ impactant l'épissage, non rapportée auparavant.
Liu et al. Psychiatr Genet. 2021;31:135-139. China	Description d'une observation familiale	Faible	Une famille avec WHSUS	Description clinique	Evaluation clinique et paraclinique	Description d'une rare forme familiale de WHSUS
Turay et al. Acta Neurol Belg. 2021;121:749-755. Turquie	Description d'une observation familiale avec double diagnostic	Faible	Un patient avec WHSUS et variation SHOX et phénotype épileptique particulier	Description clinique	Evaluation clinique et paraclinique	Description d'une famille où cosegrège un variant pathogène POGZ chez un proband, associé à un variant pathogène SHOX issu de sa branche maternelle. Le proband présente une épilepsie déclenchée par l'exposition à l'eau chaude et les auteurs suggère que cela puisse être en lien avec le variant POGZ, bien que cette présentation clinique particulière n'ait pas encore été rapportée.

Dal et al. Am J Med Genet A. 2021;185:1006-1007. Australie	Description d'un patient avec WHSUS et syndrome de Kartagener	Faible	Un patient avec WHSUS et une dyskinesie ciliaire avec dextrocardie	Description clinique	Evaluation clinique, paraclinique et moléculaire	Description d'un patient avec manifestations classiques d'un WHSUS associées à des complications d'une obésité, et un syndrome de Kartagener. En l'absence de mutation dans les gènes responsables de dyskinesie ciliaire, les auteurs suggèrent que cela puisse être en lien avec le variant POGZ, bien que cette présentation clinique particulière n'ait pas encore été rapportée.
Garde et al. Clin Genet. 2021;99:407-417. France	Description du phénotype neurocognitif d'une cohorte nationale non biaisée de patients avec des variants pathogènes POGZ	Modéré	19 patients de 18 familles avec des variants pathogènes de POGZ, issus d'une collaboration française à travers le réseau AnDDI-Rares	Bilan neuropsychologiques	Analyse des bilans cliniques et neuropsychologiques	Parmi les 19 patients, 14 présentaient une DI (6 légère, 5 modérée et 3 sévère). Les cinq autres patients présentaient des difficultés d'apprentissage et partageaient un profil neurocognitif similaire, notamment des difficultés de langage, un syndrome dysexécutif, des troubles de l'attention, une lenteur et des difficultés sociales. Un patient présente un trouble du spectre autistique modéré. Cette étude révèle que le phénotype cognitif des patients présentant des variants pathogènes de POGZ peut aller des difficultés d'apprentissage à une DI sévère. Elle souligne que les enfants présentant des troubles de l'apprentissage pourraient bénéficier des techniques de séquençage de nouvelle génération.
Mahjani et al. Mol Autism. 2021;12:65. USA	Identification des gènes récurrents impliqués dans les troubles du spectre autistique (TSA)	Fort	808 patients avec TSA	Analyse d'exome et ACPA	Analyse des SNV et CNV	Afin d'identifier des gènes récurrents, trois individus ou plus présentaient un SNV dans les gènes GRIN2B, POGZ, SATB1, DYNC1H1, SCN8A ou CREBBP. En particulier, 5 patients présentent une variation pathogène de POGZ, en faveur de l'hypothèse selon laquelle le gène POGZ serait un gène majeur dans les TSA.
Dyment et al. Am J Med Genet A. 2021;185:119-133. Canada	Identification des bases moléculaires des syndromes de Dubowitz-like	Faible	31 patients présentant un syndrome de Dubowitz-like	Analyse de l'exome ou du génome	Identification des variants classés pathogènes ou probablement pathogènes	Un des patients présente un variant pathogène POGZ. Le WHSUS peut être considéré comme un diagnostic différentiel du syndrome de Dubowitz.
Kitagawa et al. Mol Brain. 2021;14:56. Japon	Analyse de l'impact de l'Ocytocine chez des souris porteuses d'une variation faux sens de POGZ responsable de TSA chez l'homme	Modéré	Souris porteuses de la variation Q1038R	Administration d'Ocytocine intranasale	Analyse du comportement social chez les souris traitées et non traitées	Les analyses ont montré que le niveau d'expression du gène du récepteur de l'ocytocine (OXTR) était faible chez les souris POGZWT/Q1038R. Les auteurs n'ont pas détecté de changements significatifs dans le nombre de neurones exprimant OXT entre le noyau paraventriculaire des souris POGZWT/Q1038R et celui des souris WT. Un test d'immunoprécipitation de la chromatine a révélé que POGZ se lie à la région promotrice d'OXTR et qu'elle est impliquée dans la régulation transcriptionnelle d'OXTR. Les auteurs

						concluent que la variation pathogène de POGZ altère le système de l'ocytocine et le comportement social chez les souris, ce qui donne un aperçu du développement de thérapies basées sur l'ocytocine pour les TSA.
Nagy et al. Genes (Basel). 2022;13:154. Autriche	Analyse de corrélation phénotype-génotype	Fort	117 patients avec variations POGZ, issus de la littérature plus 12 nouveaux patients	Corrélation entre le type et la localisation des variations et les symptômes cliniques	Score de sévérité	Les variaations faux-sens étaient plus souvent associés à des phénotypes légers ($p = 0,0421$) alors que les variations tronquantes prédites pour échapper au NMD présentaient des phénotypes plus sévères ($p < 0,0001$). Au sein de ce groupe, les variations dans la région riche en proline de la protéine POGZ étaient associés aux phénotypes les plus graves ($p = 0,0004$).

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PubMed
Période de recherche	Non limitée
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	POGZ gene, White-Sutton syndrome
Nombre d'études recensées	37
Nombre d'études retenues dans la bibliographie finale	37

Critères de sélection des articles

Voir 1.4

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence « Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs » de l'Inter région Est et Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques, Filière DéfiScience, le Dr Julian Delanne et le Dr Simao De Souza, Centre de référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares » du CHU de Dijon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr. Laurence Olivier-Faivre, généticienne, Dijon
- Dr. Julian Delanne, généticien, Dijon
- Dr. Clément Simao De Souza, pédopsychiatre, Dijon
- Dr. Christel Thauvin, généticienne, Dijon
- Dr. Aurore Garde, généticienne, Dijon
- Dr. Clémence Fatus-Fauconnier, neuropédiatre, Dijon
- Jenny Cornaton, neuropsychologue, Dijon
- Noémie Relin, orthophoniste, Dijon

Groupe de relecture multidisciplinaire

- Dr. Laurence Perrin, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Annick Toutain, Génétique médicale, CHU Tours
- Dr. Estelle Colin, Génétique médicale, CHU Angers
- Dr. Elise Schaefer, Génétique médicale, CHRU Strasbourg
- Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux
- Pr. David Geneviève, Génétique médicale, CHU Montpellier
- Dr. Roseline Caumes, Neuropédiatre, CHU Lille
- Pr. Caroline Demily, Psychiatre, Hôpital Le Vinatier, Lyon
- Dr. Juliette Martin, Psychiatre, Centre Hospitalier La Chartreuse, Dijon
- Dr. Quentin Thomas, Neurologue, CHU Dijon
- Pr. Laurent Guibaud, Neuroradiologue, HCL, Lyon
- Dr. Raphaëlle Maudinas, Gastropédiatre, CHU Dijon
- Dr. Pierre-Henry Gabrielle, Ophtalmologue, CHU Dijon
- Dr. Sophie Bernard, ORL pédiatre, CHU Dijon
- Pr. Agnès Bloch-Zupan, Chirurgien Dentiste, CRM O-Rares, CHRU Strasbourg
- Dr. Marie Bournez, Pédiatre endocrinologue, CHU Dijon
- Dr. Maxime Luu, Pharmacologue, CHU Dijon
- Mme Lou Augustyniak, ergothérapeute, CHU Dijon
- Mme Hélène Sfeir, Psychologue, CHU Dijon
- Mme Marie-Myriam Arnoult-Rolle, Assistante sociale, CHU Dijon
- Mme Léa Gaudillat, Conseillère en génétique, CHU Dijon
- Dr. Pierre-Henri Roux-Levy, médecin généraliste, Dijon
- Mme Karine Jobard-Garou, Association White-Sutton France, Dijon

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de White-Sutton ont rempli une déclaration d'intérêt transmise à la HAS.

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, Centre de Compétence Maladies Rares à Expressions Psychiatriques, Filière DéfiScience

/ Juin 2022

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions du groupe de rédaction les 4/09/2020, 7/12/2020, 15/03/2021, 17/05/2021, 23/09/2021, 01/12/2021, 25/03/2022.

Envoi de la première version par mail au groupe de relecture le 18/12/2021, envoi de la deuxième version par mail au groupe de relecture le 29/03/2022.

Validation de la dernière version par les coordonnateurs le 17/05/2022.

Finalisation du document pour envoi à la HAS le 9/06/2022.

Références bibliographiques

1. Assia Batzir N, Posey JE, Song X, Akdemir ZC, Rosenfeld JA, Brown CW, Chen E, Holtrop SG, Mizerik E, Nieto Moreno M, Payne K, Raas-Rothschild A, Scott R, Vernon HJ, Zadeh N; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, Lupski JR, Sutton VR. Phenotypic expansion of POGZ-related intellectual disability syndrome (White-Sutton syndrome). *Am J Med Genet A*. 2020;182:38-52.
2. Balakrishna T, Curtis D. Assessment of Potential Clinical Role for Exome Sequencing in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46:328-335.
3. Batzir NA, White J, Sutton VR. Genereviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573972/>
4. Cunniff MM, Markenscoff-Papadimitriou E, Ostrowski J, Rubenstein JL, Sohal VS. Altered hippocampal-prefrontal communication during anxiety-related avoidance in mice deficient for the autism-associated gene *Pogz*. *Elife*. 2020;9:e54835.
5. Dal S, Hopper B, du Chattel MVR, Goel H. A case of White-Sutton syndrome with previously described loss-of-function variant in DDE domain of POGZ (p.Arg1211*) and Kartagener syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185:1006-1007.
6. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*. 2015;519:223-8.
7. Dentici ML, Niceta M, Pantaleoni F, Barresi S, Bencivenga P, Dallapiccola B, Digilio MC, Tartaglia M. Expanding the phenotypic spectrum of truncating POGZ mutations: Association with CNS malformations, skeletal abnormalities, and distinctive facial dysmorphism. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1965-1969.12.
8. Donnarumma B, Riccio MP, Terrone G, Palma M, Strisciuglio P, Scala I. Expanding the neurological and behavioral phenotype of White-Sutton syndrome: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47:148.
9. Du X, Gao X, Liu X, Shen L, Wang K, Fan Y, Sun Y, Luo X, Liu H, Wang L, Wang Y, Gong Z, Wang J, Yu Y, Li F. Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder. *Front Genet*. 2018;9:594.*
10. Dyment DA, O'Donnell-Luria A, Agrawal PB, Coban Akdemir Z, Aleck KA, Antaki D, Al Sharhan H, Au PB, Aydin H, Beggs AH, Bilguvar K, Boerwinkle E, Brand H, Brownstein CA, Buyske S, Chodirker B, Choi J, Chudley AE, Clericuzio CL, Cox GF, Curry C, de Boer E, de Vries BBA, Dunn K, Dutmer CM, England EM, Fahrner JA, Geckinli BB, Genetti CA, Gezdirici A, Gibson WT, Gleeson JG, Greenberg CR, Hall A, Hamosh A, Hartley T, Jhangiani SN, Karaca E, Kernohan K, Lauzon JL, Lewis MES, Lowry RB, López-Giráldez F, Matise TC, McEvoy-Venneri J, McInnes B, Mhanni A, Garcia Minaur S, Moilanen J, Nguyen A, Nowaczyk MJM, Posey JE, Ōunap K, Pehlivan D, Pajusalu S, Penney LS, Poterba T, Prontera P, Doriqui MJR, Sawyer SL, Sobreira N, Stanley V, Torun D, Wargowski D, Witmer PD, Wong I, Xing J, Zaki MS, Zhang Y; Care4Rare Consortium; Centers for Mendelian Genomics, Boycott KM, Bamshad MJ, Nickerson DA, Blue EE, Innes AM. Alternative genomic diagnoses for individuals with a clinical diagnosis of Dubowitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185:119-133.
11. Ferretti A, Barresi S, Trivisano M, Ciolfi A, Dentici ML, Radio FC, Vigeveno F, Tartaglia M, Specchio N. POGZ-related epilepsy: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2019;179:1631-1636.
12. Fukai R, Hiraki Y, Yofune H, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. A case of autism spectrum disorder arising from a de novo missense mutation in POGZ. *J Hum Genet* 2015;60:277
13. Garde A, Cornaton J, Sorlin A, Moutton S, Nicolas C, Juif C, Geneviève D, Perrin L, Khau-Van-Kien P, Smol T, Vincent-Delorme C, Isidor B, Cogné B, Afenjar A, Keren B, Coubes C, Prieur F, Toutain A, Trouselet Y, Bourgouin S, Gonin-Olympiade C, Giraudat K, Piton A, Gérard B, Odent S, Tessier F, Lemasson L, Heide S, Gelineau AC, Sarret C, Miret A, Schaefer E, Piard J, Mathevet R, Boucon M, Bruel AL, Mau-Them FT, Chevarin M, Vitobello A, Philippe C, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Neuropsychological study in 19 French patients with White-Sutton syndrome and POGZ mutations. *Clin Genet*. 2021;99:407-417.

14. Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Van Reyk O, Coleman M, Braden RO, Turner S, Rigbye KA, Boys A, Barton S, Webster R, Fahey M, Saunders K, Parry-Fielder B, Paxton G, Hayman M, Coman D, Goel H, Baxter A, Ma A, Davis N, Reilly S, Delatycki M, Liégeois FJ, Connelly A, Gecz J, Fisher SE, Amor DJ, Scheffer IE, Bahlo M, Morgan AT. Severe childhood speech disorder: Gene discovery highlights transcriptional dysregulation. *Neurology*. 2020;94:e2148-e2167.
15. Ibaraki K, Hamada N, Iwamoto I, Ito H, Kawamura N, Morishita R, Tabata H, Nagata KI. Expression Analyses of POGZ, A Responsible Gene for Neurodevelopmental Disorders, during Mouse Brain Development. *Dev Neurosci*. 2019;41:139-148.
16. Karlsson IK, Ericsson M, Wang Y, Jylhävä J, Hägg S, Dahl Aslan AK, Reynolds CA, Pedersen NL. Epigenome-wide association study of level and change in cognitive abilities from midlife through late life. *Clin Epigenetics*. 2021;13:85
17. Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, Kondo M, Takemoto T, Nagayasu K, Ago Y, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZ(WT/Q1038R) mouse model of autism spectrum disorder. *Mol Brain*. 2021;14:56
18. Liu S, Yan Z, Huang Y, Zheng W, Deng Y, Zou Y, Xie H. A case of White-Sutton syndrome arising from a maternally-inherited mutation in POGZ. *Psychiatr Genet*. 2021;31:135-139.
19. Loviglio MN, Beck CR, White JJ, Leleu M, Harel T, Guex N, Niknejad A, Bi W, Chen ES, Crespo I, Yan J, Charng WL, Gu S, Fang P, Coban-Akdemir Z, Shaw CA, Jhangiani SN, Muzny DM, Gibbs RA, Rougemont J, Xenarios I, Lupski JR, Raymond A. Identification of a RAI1-associated disease network through integration of exome sequencing, transcriptomics, and 3D genomics. *Genome Med*. 2016;8:105.
20. Mahjani B, De Rubeis S, Gustavsson Mahjani C, Mulhern M, Xu X, Klei L, Satterstrom FK, Fu J, Talkowski ME, Reichenberg A, Sandin S, Hultman CM, Grice DE, Roeder K, Devlin B, Buxbaum JD. Prevalence and phenotypic impact of rare potentially damaging variants in autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2021;12:65.
21. Matsumura K, Seiriki K, Okada S, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana S, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nat Commun*. 2020;11:859.
22. Matsumura K, Nakazawa T, Nagayasu K, Gotoda-Nishimura N, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H. De novo POGZ mutations in sporadic autism disrupt the DNA-binding activity of POGZ. *J Mol Psychiatry*. 2016;4:1.
23. Murch O, Jain V, Benneche A, Metcalfe K, Hobson E, Prescott K, Chandler K, Ghali N, Carmichael J, Foulds NC, Paulsen J, Smeland MF, Berland S, Fry AE. Further delineation of the clinical spectrum of White-Sutton syndrome: 12 new individuals and a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2022;30:95-100.
24. Nagy D, Verheyen S, Wigby KM, Borovikov A, Sharkov A, Slegesky V, Larson A, Fagerberg C, Brasch-Andersen C, Kibæk M, Bader I, Hernan R, High FA, Chung WK, Schieving JH, Behunova J, Smogavec M, Laccone F, Witsch-Baumgartner M, Zobel J, Duba HC, Weis D. Genotype-Phenotype Comparison in POGZ-Related Neurodevelopmental Disorders by Using Clinical Scoring. *Genes (Basel)*. 2022;13:154.
25. Pascolini G, Agolini E, Fleischer N, Gulotta E, Cesario C, D'Elia G, Novelli A, Majore S, Grammatico P. A novel patient with White-Sutton syndrome refines the mutational and clinical repertoire of the POGZ-related phenotype and suggests further observations. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1791-1795.
26. Stessman HAF, Willemsen MH, Fencikova M, Penn O, Hoischen A, Xiong B, Wang T, Hoekzema K, Vives L, Vogel I, Brunner HG, van der Burgt I, Ockeloen CW, Schuurs-Hoeijmakers JH, Klein Wassink-Ruiter JS, Stumpel C, Stevens SJC, Vles HS, Marcelis CM, van Bokhoven H, Cantagrel V, Colleaux L, Nicoulet M, Lyonnet S, Bernier RA, Gerds J, Coe BP, Romano C, Alberti A, Grillo L, Scuderi C, Nordenskjöld M, Kvarnung M, Guo H, Xia K, Piton A, Gerard B, Genevieve D, Delobel B,

- Lehalle D, Perrin L, Prieur F, Thevenon J, Gecz J, Shaw M, Pfundt R, Keren B, Jacqueline A, Schenck A, Eichler EE, Kleefstra T. Disruption of POGZ Is Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *Am J Hum Genet.* 2016;98:541-552.
27. Samanta D, Ramakrishnaiah R, Schaefer B. The neurological aspects related to POGZ mutation: case report and review of CNS malformations and epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:447-450.
28. Suliman-Lavie R, Title B, Cohen Y, Hamada N, Tal M, Tal N, Monderer-Rothkoff G, Gudmundsdottir B, Gudmundsson KO, Keller JR, Huang GJ, Nagata KI, Yarom Y, Shifman S. Pogz deficiency leads to transcription dysregulation and impaired cerebellar activity underlying autism-like behavior in mice. *Nat Commun.* 2020;11:5836.
29. Tan B, Zou Y, Zhang Y, Zhang R, Ou J, Shen Y, Zhao J, Luo X, Guo J, Zeng L, Hu Y, Zheng Y, Pan Q, Liang D, Wu L. A novel de novo POGZ mutation in a patient with intellectual disability. *J Hum Genet.* 2016;61:357-9.
30. Trimarchi G, Caraffi SG, Radio FC, Barresi S, Contrò G, Pizzi S, Maini I, Pollazzon M, Fusco C, Sassi S, Nicoli D, Napoli M, Pascarella R, Gargano G, Zuffardi O, Tartaglia M, Garavelli L. Adducted Thumb and Peripheral Polyneuropathy: Diagnostic Supports in Suspecting White-Sutton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Genes (Basel).* 2021;12:950.
31. Türay S, Eröz R. White-Sutton syndrome with hot water epilepsy and coexistence of SHOX gene variations. *Acta Neurol Belg.* 2021;121:749-755.
32. Wang T, Guo H, Xiong B, Stessman HA, Wu H, Coe BP, Turner TN, Liu Y, Zhao W, Hoekzema K, Vives L, Xia L, Tang M, Ou J, Chen B, Shen Y, Xun G, Long M, Lin J, Kronenberg ZN, Peng Y, Bai T, Li H, Ke X, Hu Z, Zhao J, Zou X, Xia K, Eichler EE. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun.* 2016;7:13316.
33. White J, Beck CR, Harel T, Posey JE, Jhangiani SN, Tang S, Farwell KD, Powis Z, Mendelsohn NJ, Baker JA, Pollack L, Mason KJ, Wierenga KJ, Arrington DK, Hall M, Psychogios A, Fairbrother L, Walkiewicz M, Person RE, Niu Z, Zhang J, Rosenfeld JA, Muzny DM, Eng C, Beaudet AL, Lupski JR, Boerwinkle E, Gibbs RA, Yang Y, Xia F, Sutton VR. POGZ truncating alleles cause syndromic intellectual disability. *Genome Med.* 2016;8:3.4.
34. Wright CM, Guter SJ, Cook EH. Case Report: Association of Comorbid Psychiatric Disorders and Sigmoid Prolapse with de novo POGZ Mutation. *J Autism Dev Disord.* 2021 Apr 28.
35. Ye Y, Cho MT, Retterer K, Alexander N, Ben-Omran T, Al-Mureikhi M, Cristian I, Wheeler PG, Crain C, Zand D, Weinstein V, Vernon HJ, McClellan R, Krishnamurthy V, Vitazka P, Millan F, Chung WK. De novo POGZ mutations are associated with neurodevelopmental disorders and microcephaly. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2015;1:a000455.7.
36. Zhao W, Quan Y, Wu H, Han L, Bai T, Ma L, Li B, Xun G, Ou J, Zhao J, Hu Z, Guo H, Xia K. POGZ de novo missense variants in neuropsychiatric disorders. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e900.
37. Zhao W, Tan J, Zhu T, Ou J, Li Y, Shen L, Wu H, Han L, Liu Y, Jia X, Bai T, Li H, Ke X, Zhao J, Zou X, Hu Z, Guo H, Xia K. Rare inherited missense variants of POGZ associate with autism risk and disrupt neuronal development. *J Genet Genomics.* 2019;46:247-257.