



DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à :



A ALLAH le tout puissant, le Clément, le très Miséricordieux qui a guidé mes pas depuis l'aube de ma vie, Loué soit ALLAH.



A mes parents, la raison de mon existence, pour vos sacrifices, votre soutien, votre générosité et votre tendresse. Vous étiez toujours là pour me guider par vos conseils et me combler par votre grand amour. Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, ma reconnaissance et mon profond amour. Que dieu vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.



A mon très cher mari, Omar, pour ta présence, ta compréhension, tes encouragements, ton soutien et ton Grand amour. Que dieu nous garde heureux et unis pour toujours.



A mon bout de cœur, mon bout de chaire, je te dédie ce mémoire en excuse de mon absence et d'avoir pris de ton temps pour mon travail et mes formations. Je prie dieu de te protéger et je jure de te faire récupérer tous les moments passés loin de toi. Je t'aime Moulay Ahmed Reda.



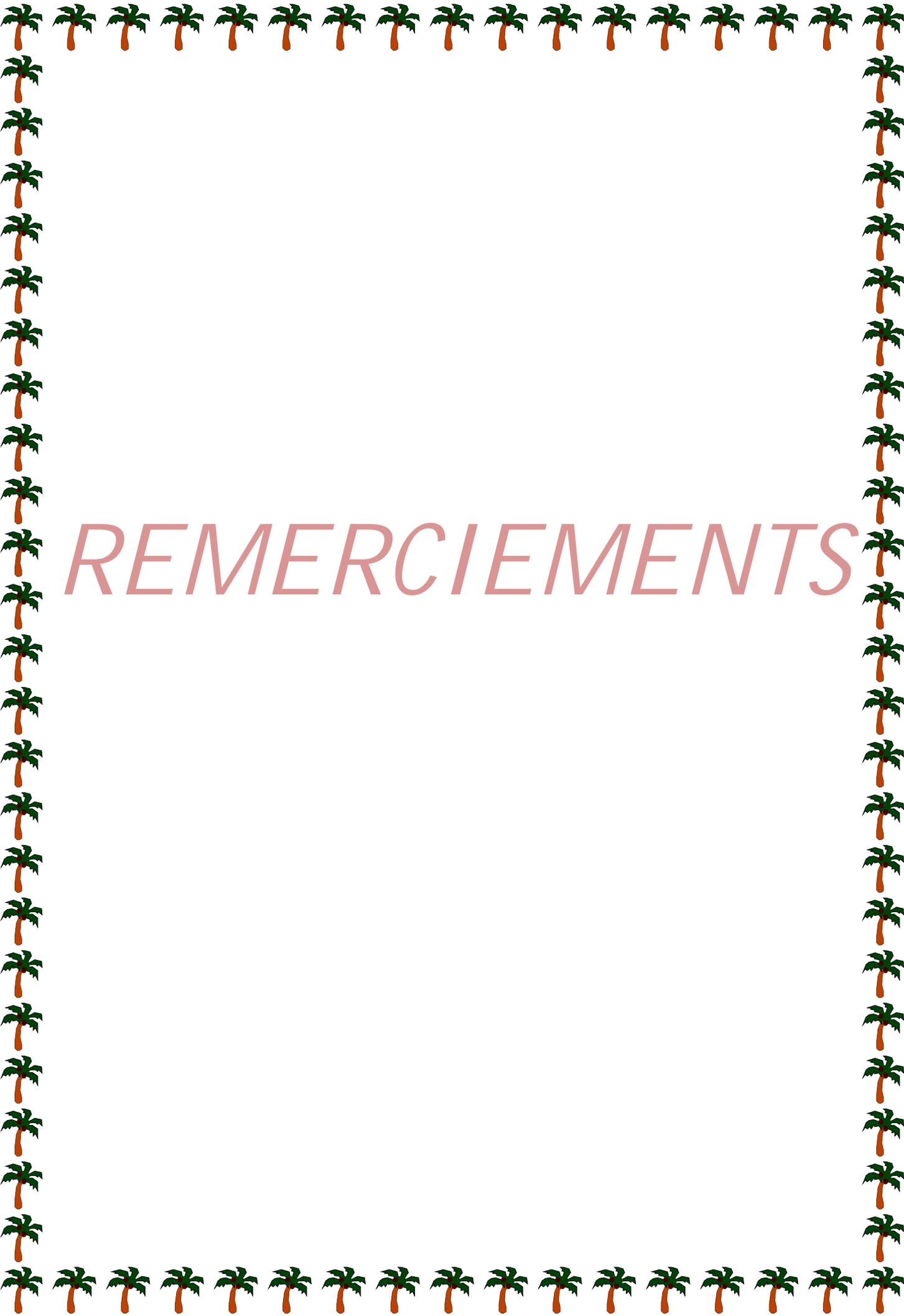
A l'âme de ma chère sœur, tu as tôt quitté ce monde avant de me voir arriver au but, que dieu t'éclaire ton chemin vers le paradis et puisse guérir notre profonde blessure suite à ta perte.



A ma sœur Zineb et mes frères Chaouki, Amine, Youssef et mes neveux Hiba et Ali, Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection et mon amour, que dieu vous protège et nous garde unis à jamais.

Merci

A tous mes amis (es) et collègues, pour toute l'équipe de Génétique Médicale, pour votre soutien et votre écoute et pour toute personne ayant participé de loin ou de près pour la réalisation de ce travail.



REMERCIEMENTS



A dieu

Je remercie le bon dieu tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'achever ce travail et je lui rends grâce, et au terme de ce dernier, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma reconnaissance et mes vifs remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation.

Principalement :

Pr HIDA Mustapha d'avoir bien voulu présider le Jury de cet examen ainsi que pour ses qualités humaines et professionnelles

Pr OULDIM Karim pour la formation que j'ai eu l'honneur de suivre sous sa responsabilité durant ces quatre années de résidanat, pour son accueil et écoute à tout moment, pour sa gentillesse son aimabilité, et ses qualités humaines que j'ai eu la chance de les ressentir à plusieurs situations.

Pr BENNIS Sanae, je la remercie de m'avoir encouragé et m'avoir accordé toute sa confiance, sa disponibilité, son aide et ses conseils tout au long de ma formation.

Pr ABOURRAZAK Sanae d'avoir bien accepté de faire partie de ce Jury et aussi pour son aimabilité et qualités humaines et professionnelles

Je remercie toute l'équipe de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique pour leur gentillesse, collaboration, dynamisme, simplicité et bonne humeur qui m'ont beaucoup aidé à surmonter les difficultés

PLAN

Introduction	6
Matériels et méthodes.....	8
- Patients et données cliniques	9
- Préparations des échantillons.....	9
- Analyses réalisées.....	9
Résultats et analyses.....	
Résultats	11
o Patient 1 : A.W.....	12
o Patient 2 : A.I.A	15
o Patient 3 : N.Y	18
o Patient 4 : M.A.....	21
o Patient 5 : E.B.Y	24
o Patient 6 : N.B.....	27
o Patient 7 : D.Y	30
o Patient 8 : E.H.A.....	33
o Patient 9 : E.H.S.....	36
o Patient 10 : E.S	39
Analyses	42
Discussion	52
1- Introduction	53
2- Caractéristiques cliniques.....	55
A- Variations morphologiques craniofaciales.....	55
B- Déficience intellectuelle et développement	57
C- Signes neurologique	58
D- Croissance	58
E- Anomalies neurosensorielles.....	59
F- Anomalies musculo-squelettiques	59
G- Anomalies des dermatoglyphes et des phanères.....	61
H- Malformations cardiaques	61
I- Anomalies urogénitales.....	62
J- Anomalies endocriniennes	62
K- Anomalies gastro-intestinales et hépatiques	62
L- Déficit immunitaire et maladies auto-immunes	63
M- Cancer	63

3- Aspects génétiques	63
1. Principal gène en cause : le gène KMT2D	64
1. Rôles de la protéine KMT2D	65
2. Mutations ponctuelles	66
3. Mutations en mosaïque	67
4. Grands réarrangements	68
5. Corrélation génotype-phénotype	68
2. Hétérogénéité génétique : le gène KDM6A	70
1. Remaniements géniques.....	70
2. Mutations ponctuelles	71
3. Perspectives	72
4- Diagnostics différentiels	72
5- Prise en charge des patients	77
Ø Bilan des malformations congénitales.....	78
Ø Bilan des anomalies biologiques.....	78
Ø Surveillance	79
Ø Prise en charge paramédicale d'un patient ayant un syndrome Kabuki	79
 Conseil génétique.....	 85
1. Mode de transmission	86
2. Risque chez les membres de la famille	86
3. Implications du conseil génétique	89
Conclusion	91
Annexes	95
Références	103

Listes des figures et tableaux

Figure 1 : traits caractéristiques du visage dans le syndrome de Kabuki

Figure 2 : aspect particulier des sourcils et de la bouche dans le syndrome de Kabuki

Figure 3 : absence des plis interphalangiens distaux du 3^{ème} et 4^{ème} doigt

Figure 4 : coussinets pulpaire (fetal pads)

Figure 5 : Représentation schématique du gène et de la protéine KMT2D.

Figure 6 : profil de l'ensemble des mutations KDM6A dans le SK connues à l'heure actuelle

Figure 7 : syndrome de CHARGE

Figure 8 : Syndrome délétion 22q11

Figure 9 : fente labiopalatine dans le syndrome Van der Woode

Figure 10 : aspect du visage et « ear pits » dans le syndrome BOR

Figure 11 : hyperlaxité dans le cadre de syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile

Figure 12 : patiente avec syndrome de Turner présentant un faciès Kabuki-Like

Figure 13 : fente labiale dans le syndrome d'HARDIKAR

Tableau 1 : revue de l'ensemble des études du gène KMT2D dans la littérature du syndrome de Kabuki

Tableau 2 : Proposed Phenotypic Scoring System for Kabuki Syndrome

Tableau 3 : revue des études avec syndrome de Kabuki KDM6A+

Liste Des Abréviations

KMT2D	: Lysine (K)-Specific Methyltransferase 2D.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
BOR	: Branchio-oto-rénal.
del	: Délétion.
DS	: Déviations standards.
ETT	: Echocardiographie transthoracique.
EEG	: Electroencéphalographie.
Hb	: Hémoglobine.
Hz	: Hertz.
GH	: Hormone de croissance.
FSH	: Hormone folliculo-stimulante.
LH	: Hormone lutéinisante.
CGH	: Hybridation génomique comparative.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
IVG	: Interruption volontaire de la grossesse.
KDM6A	: Lysine (K)-Specific Demethylase 6A.
MLL2	: Mixed-lineage leukemia protein 2.
(M)	: Moyenne.
OMC	: Otite moyenne chronique.
ORL	: Oto-rhino-laryngologie.
PC	: Périmètre crânien.
PNB	: Polynucléaires basophiles.
PNE	: Polynucléaires éosinophiles.
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
TDM	: Tomodensitométrie.

INTRODUCTION

Introduction

Le Syndrome de Kabuki est une affection génétique rare, décrite pour la première fois en 1981 par deux médecins japonais (N.Niikawa et Y.Kuroki) et associant principalement déficience intellectuelle, un syndrome polymalformatif, et une dysmorphologie spécifique du visage. Il a néanmoins une forte hétérogénéité clinique et biologique.

Le diagnostic clinique est difficile car il est basé sur un éventail de facteurs cliniques, radiologiques et biologiques. Les complications sont nombreuses, et le diagnostic précoce de la maladie est essentiel pour une prise en charge optimale.

Le développement de tests génétiques est donc essentiel pour le diagnostic de cette maladie. Récemment, le séquençage de l'exome a permis d'identifier deux gènes responsables de la maladie: *KMT2D* (lysine (K) spécifique de 2D méthyltransférase, mieux connu comme *MLL2* - mixed lineage leukemia), et *KDM6A* (spécifique lysine déméthylase 6A). Les études fonctionnelles de ces gènes devraient aider à clarifier leur rôle dans la pathogenèse de la maladie, en particulier pour tester l'hypothèse de changements épigénétiques cours de l'embryogenèse et le développement. Enfin, comprendre les interactions entre *KMT2D* et ses gènes cibles pourrait révéler d'autres gènes candidats pour des cas de syndrome de Kabuki jusqu'ici inexpliqués.

Le traitement reste symptomatique. Le pronostic est favorable malgré une morbidité non négligeable et l'espérance de vie dépend davantage des complications cardiaques et immunologiques.

Le but de cette étude est de préciser les particularités génétiques de ce syndrome par l'étude de la première série marocaine de patients avec un syndrome de kabuki clinique colligée au service de génétique médicale du CHU HASSAN II de Fès et en collaboration avec le service de génétique médicale italien du OSPEDALE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFRENZA-POLAMB, GIOVANNI PAOLO II.

MATERIEL

ET METHODES

- Patients et données cliniques

Notre cohorte est une étude rétrospective à propos de la première série marocaine des patients ayant cliniquement un syndrome de Kabuki.

Les patients ont été recrutés après explication de l'étude et obtention d'un consentement éclairé signé à la fois par le tuteur légal de l'enfant et le médecin généticien ayant donné les informations nécessaires. Le consentement comprend aussi l'accord pour la réalisation des analyses chez les parents et la publication des données dans un but de scientifique de façon anonyme protégeant ainsi la vie privée des malades.

Nous avons analysé les dossiers cliniques et revu en consultation de génétique tous les patients inclus et qui sont colligés au service de génétique médicale du CHU Hassan II de FES et ce durant la période de Janvier 2009 jusqu'à septembre 2014.

Dans l'ensemble, huit patients ont été inclus. Les manifestations cliniques ont été récupérées sous forme d'une fiche de données. Des photographies ont été prises pour chaque patient.

- Préparation des échantillons

Un prélèvement sanguin sur tube EDTA a été demandé à chaque patient et ses deux parents selon leur disponibilité.

L'ADN a été extrait au sein du laboratoire de génétique médicale au CHU de Fès. L'extraction s'est faite par sel.

- Analyses réalisées

L'analyse moléculaire a été réalisée au sein du laboratoire de génétique médicale OSPEDALE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFRENZA-POLAMB, GIOVANNI PAOLO II en Italie.

Nous avons analysé, aussi bien chez le patient que chez ses parents, par séquençage direct Sanger l'ensemble des exons des deux gènes *KMT2D* et *KDM6A*. Une analyse par MLPA a été réalisée pour le gène *KMT2D*.

RESULTATS

Patient 1 : A.W

Ø Sexe : Féminin

Ø Age 1ère consultation: 4 ans

Ø Consanguinité : oui

- Âge paternel à la conception : 38 ans

- Âge maternel à la conception : 21 ans

Ø Période anténatale : Souffrance fœtale

Ø Période néonatale : Infection néonatale, otite moyenne gauche chronique

Ø Clinique :

- Signes généraux : Périmètre crânien : 49cm (M) Poids : 17 Kg (M) Taille : 100 cm (M)

- Dysmorphologie :

- * Implantation frontale basse des cheveux

- * Strabisme, sclérotiques bleues.

- * Sourcils arqués et clairsemés dans leur tiers externe

- * Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

- * Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure charnue

- * Anomalies de la dentition : incisives supérieures espacées, mal implantées avec des canines supérieures de forme conique.

- * Brachydactylie bilatérale

- * Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

- Neurologie : retard global du développement, crises convulsives, retard du langage

- Anomalies squelettiques : hyperlaxité articulaire

- Autres :

- * IRM des rochers : otite chronique gauche cholestéatomateuse avec lyse antro-aticale et dislocation de la chaîne ossiculaire sans anomalie de la cochlée et des canaux semi-circulaires.
- * Echographie doppler transthoracique : ostium secundum large avec dilatation des cavités droites et hypertension artérielle pulmonaire modérée.
- * Electroencéphalogramme : Présence de quelques pointes occipitales bilatérales ainsi que des bouffées de pointes lentes en occipital à 6 Hz.

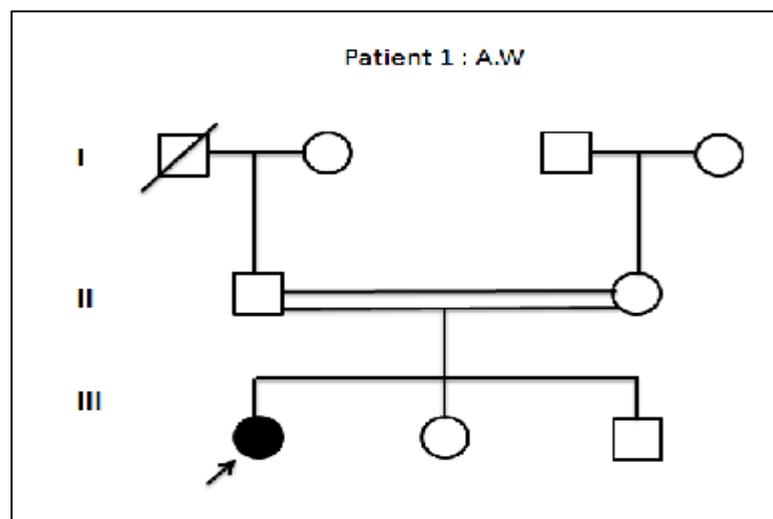
Ø Biologie : sans particularité

Ø Analyse génétique :

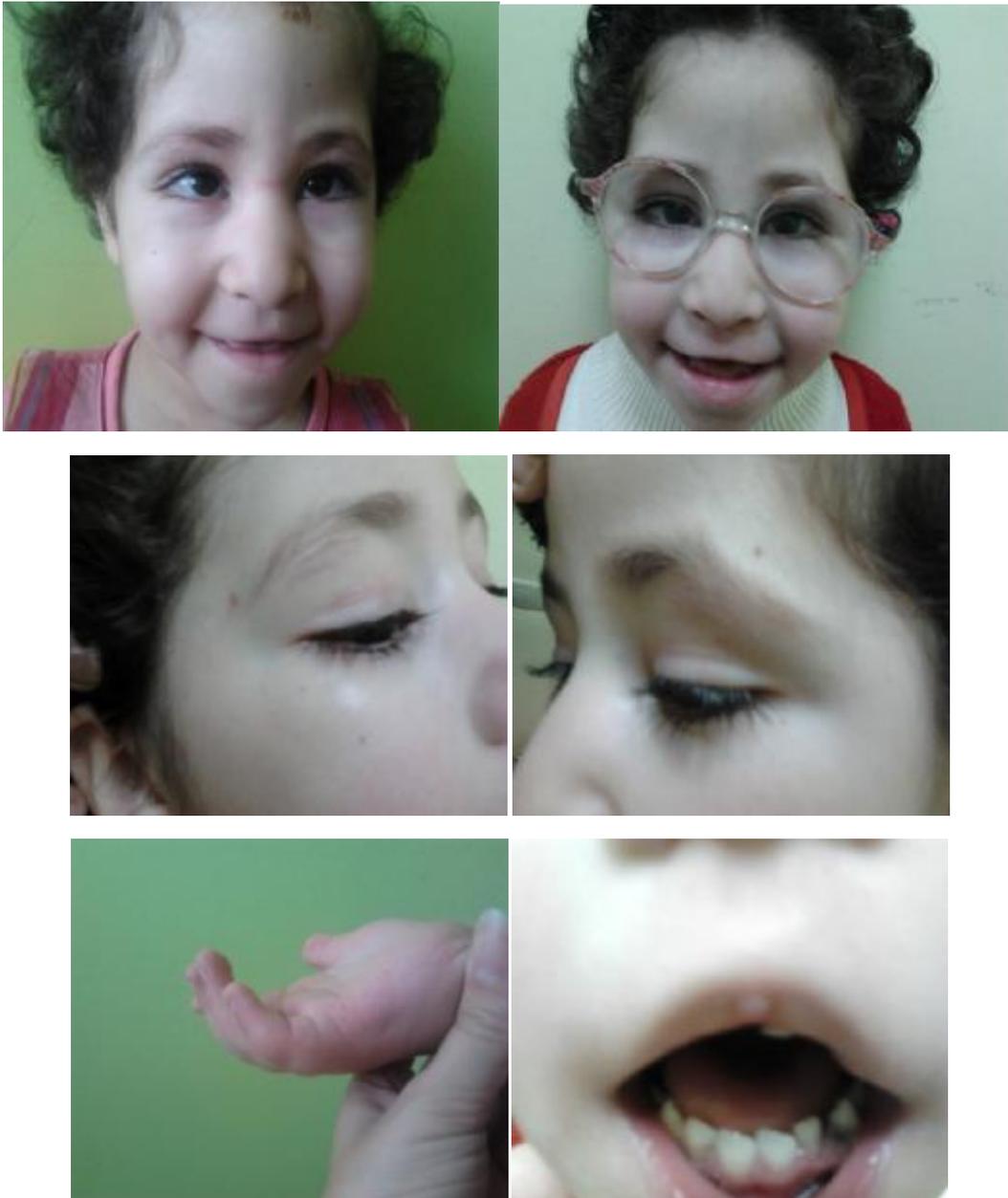
- Mutation du gène KTM2D de type délétion de trois nucléotides au niveau de l'exon 53 : c.16489_16491delATC, il s'agit d'une mutation connue pathogène, apparue de novo (absente chez les parents).
- MLPA (gène KTM2D) : normale.
- Séquençage KDM6A : normal.

Ø Evolution : traitement antiépileptique, rééducation orthophonique, tympanoplastie gauche, retard de croissance (-2DS à 9ans)

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 1

Une fille de 4 ans avec retard global du développement, crises épileptiques et notion de souffrance et infection néonatale qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

Elle est suivie pour communication inter-auriculaire et otite moyenne chronique.

L'analyse génétique a **confirmé** le syndrome de kabuki clinique en objectivant une mutation connue du gène KTM2D.

Patient 2 : A.I.A

- Ø Sexe : Masculin
- Ø Age 1ère consultation: 14 ans
- Ø Consanguinité : non
 - Âge paternel à la conception : 37 ans
 - Âge maternel : 28 ans
- Ø Période anténatale : normale
- Ø Période néonatale : crises convulsives à l'âge de 1 an
- Ø Clinique :
 - Signes généraux : Périmètre crânien : 57cm (M) Poids : 60 Kg (+1DS)

Taille : 165 cm (+1DS)

- Dysmorphologie :
 - * Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures
 - * Oreilles larges
 - * Synophrisis
 - * Macroglossie
 - * Écartement mamelonnaire
 - * Pli palmaire transverse gauche
 - * Présence de fetal pads
- Neurologie : retard mental, retard du langage
- Anomalies squelettiques : RAS
- Autres :
 - * Puberté précoce.
 - * Echographie abdominale : normale
 - * IRM cérébrale : normale
 - * Lampe à fente : normal

- * Otoscopie : normale
- * Audiométrie : normale
- * Electroencéphalogramme : Présence de bouffées de pointes bifrontales

prédominantes à gauche.

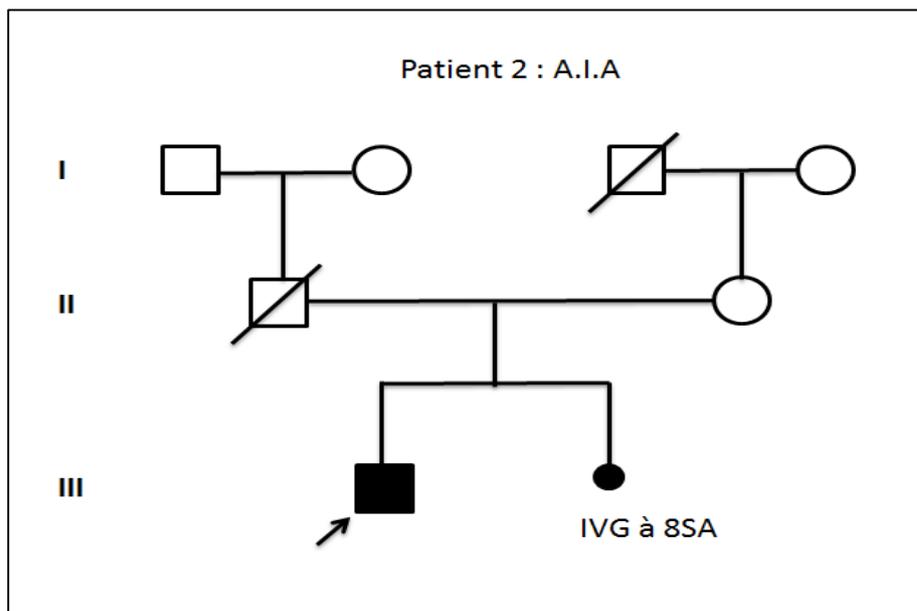
Ø Biologie : Neutropénie

Ø Analyse génétique :

- Absence de mutation des gènes KTM2D et KDM6A

Ø Evolution : traitement antiépileptique, rééducation orthophonique, disparition des crises épileptiques.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 2

Un garçon de 14 ans avec retard mental, retard du langage, crises épileptiques, puberté précoce et qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

Elle est sous traitement antiépileptique avec bonne réponse clinique.

L'analyse génétique n'a pas objectivé d'anomalies au niveau des deux gènes KMT2D et KDM6A.

Patient 3 : N.Y

Ø Sexe : Masculin

Ø Age 1ère consultation: 6 ans

Ø Consanguinité : non

• Âge paternel à la conception : 44 ans

• Âge maternel à la conception : 23 ans

Ø Période anténatale : Souffrance fœtale

Ø Période néonatale : Infection néonatale materno-fœtale.

Ø Clinique :

• Signes généraux : Périmètre crânien : 53cm (M) Poids : 19 Kg (M) Taille :

110 cm (M)

• Dysmorphologie :

* Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

* Sourcils arqués et clairsemés dans leur tiers externe

* Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure charnue

* Base du nez large

* Anomalies de la dentition : absence des incisives latérales

* Oreilles larges.

* Brachydactylie bilatérale

* Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

• Neurologie : Retard mental léger, Trouble du comportement de type agressivité avec difficultés de concentration.

• Anomalies squelettiques : RAS

• Autres :

* Végétations adénoïdes à 4ans

* TDM cérébrale : lésions hypodenses cortico sous corticales d'allure séquellaire

* Electroencéphalogramme : normal.

Ø Biologie : sans particularité

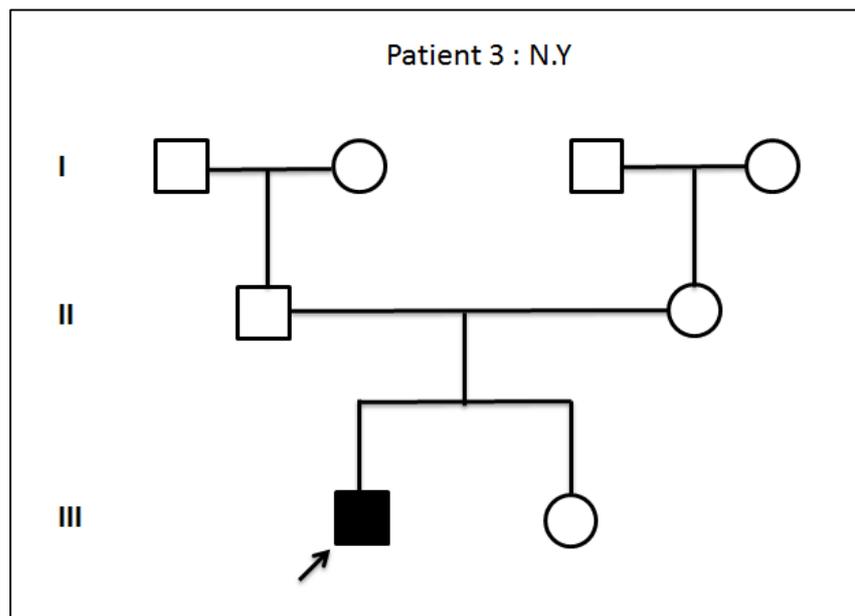
Ø Analyse génétique :

- Séquençage des gènes KTM2D et KDM6A en cours. MLPA (gène KTM2D) : en cours.

Ø Evolution : rééducation orthophonique, pas de retard de croissance.

Persistances des difficultés de concentration.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 3

Un garçon de 6 ans avec retard mental léger, agressivité et difficulté de concentration qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

Patient 4 : M.A

- Ø Sexe : Masculin
- Ø Age 1ère consultation: 9 ans
- Ø Consanguinité : non
- Âge paternel à la conception : 35 ans
- Âge maternel à la conception : 24 ans
- Ø Période anténatale : RAS
- Ø Période néonatale : crises convulsives
- Ø Clinique :
 - Signes généraux : Périmètre crânien : 54cm (M) Poids : 30 Kg (+0.5DS)

Taille : 134 cm (+0.5DS)

- Dysmorphologie :
 - * Oreilles décollées avec implantation basse
 - * Sourcils arqués et clairsemés dans leur tiers externe
 - * Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures
 - * Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure charnue
 - * Base du nez large
 - * Anomalies de la dentition : dents de petite taille
 - * Clinodactylie du cinquième doigt de la main droite
 - * Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)
- Neurologie : retard mental, trouble du comportement, agressivité.
- Anomalies squelettiques : RAS
- Autres :
 - * TDM cérébrale : normale
 - * Echographie cardiaque : normale
 - * Lampe à fente : normale

* Electroencéphalogramme : Tracé très aigu asymétrique

∅ Biologie : sans particularité

∅ Analyse génétique :

- Mutation du gène KTM2D de type délétion de 27 nucléotides au niveau de l'exon 10 : c.2283_2309del27

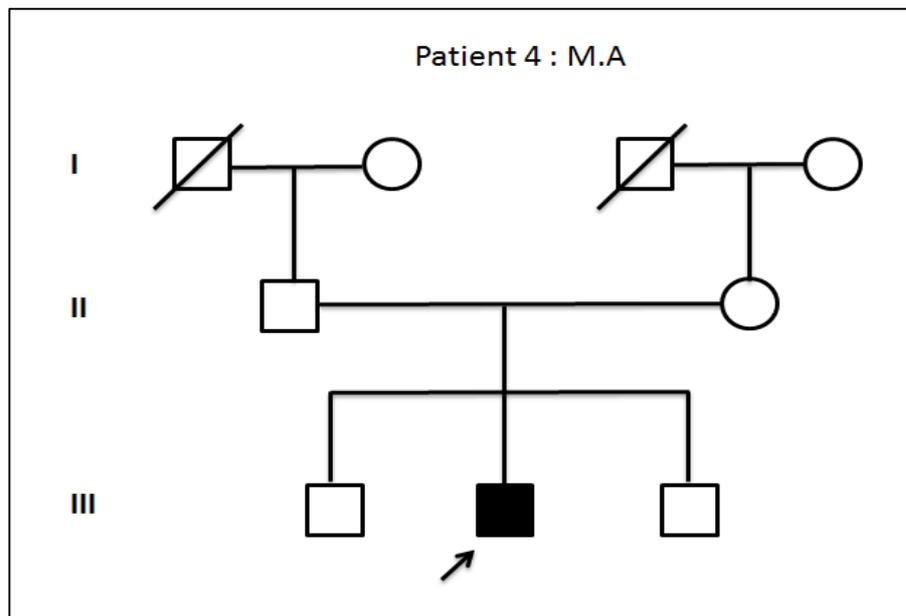
- Il s'agit d'une mutation héritée de la maman mais dont la signification clinique a été récemment reclassée comme anomalie bénigne.

- MLPA (gène KTM2D) : normale.

- Séquençage KDM6A : normal.

∅ Evolution : traitement antiépileptique avec bonne réponse clinique, rééducation orthophonique, pas de retard de croissance

∅ Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 4

Un garçon de 9 ans avec retard des acquisitions psychomotrices, retard mental, trouble du comportement et crises épileptiques et qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

Elle est sous traitement antiépileptique avec bonne réponse clinique.

L'analyse génétique a objectivé la présence d'une **anomalie bénigne** héritée de la mère sur le gène KMT2D. L'analyse MLPA (gène KTM2D) et le Séquençage KDM6A sont normaux

Patient 5 : E.B.Y

- Ø Sexe : Féminin
- Ø Age 1ère consultation: 10 ans
- Ø Consanguinité : non
- Âge paternel à la conception : 38 ans
- Âge maternel à la conception : 22 ans
- Ø Période anténatale : RAS
- Ø Période néonatale : RAS
- Ø Clinique :
- Signes généraux : Périmètre crânien: 49cm (-2DS) Poids: 29 Kg (M),

Taille:140cm(M)

- Dysmorphologie :
- * Microcéphalie
- * Hypoplasie des lobules des oreilles
- * Sourcils arqués et clairsemés dans leur tiers externe
- * Yeux allongés avec des Cils longs et légère éversion des paupières

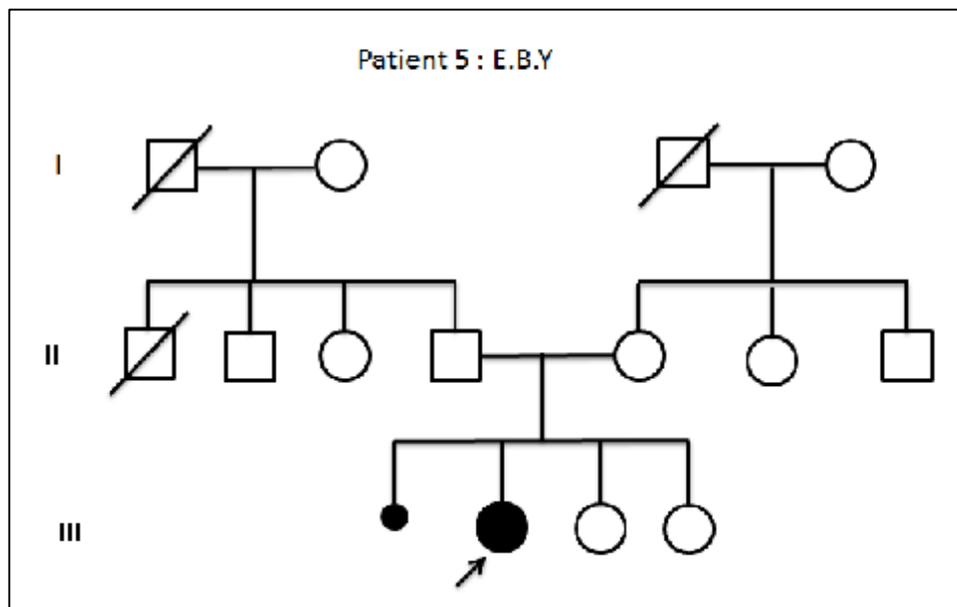
inférieures

- * Lèvre supérieure un peu fine avec lèvre inférieure charnue
- * Anomalies de la dentition : RAS,
- * Philtrum court
- * Clinodactylie bilatérale
- * Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)
- Neurologie : retard mental, trouble de comportement, agitation
- Anomalies squelettiques : RAS
- Autres :

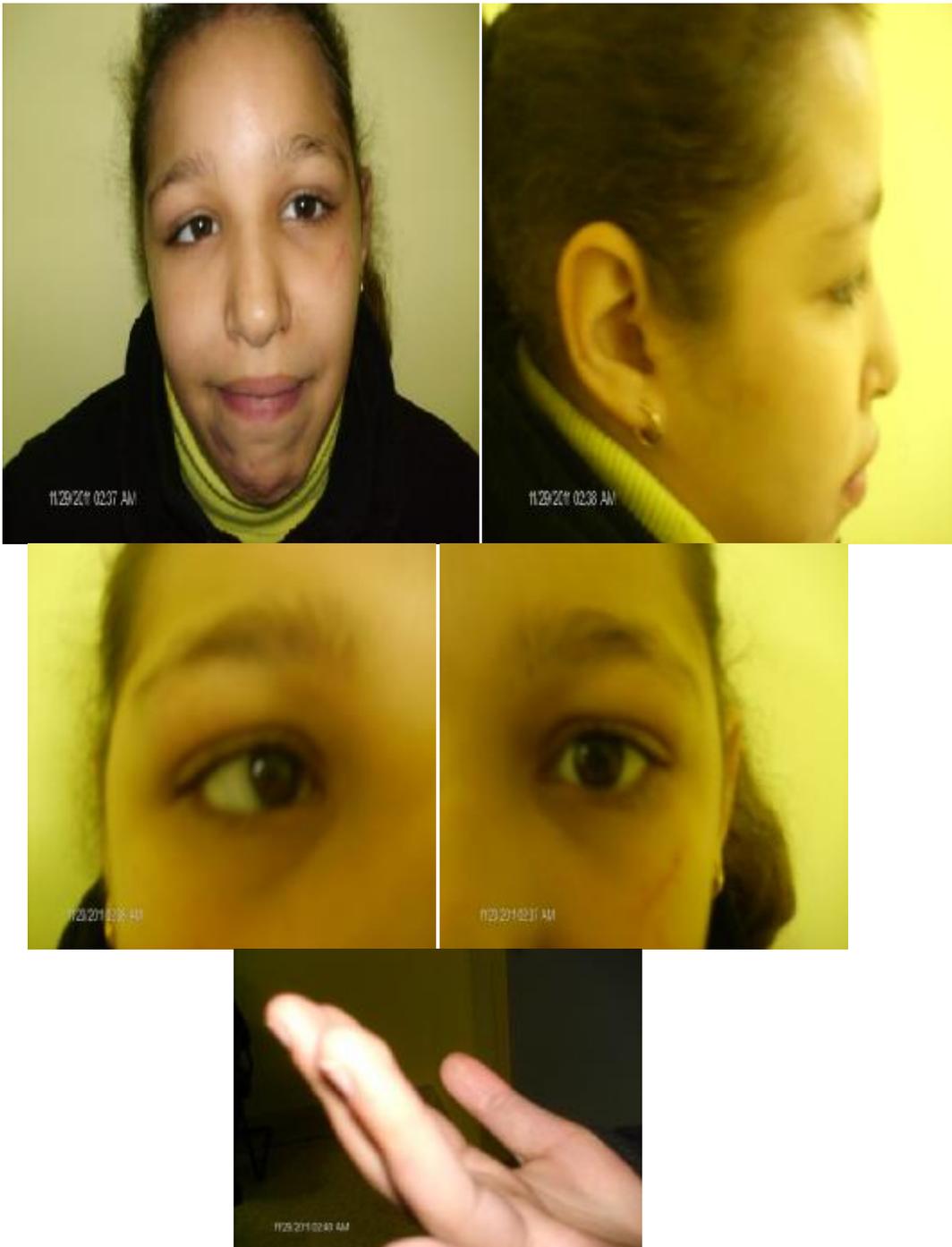
- * IRM cérébrale : normale
- * Echographie doppler transthoracique : normale
- * Echographie abdominale : normale.
- ∅ Biologie : sans particularité
- ∅ Analyse génétique :
 - Présence d'un polymorphisme c.4694-4A>G au niveau du gène KTM2D

à type de substitution au niveau de l'intron 17, il s'agit d'une variation héritée du père, et dont la signification clinique ne peut être confirmée qu'après d'autres investigations.

- MLPA (gène KTM2D) : normale.
- Séquençage KDM6A : normal.
- ∅ Evolution : rééducation orthophonique.
- ∅ Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 5

Une fille de 10 ans avec retard mental, microcéphalie qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse génétique a objectivé la présence d'un **polymorphisme** hérité au niveau du gène KTM2D dont les investigations sont en cours pour évaluer son retentissement sur l'épissage du gène.

Patient 6 : N.B

Ø Sexe : Masculin

Ø Age 1ère consultation: 10 ans

Ø Consanguinité : oui

• Âge paternel à la conception : 30 ans

• Âge maternel à la conception : 20 ans

Ø Période anténatale : RAS

Ø Période néonatale : Infection néonatale, crises convulsives fébriles.

Ø Clinique :

• Signes généraux : Périmètre crânien : 53cm (M) Poids : 32 Kg (M) Taille :

138 cm (M)

• Dysmorphologie :

* Sourcils arqués et clairsemés dans leur tiers externe

* Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

* Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure charnue

* Anomalies de la dentition : RAS

* Brachydactylie bilatérale

* Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

• Neurologie : retard mental, retard des acquisitions psychomotrices,

langage réduit.

• Anomalies squelettiques : RAS

• Autres : RAS

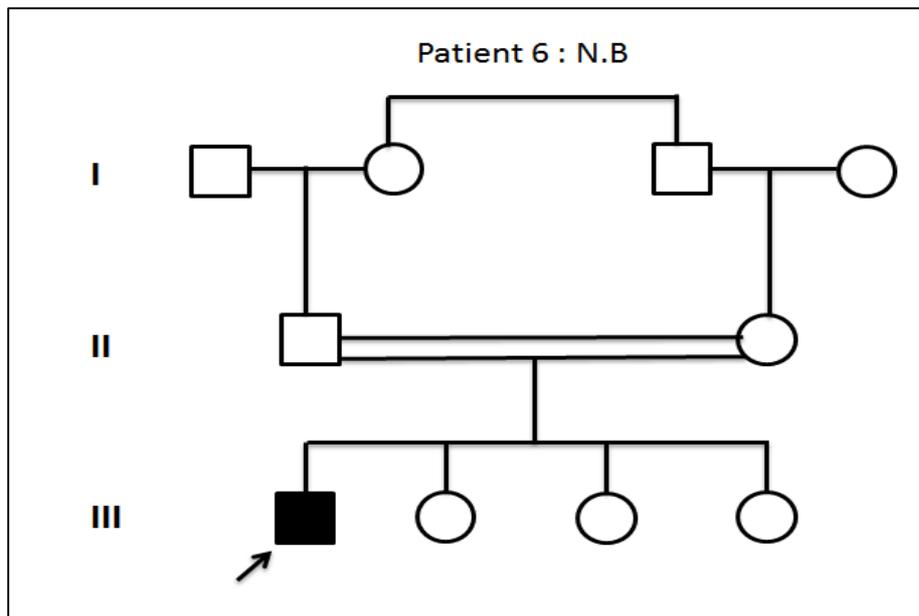
Ø Biologie : sans particularité

Ø Analyse génétique :

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

Ø Evolution : rééducation orthophonique, pas de retard de croissance.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 6

Un garçon de 10 ans avec retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, un langage réduit qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

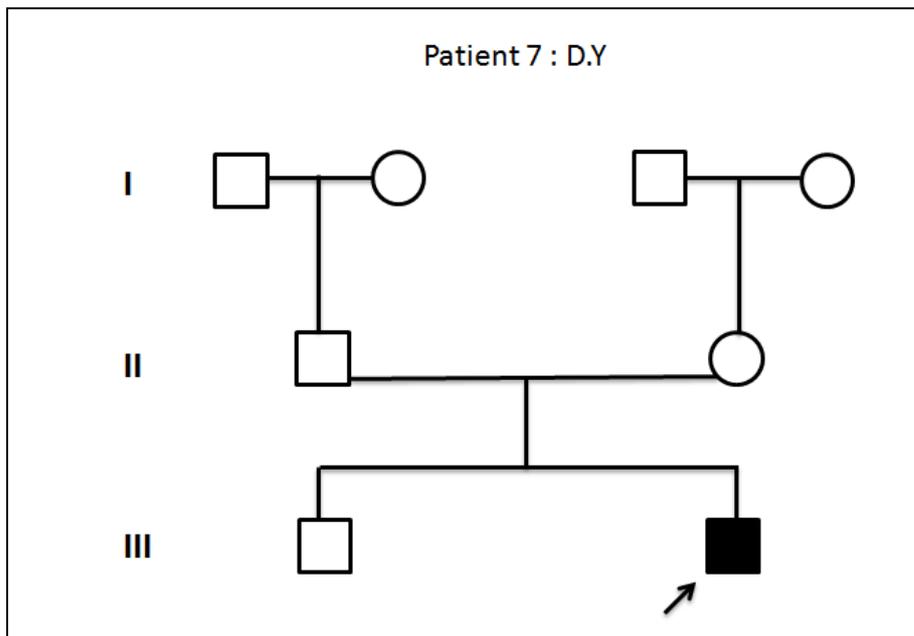
Patient 7 : D.Y

- Ø Sexe : Masculin
- Ø Age 1ère consultation: 7ans
- Ø Consanguinité : non
- Âge paternel à la conception : 33 ans
- Âge maternel à la conception :29 ans
- Ø Période anténatale : RAS
- Ø Période néonatale : souffrance néonatale ; prématurité
- Ø Clinique :
 - Signes généraux : RSP
 - Dysmorphologie :
 - * Sourcils arqués et clairsemés dans leurs 2/3 tiers externes
 - * Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures
 - * Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure plus charnue
 - * Anomalies de la dentition : RAS
 - * Base du nez large, oreilles larges
 - * Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)
 - * Clinodactylie du 5^{ème} doigt
 - Neurologie : retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, langage réduit.
- Anomalies squelettiques : RAS
- Autres : maladie cœliaque
- Ø Biologie : sans particularité
- Ø Analyse génétique :

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

Ø Evolution : rééducation orthophonique, perdu de vue

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 7

Un garçon de 7ans avec retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, un langage réduit qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

Patient 8 : E.H.A

Ø Sexe : Masculin

Ø Age 1ère consultation: 2 ans

Ø Consanguinité : non

• Âge paternel à la conception : 39ans

• Âge maternel à la conception : 37ans

Ø Période anténatale : grossesse gémellaire, (faux jumeaux), pré éclampsie, prématurité

Ø Période néonatale : Ictère néonatal, hypotonie >>> IMC

Ø Clinique :

• Signes généraux : microcéphalie

• Dysmorphologie :

* Sourcils arqués et clairsemés dans leurs 2/3 tiers externes

* Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

* Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure plus charnue

* Base du nez large, nez retroussé

* Anomalies de la dentition : petits dents

* Lobules des oreilles proéminents vers l'avant.

* Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

• Neurologie : retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, absence du langage, IMC.

• Anomalies squelettiques : RAS

• Autres : échographie abdominale normale

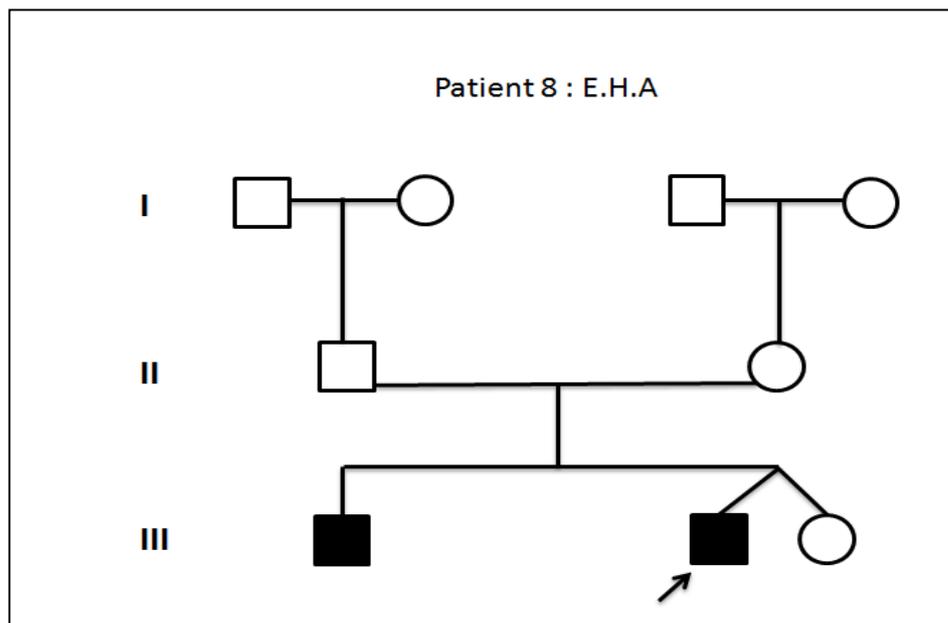
Ø Biologie : sans particularité

Ø Analyse génétique :

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours.

Ø Evolution : rééducation orthophonique et kinésithérapie motrice. pas de retard de croissance.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos



Au total : Patient 8

Un garçon de 5ans avec retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, une IMC et absence du langage qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est en cours. Une mutation du gène KTM2D a été retrouvée chez son frère.

Patient 9 : E.H.S

Ø Sexe : Masculin

Ø Age 1ère consultation: 7ans

Ø Consanguinité : non

• Âge paternel à la conception : 37ans

• Âge maternel à la conception : 35 ans

Ø Période anténatale : RAS

Ø Période néonatale : RAS

Ø Clinique :

• Signes généraux : microcéphalie

• Dysmorphologie :

* Sourcils arqués et clairsemés dans leurs 2/3 tiers externes

* Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

avec hypertélorisme

* Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure plus charnue

* Anomalies de la dentition : RAS

* Philtrum long

* Visage allongé triangulaire

* Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

• Neurologie : retard mental, langage réduit.

• Anomalies squelettiques : RAS

• Autres : RAS

Ø Biologie : sans particularité

Ø Analyse génétique :

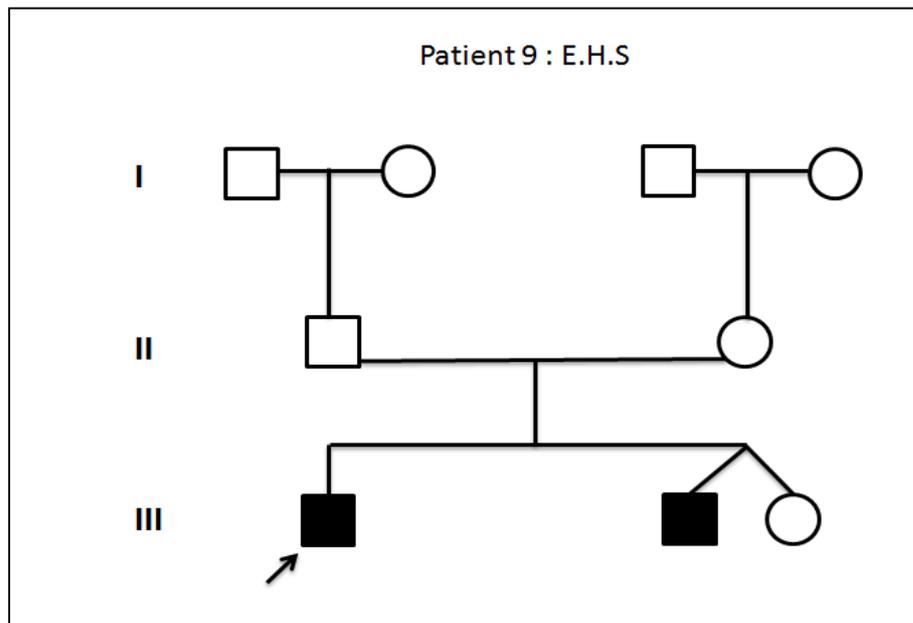
- Mutation du gène KTM2D de type substitution d'un nucléotide en position 7323 au niveau de l'exon 31, (c.7323C>T) ; il s'agit d'une nouvelle mutation décrite pour la première fois, et est apparue de novo (absente chez les parents).

- MLPA (gène KTM2D) : normale.

- Séquençage KDM6A : normal

Ø Evolution : rééducation orthophonique, pas de retard de croissance.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos



Au total : Patient 9

Un garçon de 7ans avec retard mental, microcéphalie qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

L'analyse génétique a objectivé la présence d'une mutation au niveau du gène KMT2D ce qui confirme le syndrome de Kabuki sur le plan moléculaire.

Patient 10 : E.S

Ø Sexe : Masculin

Ø Age 1ère consultation: 7ans

Ø Consanguinité : oui

• Âge paternel à la conception : 50 ans

• Âge maternel à la conception : 32 ans

Ø Période anténatale : souffrance fœtale aigue

Ø Période néonatale : retard des acquisitions psychomotrices, crises épileptiques dès l'âge de 9 mois

Ø Clinique :

• Signes généraux : microcéphalie

• Dysmorphologie :

* Sourcils arqués et clairsemés dans leurs 2/3 tiers externes

* Yeux allongés avec des Cils longs et Éversion des paupières inférieures

* Strabisme

* Lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure plus charnue

* Anomalies de la dentition : RAS

* Base du nez large

* Présence des coussinets pulpaire (fetal pads)

• Neurologie : retard mental, retard des acquisitions psychomotrices, langage réduit, marche non acquise.

• Anomalies squelettiques : RAS

• Autres : RAS

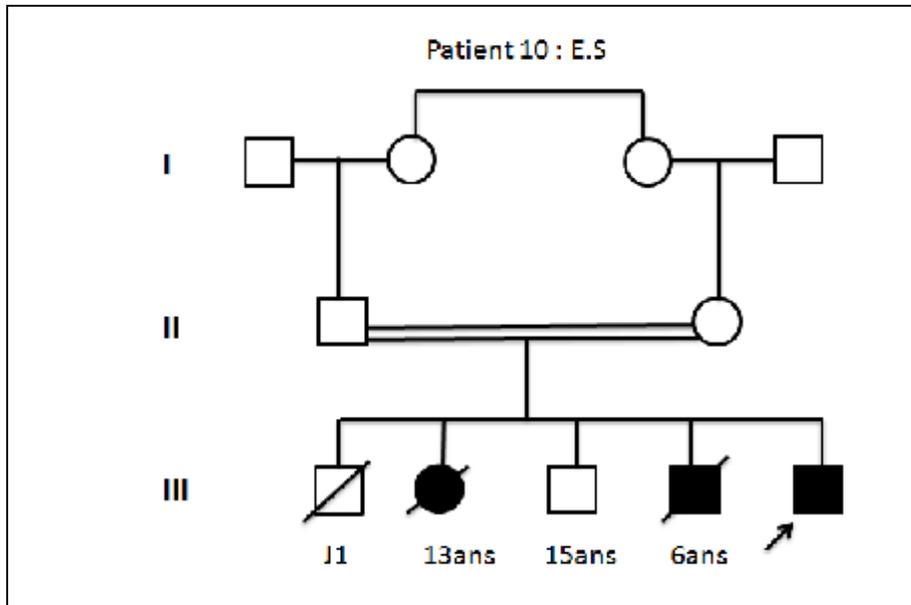
Ø Biologie : chromatographie des AA normale

Ø Analyse génétique :

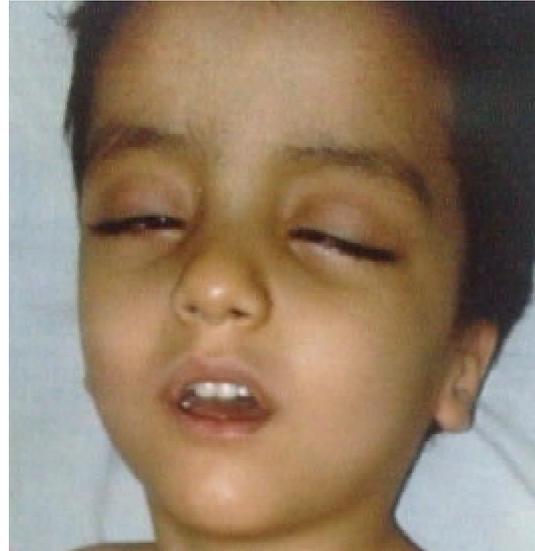
L'analyse des gènes KTM2D et KDM6A est normale.

Ø Evolution : rééducation orthophonique, pas de retard de croissance.

Ø Arbre généalogique :



Ø Photos :



Au total : Patient 10

Un garçon de 7 ans avec retard mental, langage réduit, crises qui présente une dysmorphie évocatrice du syndrome de kabuki.

Elle est sous traitement antiépileptique avec bonne réponse clinique.

L'analyse génétique n'a pas objectivé d'anomalies au niveau des deux gènes KMT2D et KDM6A.

ANALYSES

Tableau récapitulatif

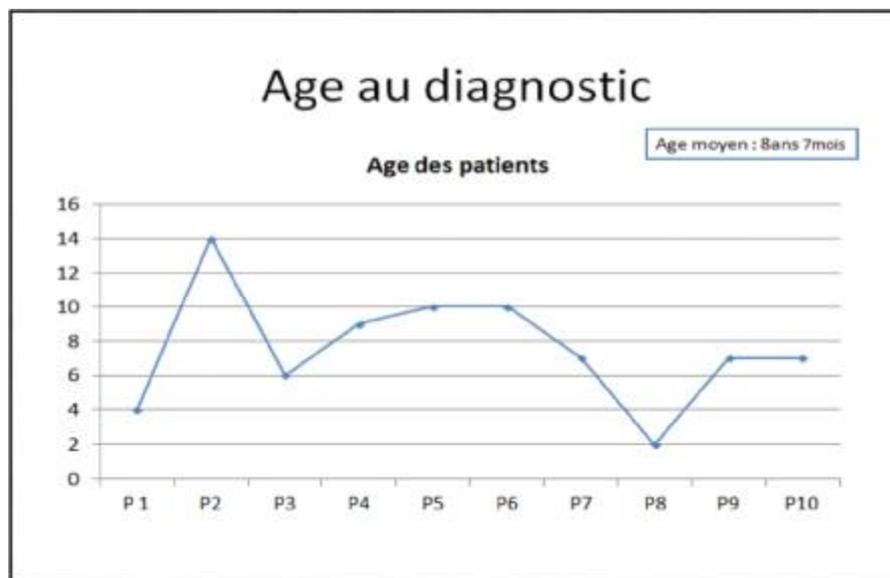
Manifestations cliniques		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	%	
Général	Sexe	F	M	M	M	F	M	M	M	M	M	2F/8M	
	Âge au Diagnostic	4 ans	14 ans	6 ans	9 ans	10 ans	10 ans	7ans	2ans	7ans	7ans	7ans7mois	
	Consanguinité	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	30%	
	Age père	38 ans	37 ans	44 ans	35 ans	38 ans	30 ans	33ans	39ans	37ans	50ans	38ans	
	Age mère	21 ans	28 ans	23 ans	24ans	22 ans	20 ans	29ans	37ans	35ans	32ans	23ans	
	Infections fréquentes	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	30%
	Problèmes néonataux	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	80%
	RSP	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	10%
Dysmorphie faciale	Fissures palpébrales longues	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
	Éversion de la paupière inférieure	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
	Sourcils arqués clairsemés au tiers externe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
	Oreilles larges/dysplasiques	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	40%	
	Pointe nu nez aplatie	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	20%	
	Dentition anormale	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	40%	
	Palais ogival/fente palatine	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	10%	
	Strabisme	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	20%	
	Sclérotiques bleues	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10%	
	Micrognathie	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	40%	
	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%	
	Racine du nez large	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	70%	
	oligodontie	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	10%
Lèvre sup fine et lèvre inf charnue	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
Membres/squelette	Persistantes des coussinets pulpeux (fetal pads)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
	Brachy/clinodactylie	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	50%	
	Hyperlaxité articulaire	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10%	
	Luxation de la hanche	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%	
Anomalies viscérales	Cardiaques	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10%	
	Urogénitales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%	
	Puberté précoce	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	10%	

Neurologie	Retard mental	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
	Hypotonie	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	30%
	Microcéphalie	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	40%
	Epilepsie / crises convulsives	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	20%
Analyses génétiques (séquençage + MLPA)												
KMT2D	Exon 53 : c.16489_16491delATC	Normal	En cours	Exon 10 : c.2283_2309del27	polymorphisme c.4694-4A>G	En cours	En cours	En cours	En cours	Exon 31 : c.7323C>T	Normal	3 mutations 2 normaux 1 polymorphisme 4 en cours
KDM6A	Normal	Normal	En cours	Normal	Normal	En cours	En cours	En cours	Normal	Normal	6 normaux 4 en cours	

Analyses

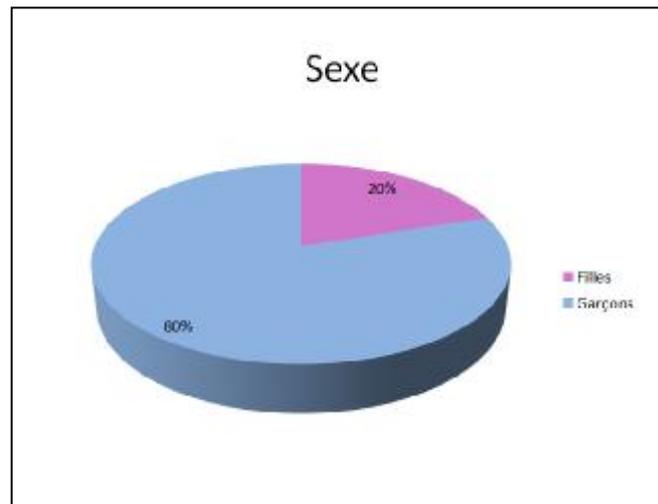
▼ Il s'agit de la première série marocaine ayant regroupée 10 patients avec un phénotype évocateur d'un syndrome de KABUKI avec réalisation des analyses sur le plan génétique.

▼ Age à la première consultation :



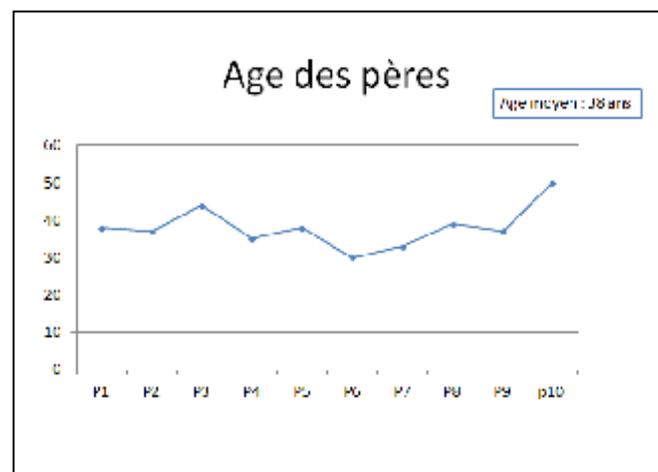
On remarque un âge moyen au diagnostic aux alentours de 8ans avec des extrémités entre 2ans et 14ans, ce retard peut être expliqué par la négligence des signes dysmorphiques qui ne sont bien évidents que dans la petite enfance et l'absence d'anomalies viscérales majeurs pouvant inciter à la consultation.

v Sexe

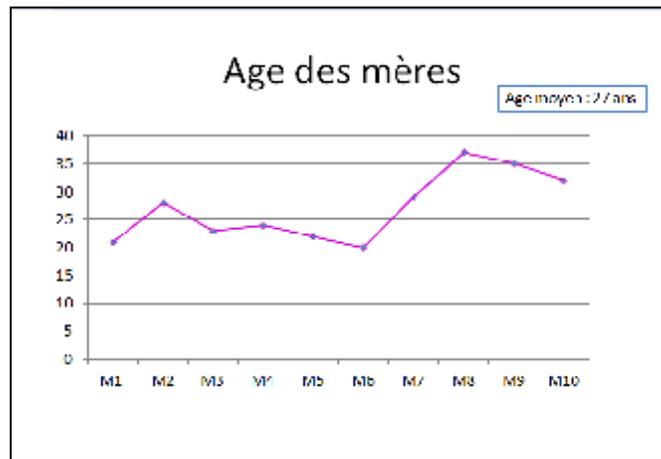


Une prédominance masculine est notée au sein de notre série.

v Age des parents à la conception:

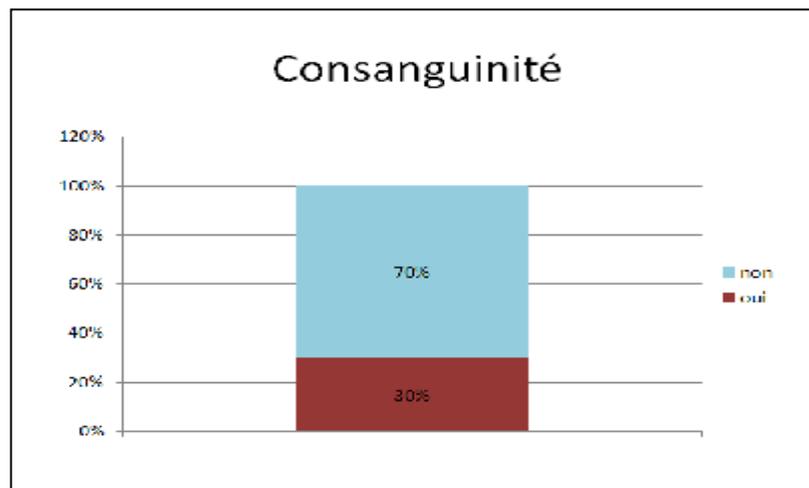


Un âge paternel avancé a été évoqué comme facteur de risque du syndrome de Kabuki, on remarque dans notre série un âge moyen de 38ans.



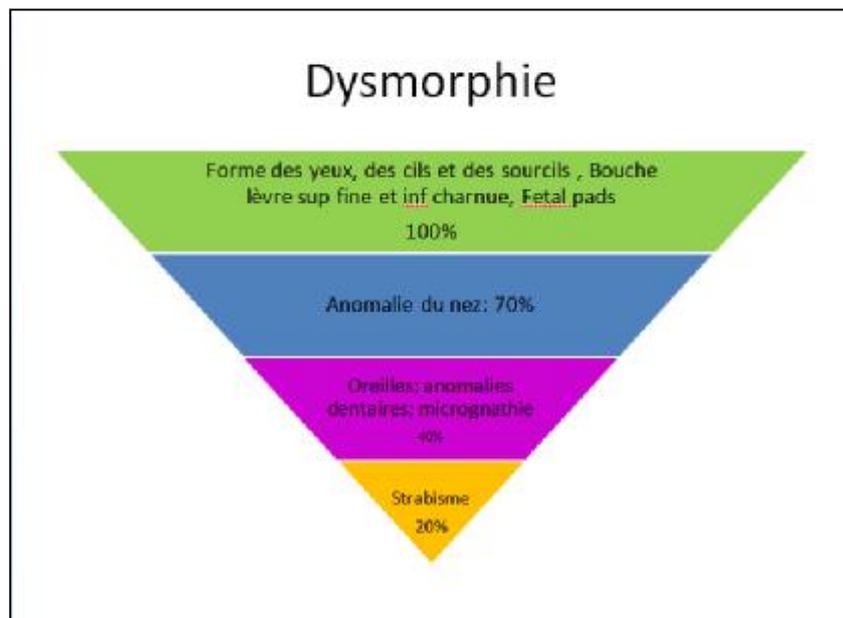
L'âge moyen des mères dans notre série est de 27ans, on n'assiste pas à un âge avancé à la conception.

▼ Consanguinité



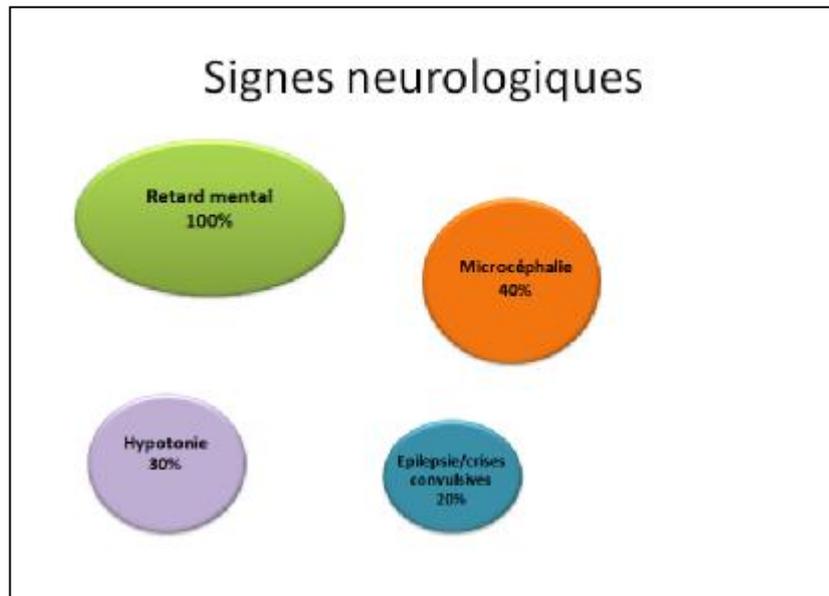
30% des couples de notre série sont consanguins, par ailleurs il n'existe pas d'autres cas dans la fratrie dans ces couples ni au sein de leurs familles.

v Clinique



La dysmorphie faciale évocatrice du syndrome de Kabuki est présente chez tous les patients (critère diagnostique d'inclusion dans l'étude).

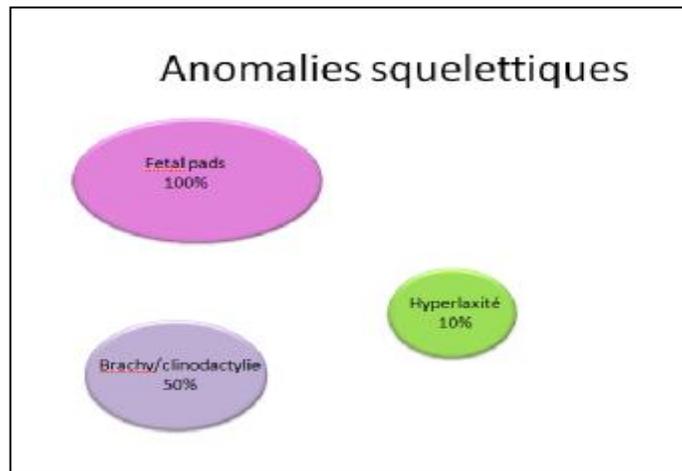
Le strabisme oculaire est moins fréquent et rejoint la fréquence dans les séries internationales.



Sur le plan neurologique, le retard mental est présent chez tous les patients avec une sévérité variable allant de léger à profond.

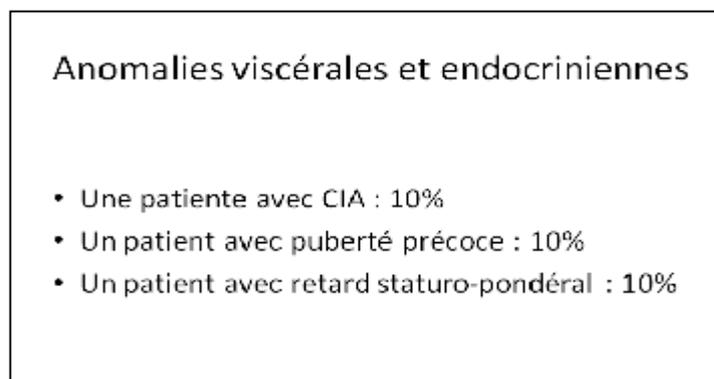
La microcéphalie est retrouvée chez 40% des patients, ce qui rejoint les séries internationales.

On assiste à la présence de l'hypotonie 30% et l'épilepsie 20% chez nos patients. Des signes présents avec des fréquences proches dans les autres publications.



Tous les patients présentent une persistance des coussinets pulpaire (fetal pads) qui est un signe dysmorphique fréquent dans le cadre du syndrome de Kabuki, avec une brachy/clinodactylie chez la moitié d'entre eux.

L'hyperlaxité n'est pas très marquée : 10% des cas.



Les anomalies viscérales et endocriniennes n'étaient pas très présentes au sein de notre série, environ 10%. Ceci rejoint les fréquences de certaines séries internationales avec un faible nombre de patients.

Mutations

• **KMT2D :**

- 3 mutations
- 2 normaux
- 1 polymorphisme
- 4 en cours

• **KDM6A :**

- 6 normaux
- 4 en cours

Sur le plan moléculaire :

- aucune mutation du gène KDM6A n'a été retrouvée chez les patients testés. Les anomalies au sein de ce gène sont retrouvées dans les grandes séries de patients.
- Par ailleurs, pour le gène majeur du syndrome de Kabuki, le KMT2D, une mutation a été retrouvée chez 50% des patients testés ce qui rejoint les fréquences rapportées dans la littérature (entre 48% et 57%).
- Ces chiffres sont à revoir une fois l'analyse moléculaire complétée chez tous les patients en cours.

DISCUSSION

1. Introduction

Le syndrome Kabuki (SK) est un syndrome polymalformatif rare associé à un déficit intellectuel et à des variations morphologiques du visage spécifiques de la maladie. Il a été décrit simultanément pour la première fois par Niikawa et al. [1] et par Kuroki et al. [2] au Japon en 1981 chez 5 patients pour le premier et deux patients pour le deuxième suite à la présence de signes communs entre eux et qui ne correspondaient à aucun syndrome connu à l'époque.

Le nom du syndrome de Kabuki a été choisi du fait de l'analogie et similitudes de la particularité faciale avec le maquillage utilisé par les acteurs du théâtre japonais « le KABUKI ». Il est dit également le « make-up Syndrome » ou le « syndrome de Niikawa-Kuroki » [1,2]. En 1988, une étude de 62 patients a permis d'établir les critères diagnostiques de ce syndrome [3]. Le SK est classiquement défini par 5 critères diagnostiques cardinaux : des variations morphologiques craniofaciales spécifiques, un retard de croissance staturo-pondérale, un déficit intellectuel, des manifestations squelettiques et des anomalies des dermatoglyphes. Il existe cependant de très nombreux autres symptômes cliniques dans cette affection, rendant sa prise en charge difficile.

Initialement, la majorité des individus rapportés étaient d'origine japonaise avec une prévalence au Japon estimée à environ 1/32.000 [1,3]. White et al [2004] a calculé une incidence de naissance minimum de 1/86.000 en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le SK a été rapporté dans presque tous les groupes ethniques et sa prévalence en dehors du Japon se rapproche sans doute de celle observée dans la population japonaise [10]. Le nombre total des patients rapportés est aux alentours de 400 cas. Le sex-ratio est proche de 1 sans aucune prédominance. Quelques auteurs ont associé la survenue de ce syndrome à un âge paternel avancé (moyenne de 34 ans) comme facteur de risque mais d'autres rejettent cette association. La consanguinité ne

semble pas avoir un lien étroit avec ce le SK. Au Maroc, il n'y a jamais eu de statistiques dans ce sens. Alors il s'agit de la première série marocaine du syndrome de Kabuki avec analyse génétique.

La cause moléculaire du SK avait été longtemps inconnue jusqu'à ce que, en 2010, Ng et al a rapporté l'identification de mutations hétérozygotes au niveau du gène KMT2D (lysine (K)-specific methyltransferase 2D), plus connu sous le nom de MLL2 (mixed lineage leukemia 2, NM_003482.3) comme la principale cause génétique de SK [6]. Le screening mutationnel dans des cohortes ultérieures du SK a objectivé la présence d'une mutation dans ce gène chez 56% à 75% des patients [6]. La majorité des mutations identifiées ont été des cas sporadiques de novo, même si des cas familiaux

avec transmission autosomique dominante ont parfois été décrits [6]. Un deuxième gène de SK était décrit par Lederer et al en 2010 aussi objectivant des délétions partielles ou totales d'un gène porté sur le chromosome X, KDM6A (lysine (K)-specific demethylase 6A, NM_021140.2) à l'état hétérozygote chez trois patients, soulignant l'importance de l'hybridation génomique comparative (CGH-array) comme un outil pour le diagnostic différentiel les patients sans mutation au niveau du gène KMT2D[6].

Des anomalies chromosomiques de structure non récurrentes ont également été rapportées chez les patients avec un phénotype Kabuki. Pour un grand nombre de patients (environ 30%), toutefois, la cause génétique sous-jacente reste non identifiée. La variabilité génétique clinique et l'hétérogénéité de ce trouble, ainsi que l'apparition de mosaïque, peut rendre le diagnostic difficile, aussi bien sur le plan clinique que moléculaire [6].

2. Caractéristiques cliniques

Le syndrome Kabuki présente une forte hétérogénéité clinique, inter- et intrafamiliale. On peut ainsi observer des anomalies variables d'un patient à l'autre [4].

A. Variations morphologiques craniofaciales

C'est l'analyse morphologique des traits du visage combinée aux autres données cliniques, radiologiques et biologiques qui permet au clinicien de suspecter le diagnostic de SK. La dysmorphie faciale est particulièrement évidente pendant les premières années de vie et l'enfance pour s'estomper petit à petit à partir de l'adolescence.

Les patients ont un faciès caractéristique retrouvés chez 100% des cas (fig. 1). L'aspect des yeux est fort évocateur, ils présentent le plus souvent des fentes palpébrales allongées avec éversion de la partie externe de la paupière inférieure, des cils longs et denses, des sourcils arqués (en circonflexe) avec souvent un éparpillement au 1/3 moyen (fig. 2). La pointe nasale est généralement déprimée avec une columelle courte. La lèvre supérieure est fine avec un aspect bilobé et charnu de la lèvre inférieure (fig. 2). Un micro-rétrognathisme et une fente palatine (12 à 50 % des cas) et une dentition anormale (dents espacées, agénésie dentaire) [6]. Une dysplasie des pavillons des oreilles qui sont habituellement larges et décollées. [6 ; 4]



Figure 1 : traits caractéristiques du visage dans le syndrome de Kabuki



Figure 2 : aspect particulier des sourcils et de la bouche dans le syndrome de Kabuki

B. Déficiences intellectuelle et développement

Les patients atteints de SK se présentent avec un déficit intellectuel léger à modéré dans 90 % des cas, avec un QI allant de 15 à 90 et sans corrélation avec le périmètre crânien bien que 29 à 56 % des patients présentent une microcéphalie [6]. Les capacités cognitives sont cependant présentes. En effet, de nombreux patients avec syndrome Kabuki savent lire et écrire mais avec un retard pour les acquisitions psychomotrices [4]. L'âge de la marche est en moyenne de 20 mois.[10]

Aucun trouble de développement n'a été associé de façon spécifique à ce syndrome. Des tests neuropsychiques ont objectivé une légère difficulté au niveau de

la construction grammaticale et du raisonnement chez les patients ainsi qu'une variabilité entre les capacités réceptives et expressives verbales.[10]

Sur le plan comportemental, les patients atteints du SK ont tendance à être décrits comme agréables et sociables avec un tempérament affectueux sans difficultés d'intégration sociale.[10] L'autisme est un constat rare dans le SK, et quelques cas de troubles de spectre autistique ont été décrits. Par ailleurs, il n'y a pas encore d'études pour évaluer la fréquence de ce trouble par rapport à la population générale.[6]

C. Signes neurologiques

En dehors de la déficience intellectuelle, le développement psychomoteur des patients ayant un SK peut être compliqué par une hypotonie et des convulsions. L'hypotonie musculaire est commune, elle est décrite chez 51 à 98% des patients [6]. Elle semble être plus importante en période néonatale et s'améliore au fil du temps. L'hyperlaxité ligamentaire semble être un facteur contributif dans l'hypotonie [10].

Schrander-Stumpel et al. a rapporté dans une revue de la littérature que 20 à 25 % font des crises d'épilepsies [4]. Une bonne réponse aux antiépileptiques a été également rapportée avec un résultat globalement favorable.[10]

Par ailleurs, des anomalies des structures du cerveau, à savoir une dilatation ventriculaire, une atrophie cérébrale, une agénésie / hypoplasie du corps calleux ainsi que des anomalies de la substance blanche, ont été aussi rapporté. [6 ;10]

D. Croissance

Il existe très souvent un retard de croissance staturopondérale qui peut être soit pré- et postnatal soit uniquement postnatal. [4]. La fréquence relative est entre 35% et 81% [10]. Le poids de naissance est normal mais on observe un retard de croissance dans 2/3 des cas dû à des difficultés alimentaires pendant la période néonatale (~70%)

[10]. Une alimentation entérale est parfois transitoirement nécessaire soit par sonde nasogastrique, soit par gastrostomie. Ces difficultés s'amendent avec le temps.[4] Paradoxalement, la moitié des patients a ensuite une polyphagie responsable d'une obésité (~ 57%) qui apparaît après l'âge de 6/8 ans.[6]. Il n'est pas impossible qu'une alimentation entérale forcée iatrogène en soit en partie la cause.[4] . Ce constat doit être discuté en conseil génétique afin d'assurer une prise en charge diététique précoce.[6]

E. Anomalies neurosensorielles

Des pertes d'audition sont observées dans 20 à 30 % des cas [4]. Elles sont dues à une surdité de conduction, neurosensorielle ou mixte et peuvent aggraver les difficultés du langage. On rapporte aussi une susceptibilité aux infections de l'oreille moyenne avec des otites chroniques, et les anomalies du palais peuvent être un facteur favorisant. [6 ;10].

Une baisse de l'acuité visuelle est rare, Cependant, des anomalies ophtalmologiques (strabisme, ptosis des paupières supérieures, colobome rétinien, anomalie de la cornée) peuvent impacter la vision et sont retrouvées chez 38-61% des patients. Les patients ont également parfois des sclérotiques bleues.[4 ;6]. Vu le caractère éversé de la paupière inférieure, les enfants avec SK peuvent avoir un larmolement excessif, et qui est généralement bien toléré. Par ailleurs, cette particularité dysmorphologique pourrait exposer à une lagophtalmie nocturne (défaut de fermeture complète des paupières) avec risque d'une kérato-conjonctivite.[10]

F. Anomalies musculo-squelettiques

Une hypotonie est souvent notée dès la naissance qui persiste durant de nombreuses années. Il existe par la suite une certaine fatigabilité musculaire à l'effort.

La présence spécifique d'une atténuation ou de l'absence congénitale des plis de flexion interphalangiens distaux du 3e ou 4e doigt a été récemment démontrée, signifiant la faible utilisation des doigts [4] (fig.3).



Figure 3 : absence des plis interphalangiens distaux du 3^{ème} et 4^{ème} doigt

Les anomalies musculo-squelettiques (~80% des cas) les plus communes sont une brachydactylie, une brachymésophalangie, une clinodactylie du 5e doigt, une scoliose, une hyperlaxité ou une luxation de hanche.[6] Les scolioses peuvent être dues à des malformations vertébrales qui nécessitent une prise en charge et une surveillance adaptées. L'hypermobilité des articulations, en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule, se retrouve chez 50 % à 75 % des patients et semble s'améliorer avec l'âge [10]. Cependant, ces patients présentent très souvent des luxations de rotules vers 12/13 ans entraînant des difficultés à la marche. [4]

G. Anomalies des dermatoglyphes et des phanères :

Il existe une persistance des coussins pulpairex foëtaux (fig. 4). Ce signe n'est pas pathognomonique du SK mais fait partie des critères diagnostiques: il est observé chez de nombreux patients avec déficit intellectuel (syndrome de Rubinstein-Taybi, syndrome de Pitt-Hopkins, etc.) et dans la population générale. Les anomalies des phanères sont parfois proches de celles des patients atteints de dysplasies ectodermiques (ongles fragiles, courts, cassants, sécheresse cutanée, kératose pileaire, cheveux et sourcils rares, dents coniques, oligodontie).[4]



Figure 4 : coussinets pulpairex (fetal pads)

H. Malformations cardiaques

Il existe des malformations cardiaques chez 40-50 % des patients. Les principales anomalies observées sont des communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires ainsi que des coarctations de l'aorte. [6 ;4]

I. Anomalies urogénitales

Des anomalies rénales et urinaires existent chez 25 % des patients. Ces anomalies sont diverses telles que : une hydronéphrose, une anomalie de position du rein, des dysplasies rénales, duplication du système collecteur.[4]

Les garçons présentent des anomalies génitales telles qu'une cryptorchidie dans 25 % des cas et plus rarement un micropénis et hypospadias. Les filles peuvent avoir une hypoplasie des petites et des grandes lèvres.[6 ;10]

J. Anomalies endocriniennes

En moyenne, un quart des filles avec SK présentent une puberté thélarche précoce avec un développement de la poitrine dès l'âge de quatre mois.(7%-50%)[4]. Ce constat ne correspond pas obligatoirement à une puberté précoce qui est plus rare. Dans 15 à 25 % des cas, il a été décrit des déficits en hormone de croissance, une hypothyroïdie ou un hyperinsulinisme [10].

K. Anomalies gastro-intestinales et hépatiques

Les anomalies gastro-intestinales ne sont pas fréquentes et sont présentes chez seulement 5 % des patients. Parmi elles, on retrouve des malrotations intestinales, des anomalies de l'anus et du rectum, des fistules ano-vestibulaires. Une hernie diaphragmatique congénital ainsi qu'une éventration ont été décrits.[10]. Des anomalies hépatiques peuvent être présentes telles qu'une atrésie des voies biliaires, une fibrose hépatique. Par ailleurs, les patients souffrent souvent d'alternance diarrhée/constipation encore mal comprise.[4]

L. Déficit immunitaire et maladies auto-immunes

Environ 55% des patients ont une susceptibilité augmentée aux infections, présentant en particulier des otites moyennes chroniques, des infections des voies respiratoires hautes et plus rarement des pneumopathies. Cette augmentation de l'incidence des infections pourrait être due à des anomalies anatomiques telles que les fentes palatines ou les autres anomalies craniofaciales mais pourrait aussi être due à des anomalies immunologiques. En effet, il a été décrit des déficits combinés variables communs légers. [6 ;4]. Enfin, les patients atteints de SK présentent une susceptibilité accrue de développer des maladies auto-immunes telles que thrombopénie, anémie hémolytique, neutropénie auto-immune, vitiligo.[10]. Pour cela, une évaluation et une surveillance hématologique adaptée sont nécessaire chez tout patient avec un SK.[6]

M. Cancer

Il n'y a pas de cas plus fréquents de cancer chez les patients atteints du SK bien que le gène KMT2D soit également impliqué dans des médulloblastomes et des lymphomes non hodgkiniens. Des mutations somatiques et non germinales sont impliquées.

3. Aspects génétiques

Le diagnostic du syndrome de Kabuki ne doit être considéré comme définitif qu'une fois la preuve en génétique moléculaire établie. Le SK a été rapporté dans de multiples groupes ethniques. La plupart des patients sont des cas sporadiques mais on a pu observer quelques cas de transmission familiale.[1 ;2] L'étude de ces cas familiaux a suggéré une transmission autosomique dominante qui a été confirmée par l'identification de mutations ponctuelles dans le gène KMT2D en 2010 par Ng et al suite au séquençage d'« exome ». Ce gène a été reconnu après plusieurs études

comme le gène causatif majeur pour le syndrome de Kabuki avec une fréquence de mutations entre 56% et 75% chez les patients. [6][4]. Par ailleurs, le SK se caractérise par une hétérogénéité génétique, et des études menées chez des patients avec un phénotype évocateur avec analyse de KMT2D négative ont objectivé un autre mode de transmission lié à l’X avec l’implication d’un autre gène, le gène KDM6A. Aussi des réarrangements chromosomiques ont été rapportés.

3.1. Principal gène en cause : le gène KMT2D

Ce gène est mieux connu sous le nom de MLL2, également appelé ALR (ALL1-related gene). Il est situé sur le chromosome 12 (12q13.12), est composé de 54 exons qui codent 5537 acides aminés (fig. 5). La protéine codée est une méthyltransférase (histone-3-lysine-4-méthyltransférase) composée de plusieurs domaines : 7 domaines PHD (plant homeodomain), un domaine HMG-binding motif (high mobility group), un domaine FYRC et FYRN, un domaine SET au niveau C terminal et un domaine post-set.

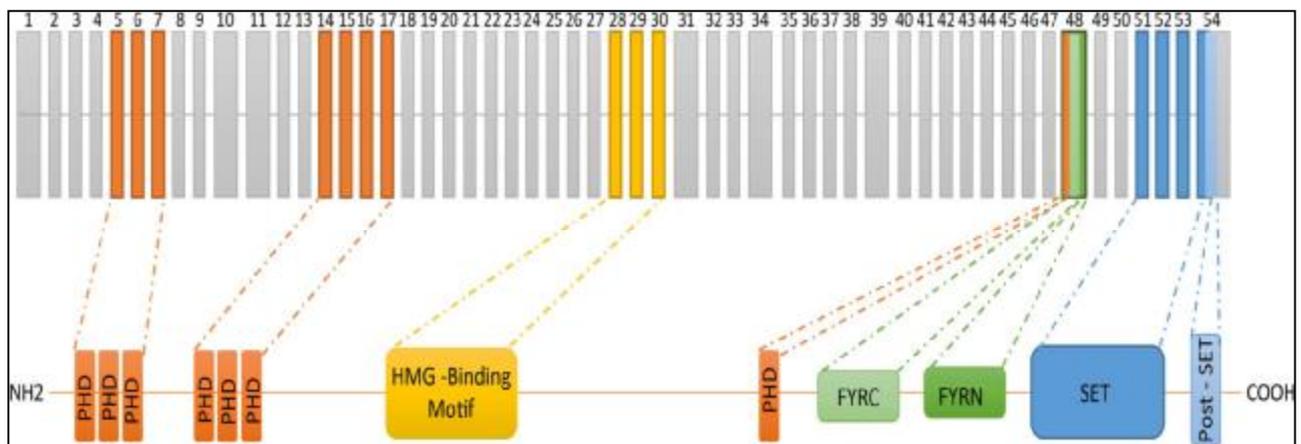


Figure 5 : Représentation schématique du gène et de la protéine KMT2D.

Partie supérieure du schéma : le gène. Les exons sont représentés par des rectangles et les introns par des lignes. Les couleurs correspondent aux séquences codant les domaines correspondants dans la protéine.

Partie inférieure du schéma : la protéine et ses différents domaines : PHD (plant homeodomain), HMG (high mobility group), FYR (F/Y rich domain). KMT2D : lysine (K)-specific methyltransferase 2D.

3.1.1. Rôles de la protéine KMT2D

La protéine KMT2D appartient à la famille des protéines à domaine SET. Elle s'organise en complexe COMPASS-like (COMplex Proteins ASSociated with set-1) qui induit la méthylation de l'histone 3 à la position 4 (correspondant à une lysine). Cette méthyltransférase a une forte homologie avec la protéine set1 chez la levure et trithorax chez la drosophile, ce qui permet d'étudier ses gènes cibles sur des modèles animaux [4]. La protéine histone a un rôle dans la compaction de l'ADN et donc dans sa *transcription*. La méthylation de l'histone par la protéine KMT2D active la transcription de gènes cibles qui ont des fonctions diverses : polarisation cellulaire, prolifération, transduction du signal-primordial pour le développement et l'embryogenèse (en particulier la neurogénèse) [7]. L'hétérogénéité clinique de la maladie peut s'expliquer par l'effet pléiotrope de KMT2D mais aussi par son expression variable selon les tissus et les stades de développement. Son rôle relativement précoce au cours de l'embryogenèse explique que plusieurs organes d'origine tissulaire différente puissent être touchés. La protéine KMT2D interagit via son motif hélicoïdal LXXLL avec les récepteurs nucléaires hormonaux. Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription hormono-dépendants qui déclenchent la transduction du signal dans plusieurs voies de signalisation [7]. KMT2D joue un rôle co-activateur du récepteur aux estrogènes ERα [4].

3.1.2. Mutations ponctuelles

Le séquençage d'exome réalisé en 2010 chez 10 individus atteints de SK a permis d'identifier le gène KMT2D comme cause majeure [7]. Selon différentes études, une mutation du gène KMT2D est trouvée dans 56 à 75 % des cas (tableau 1) [6-4]. La plupart des mutations entraînent l'apparition d'une protéine tronquée. Les mutations non-sens et induisant un décalage du cadre de lecture résultent en une protéine plus courte avec perte totale ou partielle de la partie C terminale. « C'est dans cette région que se trouvent les domaines les plus conservés : la région hélicoïdale LXXLL qui recrute le complexe KMT2D au niveau des promoteurs des gènes cibles des récepteurs aux estrogènes a, les régions FYRN et FYRC et le motif catalytique SET, qui assure l'activité méthyltransférase ». La pathogénèse est très probablement due à un mécanisme *d'haplo-insuffisance*. L'étude des mutations du site d'épissage prédit en général la formation d'une protéine aberrante. Enfin, la majorité des mutations faux-sens se trouvent dans la région C terminale de la protéine. En effet, 65,7 % d'entre elles sont localisées à l'extrémité 3' du gène. Une grande partie des mutations faux-sens (35 %) est trouvée dans l'exon 39 et 48 du gène qui codent pour les régions PHD, FYRN et FYRC de la protéine. Cinq mutations faux-sens ainsi qu'une délétion récurrente ont été identifiées dans les exons 52-53 qui codent pour le domaine SET. [4-7]

Tableau 1 : revue de l'ensemble des études du gène KMT2D dans la littérature du syndrome de Kabuki

<i>Étude</i>	<i>Taille de la cohorte</i>	<i>KMT2D+</i>
<i>Micale et al. (2014)</i>	303	133
<i>Banka et al. (2012)</i>	116	74
<i>Hannibal et al. (2011)</i>	110	81
<i>Makrythanasis et al (2013)</i>	86	45
<i>Miyake et al. (2013)</i>	81	50
<i>Micale et al (2011)</i>	62	45
<i>Ng et al (2010)</i>	53	35
<i>Paulussen et al (2011)</i>	45	34
<i>Li et al (2011)</i>	34	19
<i>Total des patients</i>	<i>890</i>	<i>516 (58%)</i>

3.1.3. Mutations en mosaïque

Trois cas de mutations en mosaïque chez des patients atteints de SK ont été rapportés [4]. La fréquence de l'allèle muté dans les cellules sanguines ne dépassait pas 15 % mais ce taux pourrait être différent dans les autres tissus. L'haplo-insuffisance de KMT2D dans quelques cellules peut suffire à entraîner des effets phénotypiques délétères. L'existence de mosaïques germinales n'a pas été prouvée car aucun cas de récurrence familiale avec parents non atteints n'a été rapporté pour le moment.

3.1.4. Grands réarrangements

Sur une étude de 258 patients chez lesquels aucune mutation ponctuelle du gène KMT2D n'avait été trouvée, trois étaient porteurs de réarrangements dans le gène KMT2D (délétion en mosaïque de tout le gène KMT2D, délétion terminale des exons 43 à 54, et duplication des exons 15 à 34) [4,6]. Ces mutations n'avaient pas été détectées par séquençage Sanger ni par puce à ADN. Un test complémentaire quantitatif tel que la MLPA (Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification) peut mettre en évidence ce type de réarrangement et doit être envisagé dans le cadre du diagnostic moléculaire. Ce type de mutation est une cause rare du syndrome de Kabuki.[6-4-7]

3.1.5. Corrélation génotype-phénotype

Le génotype de KMT2D est-il prédictif du phénotype et existe-t-il des caractéristiques cliniques différentes entre les patients présentant une mutation de KMT2D (KMT2D+) et ceux n'en présentant pas (KMT2D-) ? D'après les études réalisées jusqu'à ce jour, certains constats ont été établis en fonction du statut mutationnel KMT2D. Un score phénotypique a été proposé par Makrythanasis et al en 2013 afin de prédire le statut KMT2D avec un total allant de 0 à 10. Plusieurs items dysmorphiques sont analysés avec un chiffre attribué à chaque signe clinique. (Tableau 2). Le score moyen des patients KMT2D+ (6,1) était supérieur que chez les patients KMT2D- (4,5). [10]

Les patients KMT2D+ souffrent plus fréquemment de malformations urogénitales, de difficultés alimentaires, de thélarche précoce, de fentes labio-palatines, d'hyperlaxité des articulations, et d'un déficit intellectuel plus marqué. L'analyse des caractéristiques faciales (sourcils arqués, racine du nez large, pointe nasale déprimée) avec l'établissement d'un score de morphologie faciale a permis de

montrer que la majorité des patients KMT2D+ présentait un physique typique du syndrome. Cependant, certains patients KMT2D+ ont un morphotype atypique. [10]

Tableau 2 : Proposed Phenotypic Scoring System for Kabuki Syndrome

Clinical Finding	Phenotypic Feature Details	Possible Score
Facial features	<ul style="list-style-type: none"> • Arched eyebrows w/sparse lateral one third • Blue sclerae • Everted lower eyelids • Long palpebral fissures • Ptosis • Strabismus • Large dysplastic ears • Broad nasal root • Flat nasal tip • Abnormal dentition • Oligodontia • High or cleft palate • Micrognathia • Thin upper and full lower lip • Lip nodules 	1-5 points ¹
Limb/extremity features	<ul style="list-style-type: none"> • Brachy- or clinodactyly • Hip dislocation • Lax joints • Persistent fetal pads 	0-1 point ²
Microcephaly		1 point
Short stature		1 point
Heart		1 point
Kidney		1 point
TOTAL		0-10 points

Adapted from [Makrythanasis et al \[2013\]](#)

1. 0-3 features = 1 point; 4-6 features = 2 points; 7-9 features = 3 points; 10-12 features = 4 points; 13-15 features = 5 points

2. 0-1 feature = 0 points; 2-4 features = 1 point

3.2. Hétérogénéité génétique : le gène KDM6A

Le gène KDM6A (ou UTX) est situé sur le chromosome X, constitué de 29 exons et code pour la protéine KDM6A, composée de deux domaines fonctionnels. Le premier est un domaine catalytique qui confère à la protéine son rôle d'histone-déméthylase (déméthylation de la lysine 27 de l'histone H3). Le second domaine joue un rôle dans le remodelage de la chromatine. KDM6A interagit avec la protéine KMT2D et, comme elle, joue un rôle dans l'expression tissulaire spécifique des gènes et est impliquée dans le processus de développement et le cycle cellulaire [4]. À l'heure actuelle, 20 cas de SK ont été rapportés avec mutation KDM6A [6].(tableau 3)

Tableau 3 : revue des études avec syndrome de Kabuki KDM6A+

<i>Étude</i>	<i>KDM6A+</i>
<i>Banka et al. (2015)</i>	7
<i>Lederer et al. (2012)</i>	3
<i>Lederer et al (2014)</i>	4
<i>Miyake et al. (2013)</i>	5
<i>Lindgren et al (2013)</i>	1
<i>Total des patients</i>	20

3.2.1. Remaniements géniques

Lederer et al a réalisé en 2012 un criblage de 10 gènes interagissant avec le gène KMT2D chez 22 patients et a pu identifier une délétion dans le gène KDM6A chez trois patients. Il s'agissait de 2 délétions partielles (exons 21 à 29, exons 5 à 9) et d'une délétion complète du gène [29]. Deux de ces patients étaient des femmes. L'expression du gène KDM6A localisé sur le chromosome X inactif n'est pas complètement nulle. Il a été observé que l'allèle délété était majoritairement porté par le chromosome X

inactivé, qui est moins exprimé que l'allèle normal. Cela fait penser que l'inactivation préférentielle du chromosome X portant l'allèle muté a pour rôle de conférer un avantage de survie à la lignée cellulaire normale. Le troisième patient était un homme mais ne présentait pas un phénotype plus sévère que les femmes. Il est à noter qu'il existe un paralogue (84 % d'homologie) du gène KDM6A, le gène UTY sur la région non pseudo-autosomale du chromosome Y. Le gène UTY compenserait en partie la perte du gène KDM6A. [4-7-29-10]

3.2.2. Mutations ponctuelles

Le criblage du gène KDM6A chez des patients présentant le syndrome Kabuki a permis d'identifier 13 mutations ponctuelles chez 16 patients [9]. Il s'agissait de mutations prédites pour induire la synthèse d'une protéine tronquée, et d'une délétion au niveau d'un domaine fonctionnel de la protéine. [4-6-9] (figure 6)

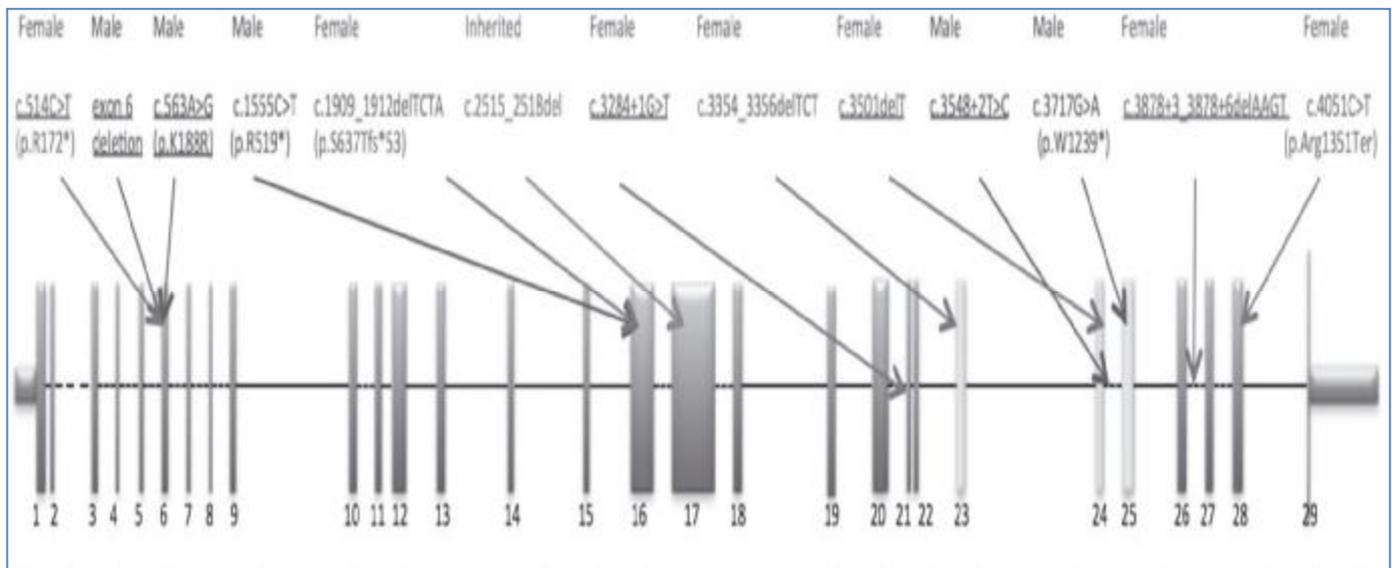


Figure 6 : profil de l'ensemble des mutations KDM6A dans le SK connues à l'heure actuelle [6]

3.3. Perspectives

Le diagnostic génétique du SK consiste à rechercher en première intention des mutations dans le gène KMT2D qui est le plus souvent en cause. La recherche de mutations ponctuelles par séquençage Sanger doit être complétée par la recherche de grands réarrangements par la technique du MLPA. L'hétérogénéité génétique de la maladie implique de rechercher d'autres mutations dans le gène KDM6A ou de grands réarrangements par puce à ADN chez les patients KMT2D-.

Malgré cette recherche, certains patients ne présentent aucune anomalie moléculaire ou cytogénétique connue.

4. Diagnostics différentiels

Vu que le diagnostic du syndrome de Kabuki est essentiellement clinique, il existe quelques diagnostics dont les signes cliniques peuvent interférer et chevaucher avec ceux de ce syndrome. Par ailleurs, la dysmorphie faciale reste le maître symptôme pour faire la distinction. On en cite :

- Le syndrome de CHARGE :

Qui partage avec le SK les signes suivants : une fente palatine, des malformations cardiaques, un colobome et un retard de croissance. Cependant, les traits du visage et les coussinets pulpaire présents au premier plan dans SK sont distinctes de celles dans le syndrome de CHARGE. Des mutations dans CHD7 sont à l'origine de ce syndrome et la transmission est autosomique dominante.(figure7)



Figure 7 : syndrome de CHARGE

- Syndrome de la délétion 22q11 :

Qui présente en commun avec le SK les signes suivants : une fente palatine, des malformations cardiaques congénitales et des anomalies des voies urinaires. Cependant, les différents traits caractéristiques du visage vu dans les deux syndromes devraient les distinguer.(figure8)



Figure 8 : Syndrome délétion 22q11

- Les syndromes liés au gène IRF6 :

Van der Woude syndrome et le syndrome facio-génito-poplité, qui présentent aussi une fente labiale et/ou palatine, et un aspect de petites dépressions au niveau de la lèvre inférieure. Par ailleurs, les personnes souffrant de ces troubles ne possèdent pas d'anomalies de croissance ni de développement, pas de malformations cardiaques, et surtout pas le faciès du syndrome de Kabuki. Les ptérygions ne sont pas communs chez les personnes atteintes de SK.(figure9)



Figure 9 : fente labiopalatine dans le syndrome Van der Woode

- Syndrome brachio-oto-rénal (BOR) :

Qui présente en particulier des « ear pits » (petits puits au niveau des oreilles), des oreilles en forme de tasse, une perte d'audition, et des anomalies rénales. Cependant, il n'y a pas de dysmorphie faciale, la croissance et le développement sont normaux. Dans le syndrome BOR, les anomalies rénales communes sont l'hypoplasie et/ou agénésie rénale, tandis que dans SK les anomalies rénales comprennent généralement hydronéphrose et malposition. (figure10)



Figure 10 : aspect du visage et « ear pits » dans le syndrome BOR

- Syndrome d'Ehlers Danlos de type hypermobile ou le syndrome de Larsen :

Dans ce syndrome, l'hypermobilité articulaire est particulièrement significative (y compris la luxation congénitale de la hanche et dislocations rotuliens) et les sclérotiques sont bleues. Il n'y a pas de malformations majeures impliquant d'autres systèmes ni les signes mineurs typiques du SK. (figure11)



Figure 11 : hyperlaxité dans le cadre de syndrome d'Ehlers Danlos hypermobile

- Anomalies du chromosome X et une variété d'autres anomalies chromosomiques qui peuvent présenter des caractéristiques similaires avec le visage, les malformations cardiaques congénitales et de retard de croissance. Celles-ci peuvent facilement être distinguées du SK par une analyse de puce à ADN (CGH array). On cite en particulier le syndrome de Turner (monosomie X) dans sa forme en mosaïque qui présentent des signes de syndrome de Kabuki-like vu l'aspect des fissures palpébrales allongées et les sourcils épais [6]. (figure12)



Figure 12 : patiente avec syndrome de Turner présentant un faciès Kabuki-Like

- Syndrome d'HARDIKAR :

Associant particulièrement une hyperbilirubinémie prolongée avec fente labiale et palatine. Toutefois, les personnes ayant un SK ne développent généralement pas de rétinopathie pigmentaire ou une cholangite sclérosante, comme on le voit dans le syndrome Hardikar. (figure13)



Figure 13 : fente labiale dans le syndrome d'HARDIKAR

5. Prise en charge des patients

Le Syndrome Kabuki est un diagnostic essentiellement clinique et qui reste un diagnostic d'expertise. Il est basé sur l'interprétation de l'association de variations morphologiques faciales en particulier. Il est difficile à réaliser avant l'âge de 1 an et après l'âge de 16-18 ans du fait de l'évolution des variations morphologiques. (Cf critères diagnostiques).

Du fait de son hétérogénéité clinique, la prise en charge de ce syndrome doit donc être multidisciplinaire et adaptée aux symptômes cliniques et paracliniques afin d'éviter toute situation de sur-handicap.

Au moment du diagnostic l'examen cherche à faire le point des problèmes médicaux qu'il faut prendre en charge.

Ø Bilan des malformations congénitales

Elles peuvent être nombreuses et imposent au moment du diagnostic des consultations systématiques auprès des médecins spécialistes impliqués. Ce bilan comprendra :

- Un examen clinique complet avec prise des mensurations
- Le dépistage des troubles auditifs est obligatoire et un suivi ORL est nécessaire tout au long des premières années de la vie.
- Un avis ophtalmologique doit être proposé.
- Echographies diverses à la recherche principalement de malformations cardiaques (dans 50% des cas) et rénales (dans 25 à 30% des cas).
- Electroencéphalogramme si crises convulsives

Ø Bilan des anomalies biologiques

Certaines anomalies présentes à la naissance ne pourront être reconnues que par un bilan biologique :

- Numération formule sanguine avec numération des plaquettes : environ 10% des patients présentent des manifestations auto-immunes à type d'anémie, de thrombopénie, de neutropénie ou de pancytopénie auto-immune
- Bilan endocrinien à la recherche d'un déficit en hormone de croissance, d'un hyperinsulinisme.

Toute anomalie mise en évidence lors du bilan initial doit être prise en charge par l'équipe médicale spécialisée.

Ø Surveillance

- La surveillance générale sera programmée par le Pédiatre puis le Médecin de famille avec la famille en fonction des problèmes médicaux.

- *Surveillance clinique : croissance, alimentation, troubles de la déglutition, audition, infections ORL et respiratoires, développement psychomoteur et mouvements épileptiques, troubles phonatoires et du langage, anomalies, cardiaques, ophtalmologie, déficit immunitaire, déficit en hormone de croissance, hyperinsulinisme...*

C'est le suivi régulier et une prise en charge précoce et adaptée de l'enfant qui doit permettre d'offrir la meilleure qualité de vie à l'âge adulte.

Des équipes spécialisées ont établi des fiches de suivi pratique en fonction de l'âge.

v De la naissance à un 5 ans :

De la naissance à 5 ans	Evaluation pédiatrique régulière	Suivi Spécialiste
Naissance à 1 an	<ul style="list-style-type: none"> · Bilan initial, · malformatif (échographie cardiaque, échographie abdomino-rénale, radiographies du rachis) · biologique (hématologique, biochimique et endocrinien) 	<ul style="list-style-type: none"> - Examen ORL, - examen ophtalmologique, - examen cardiaque, - examen par un généticien, - structure de prise en charge
1 an	Evaluation du développement général : croissance pondérale et staturale, crises convulsives, difficultés alimentaires, Tension Artérielle (TA)	<ul style="list-style-type: none"> - Consultations ORL, - Ophtalmologique, - Neurologique
2 ans	Evaluation du développement général : croissance pondérale et staturale, crises convulsives, difficultés alimentaires. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique,
3 ans	Evaluation du développement général. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
4 ans	Evaluation du développement général. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
5 ans	Evaluation du développement général. TA	Bilan ORL, examen ophtalmologique, examen dentaire
<p>NB: si anomalies aortiques, surveillance annuelle du diamètre aortique si épilepsie: IRM cérébrale de référence</p>		

v De 5 ans à 12 ans :

De 5 ans à 12 ans	Evaluation pédiatrique régulière	Suivi Spécialiste
5 ans	Evaluation du développement général. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
6 ans	Evaluation du développement général; évaluation croissance staturale et pondérale. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
7 ans	Evaluation du développement général. évaluation croissance staturale et pondérale. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
8 ans	Evaluation du développement général, évaluation croissance staturale et pondérale. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
9 ans	Evaluation du développement général. Evaluation croissance staturale et pondérale, évaluation pubertaire chez les filles. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
10 ans	Evaluation du développement général; évaluation croissance staturale et pondérale, évaluation pubertaire chez les filles. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen cardiaque, neuropédiatrie si épilepsie
11 ans	Evaluation du développement général. Evaluation croissance staturale et pondérale, évaluation pubertaire chez les filles. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
12 ans	Evaluation du développement général; évaluation croissance staturale et pondérale, évaluation pubertaire chez les filles. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire, neuropédiatrie si épilepsie
<p>NB: si taille <3ème percentile: dosage de la GH si suspicion de scoliose: radiographies du rachis NFS et bilan thyroïdien tous les 2 à 3 ans</p>		

▼ De 12 ans à l'âge adulte

De 12 ans à l'age adulte		Evaluation	Suivi Spécialiste
12 ans	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général; évaluation pubertaire chez les filles. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
13 ans		Evaluation du développement général. Puberté. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
14 ans		Evaluation du développement général; Puberté. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
15 ans		Evaluation du développement général. Puberté. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire
16 ans	Consultation médicale	Evaluation du développement général; Puberté. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire; Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence
17 ans		Evaluation du développement général. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire; Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence
18 ans		Evaluation du développement général. TA	Consultations ORL, Ophtalmologique, examen dentaire; Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence

▼ A l'âge adulte

Consultations médicales régulières :

- Examen clinique physique et neurologique.
- Surveillance des risques particuliers : obésité, troubles psychiatriques.
- Vaccinations importantes chez l'adulte et contrôle de l'efficacité des vaccinations
- Consultations ORL
- Consultations d'Ophtalmologie
- Soins dentaires
- Consultation avec un gynécologue spécialisé pour les femmes
- Autres consultations de spécialiste en fonction des pathologies existantes (cardiologie, neurologie, endocrinologie, psychologue, psychiatre...)
- Bilan hématologique, endocrinien, contrôle de l'immunité effective des vaccinations effectuées
- *Surveillance clinique : obésité, ophtalmologie, audition, gynécologique, maladies auto-immunes, intégration sociale et professionnelle, troubles du comportement, pathologies psychiatriques...*

Ø Prise en charge paramédicale d'un patient ayant un syndrome Kabuki

La prise en charge paramédicale démarre dès que les premières difficultés dans le développement psychomoteur sont rencontrées. Elle sera souvent débutée alors que le diagnostic de syndrome Kabuki n'est pas encore connu. La prise en charge paramédicale est toujours pluridisciplinaire et doit être coordonnée. Elle implique :

- Kinésithérapie : Une prise en charge précoce de l'hypotonie et des troubles de la motricité par des séances de kinésithérapie dès les premiers signes afin d'acquérir plus rapidement les étapes motrices de l'enfant : tenue de tête, station

assise, passage assis-couché, déplacement en rampant, 4 pattes, station debout puis acquisition de la marche.

- Orthophonie : Les séances doivent débuter précocement dès le repérage du retard de langage et des difficultés orthophoniques et phonatoires. Elles ont pour but de lutter contre l'hypotonie bucco linguale et de préparer l'apprentissage du langage.

- Psychomotricité : Une aide en psychomotricité permettra à l'enfant d'améliorer la motricité globale et fine et à mieux construire son schéma corporel.

- Ergothérapie : elle est souvent nécessaire. L'aide en ergothérapie complète la prise en charge psychomotrice en particulier pour favoriser l'utilisation d'ordinateur parfois indispensable à cause des difficultés de graphisme de l'enfant.

- Selon la nécessité : Prise en charge par un orthoptiste, orthodontiste, prothésistes auriculaires.

- Soutien psychologique : il est essentiel pour aider l'enfant ou sa famille (parents, fratrie,...).

- Scolarisation : elle peut être très variable pour les enfants avec un syndrome Kabuki, allant de l'enseignement en classe ordinaire à l'enseignement en classe spécialisée. Il faut donc prévoir un projet personnalisé à chaque enfant. L'accompagnement scolaire est indispensable. Une aide personnalisée par une Auxiliaire de Vie Scolaire est souvent nécessaire.

La prise en charge est pluridisciplinaire, elle doit être poursuivie pendant l'enfance et l'adolescence. Elle sera d'autant plus efficace qu'un partenariat entre les parents, les différents professionnels médicaux, paramédicaux, les assistantes sociales, les psychologues et les professionnels de l'Education Nationale s'installe.

CONSEIL

GÉNÉTIQUE

1. Mode de transmission

À l'heure actuelle, on distingue sur le plan moléculaire deux syndrome de Kabuki en fonction du gène mis en cause : le syndrome de Kabuki 1 dû à des mutations du gène KMT2D et hérité selon un mode autosomique dominant et le syndrome de Kabuki 2 dû à des mutations du gène KDM6A avec une transmission liée à l'X.

L'évaluation du risque de récurrence et de transmission à la descendance ne peut être réalisée qu'une fois le diagnostic moléculaire a été établi chez une personne malade au sein de la famille dite « propositus » ou « cas index »

2. Risque chez les membres de la famille

- *Syndrome de Kabuki 1 (KMT2D)*

Ø Les parents du cas index :

- Une minorité de personnes diagnostiquées avec KS1 ont un parent atteint.
- Un propositus peut avoir ce syndrome à la suite d'une nouvelle mutation du gène KMT2D qui est apparu chez lui lors de la conception sans être transmise par les parents. La proportion des cas avec des mutations de novo est inconnue mais reste élevée d'après les études cliniques.
- Si la mutation retrouvée chez le propositus n'a pas été détecté sur l'ADN des leucocytes de l'un des parents, il existe deux explications possibles : un mosaïcisme de la lignée germinale chez un parent ou une mutation de novo chez le propositus. Bien qu'aucun cas de mosaïcisme de la lignée germinale n'ait été rapporté, il reste une possibilité.
- Si la mutation responsable du syndrome chez le cas index a été identifiée, les deux parents peuvent se faire tester pour cette anomalie. Par ailleurs, si aucune mutation n'a été retrouvée chez le cas index, une évaluation clinique de ses parents, y compris un examen physique complet par un médecin

généticien, est indiquée pour évaluer les caractéristiques phénotypiques compatibles avec un syndrome de Kabuki. en effet, Cette évaluation peut retrouver un parent affecté mais ayant échappé au diagnostic en raison d'une présentation phénotypique mineure. Par conséquent, une histoire familiale apparemment négative ne peut être confirmée jusqu'à ce que des évaluations appropriées aient été effectuées.

- Remarque: Si le parent est la 1^{ère} personne chez laquelle la mutation a survenu, il peut s'agir d'un mosaïcisme somatique chez lui et le phénotype peut être plus atténué.

Ø Fratie du propositus :

- Le risque pour les frères et sœurs dépend du statut génétique des parents du propositus.
- Si un parent est affecté, le risque pour les frères et sœurs est de 50%.
- Lorsque les parents ne semblent apparemment pas affectés (évalués par des tests de génétique moléculaire ou par une évaluation clinique approfondie), le risque pour les frères et sœurs d'un proband semble être faible.
- Si la mutation du propositus n'a pas été retrouvée dans l'ADN de leucocytes de l'un des parents, le risque chez la fratrie est faible, mais supérieur à celui de la population générale en raison de la possibilité de mosaïcisme de la lignée germinale.

Ø Descendance du propositus :

- Chaque enfant d'un individu avec le syndrome de Kabuki 1 lié au gène KMT2D a 50% de risque d'hériter de la mutation responsable de la maladie.

Ø Autres membres de la famille :

Le risque pour les autres membres de la famille dépend du statut mutationnel des parents du propositus. Si un parent est atteint, les membres de sa branche familiale peuvent être à risque.

- *Syndrome de Kabuki 2 (KDM6A) :*
 - À ce jour, 20 cas de syndrome de Kabuki 2 avec mutations ou délétions du gène KDM6A ont été rapportés;
 - Une transmission liée à l’X a été proposée. Par ailleurs, des cas des deux sexes avec anomalie KDM6A sont retrouvés et sans grande variation phénotypique entre les deux sexes.
 - 13 cas correspondent à des mutations de novo.
 - Vu le portage du gène KDM6A sur le chromosome X, 3 patientes ont bénéficié d’analyse de son inactivation, et le chromosome X porteur de la mutation était actif dans un grand pourcentage de leurs cellules.
 - Un seul cas de transmission familiale sur trois générations a été rapporté en 2014 par une équipe belgo-britannique (Lederer et al 2014). Il s’agit de deux frères avec des traits cliniques Kabuki-like chez lesquels une mutation KDM6A a été retrouvée. Cette anomalie a été retrouvée également chez leur mère et leur grand-mère et elles qui présentaient toutes les deux des traits phénotypiques très atténués.
 - Vu le faible nombre des cas rapportés avec mutation KDM6A, d’autres études sont nécessaires afin de prodiguer un conseil génétique adéquat.

3. Implications du conseil génétique :

Ø La planification familiale :

- Le moment optimal pour la détermination du risque génétique, la clarification du statut de porteur, et la discussion de la disponibilité du dépistage prénatal est avant la grossesse.
- Il convient de proposer un conseil génétique (y compris la discussion des risques potentiels pour la progéniture et options de reproduction) pour les jeunes adultes qui sont touchés, ou sont porteurs.
- Le stockage de l'ADN dans les banques d'ADN (généralement extrait de globules blancs) doit être proposé aux personnes affectées et leurs parents pour une éventuelle utilisation ultérieure. Et ce, vu que les méthodes d'analyse génétique sont en perpétuelle évolution et la relecture des ADN stockés pourrait servir à une meilleure compréhension des gènes et des maladies dans l'avenir.

Ø Dépistage prénatal :

- Si la mutation causale a été identifiée dans un membre atteint de la famille, le diagnostic prénatal pour les grossesses à risque de syndrome de Kabuki est possible par l'analyse de l'ADN extrait des cellules fœtales obtenues par amniocentèse (habituellement réalisée vers 15-18SA) ou prélèvement de villosités choriales (généralement effectuée à 10-12 SA).

Ø Diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) :

- Il peut être une option pour certaines familles dans lesquelles la mutation responsable de la maladie a été identifiée.

- Par ailleurs, il s'agit d'une procédure lourde et longue avec recours à la stimulation hormonale et fécondation in vitro. Au stade de 8 cellules de l'œuf fécondé, une cellule peut être analysée vis-à-vis de la mutation connue afin de ne réimplanter que les embryons sains non porteurs.

CONCLUSION

À travers cette étude de la première série marocaine à propos du syndrome de Kabuki réalisée suite à une collaboration entre le service de génétique médicale du CHU Hassan II de FES et le laboratoire de génétique médicale OSPEDALE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFRENZA-POLAMB, GIOVANNI PAOLO II en Italie, nous pouvons citer les conclusions suivantes :

- Le syndrome de Kabuki est une pathologie rare et les formes sporadiques sont les plus fréquentes.
- Le diagnostic reste essentiellement clinique. Cependant, il est nécessaire de le confirmer par des tests génétiques avec la découverte récente des gènes impliqués.
- Le gène KMT2D est actuellement le gène responsable majeur de ce Syndrome.
- La confirmation du diagnostic a comme effet bénéfique d'améliorer la prise en charge des enfants et la mise en place du dépistage précoce et de la prévention de complications otorhinolaryngologiques, neurologiques, orthopédiques et endocrinologiques dont l'obésité.
- Un conseil génétique peut être proposé au patient mais aussi aux couples. En effet, bien que le risque de récurrence soit faible car les mutations apparaissent presque toujours de novo, le faible risque de mutation en mosaïque pourrait justifier la proposition d'un diagnostic prénatal.
- Une amélioration et un développement des tests génétiques au Maroc s'avèrent nécessaire à l'heure actuelle afin d'assurer une approche génétique adéquate aux patients marocains.

RÉSUMÉ

Syndrome de Kabuki : Première série marocaine

Le Syndrome de Kabuki est une affection génétique rare, associant principalement déficience intellectuelle, un syndrome polymalformatif, et une dysmorphologie spécifique du visage. Il a néanmoins une forte hétérogénéité clinique et biologique avec des symptômes plus rares mais très différents (anomalies endocriniennes, troubles auto-immunes, l'obésité, etc.).

Le diagnostic clinique est difficile car il est basé sur un éventail de facteurs cliniques, radiologiques et biologiques. Les complications sont nombreuses, et le diagnostic précoce de la maladie est essentiel pour une prise en charge optimale.

Le développement de tests génétiques est donc essentiel pour le diagnostic de cette maladie. Récemment, le séquençage de l'exome a permis d'identifier deux gènes responsables de la maladie: *KMT2D* (lysine (K) spécifique de 2D méthyltransférase, mieux connu comme *MLL2* - mixed lineage leukemia), et *KDM6A* (spécifique lysine déméthylase 6A). Les études fonctionnelles de ces gènes devraient aider à clarifier leur rôle dans la pathogenèse de la maladie, en particulier pour tester l'hypothèse de changements épigénétiques cours de l'embryogenèse et le développement. Enfin, comprendre les interactions entre *KMT2D* et de ses gènes cibles pourrait démêler autres gènes candidats pour des cas de syndrome de Kabuki jusqu'ici inexplicés.

Le traitement reste symptomatique. Le pronostic est favorable malgré une morbidité non négligeable et l'espérance de vie dépend davantage des complications cardiaques et immunologiques.

Le but de cette étude est de préciser les particularités génétiques de ce syndrome diagnostiqué chez dix cas colligés au service de génétique médicale du CHU HASSAN II de Fès.

ANNEXES

Annexe 1 : fiche d'exploitation

LEGENDE	yes=present; no= absente; ND= not determined
Name or ID	
Date of Birth	
Gender	
General	
Short stature	
Frequent infections	
Neonatal problems (specify)	
Facial	
Long palpebral fissures	
Everted lower eyelids	
Large dysplastic ears	
Arched eyebrows, sparse lateral one third	
Flat nasal tip	
Abnormal dentition	
High/cleft palate (specify)	
Strabismus	
Blue sclerae	
Micrognathia	
Ptosis	
Broad nasal root	
Oligodontie	
thin upper en full lower lip	
lipnodules	
Limb/skeletal	
Persistent fetal pads	
Brachy/clinodactyly	
lax joints	
hip dislocation	
Visceral anomalies	
Cardiac anomalies (specify)	
Urogenital anomalies (specify)	
Early breast development	
Neurologic	
MR	
Hypotonia	
Microcephaly	
Seizures	
other clinical features	

Annexe 2 : formulaire de consentement Adulte

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ

Participation à une recherche biomédicale

(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis à la personne, l'autre est conservé par l'investigateur)

De : M., Mme, Mlle

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

Le Docteur Samri Imane ,75 Lot Salam Rte Bourkaiz FES MAROC,
tel :+212675049084,, m'a proposé de réaliser un examen biologique intitulé :

Diagnostic moléculaire du syndrome de KABUKI, séquençage du gène MLL2

dont les promoteurs sont le CHU Hassan II , FES ,MAROC et le laboratoire de biologie moléculaire et de cytogénétique, département dell'Eta Evolutiva- U.O.C.de génétique médicale, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sfferenza, ITALIE et l'investigateur principal est le Dr Samri Imane, tel :+212675049084, mail :imane.samri@yahoo...fr, interne en génétique médicale , CHU Hassan II ,FES , MAROC

J'ai reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

Interruption de la participation :

Sans justification et sans compromettre la qualité des soins qui me sont dispensés :

- Je suis libre de refuser de participer à cette étude,
- Je peux interrompre ma participation à tout moment, auquel cas j'en informerai le médecin qui me suit au cours de cette étude, pour qu'il me propose, le cas échéant, une prise en charge adaptée.

En foi de quoi, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche.

Par ailleurs, je pourrai éventuellement être sorti(e) de l'étude par le médecin s'il l'estime nécessaire.

Recueil des données :

Les données ayant trait à mon état de santé, à mes habitudes de vie, à ma situation administrative, demeurent strictement confidentielles et ne peuvent être consultées que par le médecin qui me suit et ses collaborateurs, par des personnes mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel et par des autorités mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

En cas de prise de photos ou de films :

Je donne mon accord pour que des photos ou des vidéos soient prises pour usage diagnostique.

J'ai bien été informé(e) que mes données personnelles seront rendues anonymes, avant d'être intégrées dans un rapport ou une publication scientifique.

Information :

A ma demande, je peux obtenir toute information complémentaire auprès du *Dr Samri Imane*.

Je serai informé(e) de toute nouvelle information, susceptible de modifier ma décision quant à mon accord pour la réalisation de cet examen.

Je serai informé(e) des résultats globaux de l'examen, à l'issue de celui-ci.

Les prélèvements *sanguins* réalisés et inutilisés lors de cette *étude moléculaire du gène MLL2* seront conservés au DNAtèque du CHU Hassan II, Fès, MAROC

Ces prélèvements pourront être utilisés pour des recherches futures portant sur le syndrome de Kabuki et ce dans le respect de la confidentialité.

J'ai bien été informé des conditions de conservation et d'utilisation des prélèvements et :

(Cocher la case correspondant à votre volonté)

- Je n'y suis pas opposé(e).

- J'y suis opposé(e).

Je conserve un exemplaire de cette information.

Annexe 3 : formulaire de consentement mineur

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ

Participation à une recherche biomédicale

(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis à la personne, l'autre est conservé par l'investigateur)

De : Mr

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

Connu père, mère, tuteur, de l'enfant :

Age :

Le Docteur Samri Imane ,75 Lot Salam Rte Bourkaiz FES MAROC,
tel :+212675049084, m'a proposé de réaliser un examen biologique intitulé :

Diagnostic moléculaire du syndrome de KABUKI Séquençage du gène MLL2

dont les promoteurs sont l'Unité de génétique médicale et d'oncogénétique du
CHU Hassan II , FES ,MAROC et le laboratoire de biologie moléculaire et de
cytogénétique, département dell'Eta Evolutiva- U.O.C.de génétique médicale, IRCCS
Ospedale Casa Sollievo della Sfferenza, ITALIE et l'investigateur principal est le Dr
Samri Imane, tel :+212675049084, mail :imane.samri@yahoo...fr, interne en génétique
médicale , CHU Hassan II ,FES , MAROC

J'ai reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour
comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les
contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

Interruption de la participation :

Sans justification et sans compromettre la qualité des soins qui sont dispensés à l'enfant :

- Je suis libre de refuser la participation de l'enfant à cette étude,
- Je peux interrompre sa participation à tout moment, auquel cas j'en informerai le médecin qui le suit au cours de cette étude, pour qu'il lui propose, le cas échéant, une prise en charge adaptée.

En foi de quoi, j'accepte librement et volontairement que l'enfant sous ma responsabilité participe à cette recherche.

Par ailleurs, l'enfant pourra éventuellement être sorti(e) de l'étude par le médecin s'il l'estime nécessaire.

Recueil des données :

Les données ayant trait à l'état de santé de l'enfant, à ses habitudes de vie, à sa situation administrative, demeurent strictement confidentielles et ne peuvent être consultées que par le médecin qui le suit et ses collaborateurs, par des personnes mandatées par le promoteur et astreintes au secret professionnel et par des autorités mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

En cas de prise de photos ou de films :

Je donne mon accord pour que des photos ou des vidéos soient prises pour usage diagnostique.

J'ai bien été informé(e) que ses données personnelles seront rendues anonymes, avant d'être intégrées dans un rapport ou une publication scientifique.

Information :

A ma demande, je peux obtenir toute information complémentaire auprès du *Dr Samri Imane*.

Je serai informé(e) de toute nouvelle information, susceptible de modifier ma décision quant à mon accord pour la réalisation de cet examen.

Je serai informé(e) des résultats globaux de l'examen, à l'issue de celui-ci.

Les prélèvements *sanguins* réalisés et inutilisés lors de cette *étude moléculaire du gène MLL2* seront conservés au DNAtèque du CHU Hassan II, Fès, MAROC

Ces prélèvements pourront être utilisés pour des recherches futures portant sur le syndrome de Kabuki et ce dans le respect de la confidentialité.

J'ai bien été informé des conditions de conservation et d'utilisation des prélèvements et :

(Cocher la case correspondant à votre volonté)

Je n'y suis pas opposé(e).

J'y suis opposé(e).

Je conserve un exemplaire de cette information.

RÉFÉRENCES

- 1- J Pediatr. 1981 Oct;99(4):565-9.
Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency.
Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T.
- 2- J Pediatr. 1981 Oct;99(4):570-3.
A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation.
Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I.
- 3- Am J Med Genet. 1988 Nov;31(3):565-89.
Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients
- 4- <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/> Kabuki Syndrome, Margaret P Adam, Louanne Hudgins, and Mark Hannibal. Last revision May2013
- 5- Clin Genet. 2013 Mar;83(3):201-11. doi: 10.1111/cge.12051. Epub 2012 Nov 26. Unmasking Kabuki syndrome. Bögershausen N1, Wollnik B.
- 6- Arch Pediatr. 2015 Jun;22(6):653-60. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.020. Epub 2015 Apr 28.
Kabuki syndrome: Update and review
Arnaud M, Barat-Houari M, Gatinois V, Sanchez E, Lyonnet S, Touitou I, Geneviève D

- 7- Eur J Hum Genet. 2012 Apr;20(4):381-8. doi: 10.1038/ejhg.2011.220. Epub 2011 Nov 30.
How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome?: MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum.
Banka S¹, Veeramachaneni R, Reardon W, Howard E, Bunstone S, Ragge N, Parker MJ, Crow YJ, Kerr B, Kingston H, Metcalfe K, Chandler K, Magee A, Stewart F, McConnell VP, Donnelly DE, Berland S, Houge G, Morton JE, Oley C, Revencu N, Park SM, Davies SJ, Fry AE, Lynch SA, Gill H, Schweiger S, Lam WW, Tolmie J, Mohammed SN, Hobson E, Smith A, Blyth M, Bennett C, Vasudevan PC, García-Miñaur S, Henderson A, Goodship J, Wright MJ, Fisher R, Gibbons R, Price SM, C de Silva D, Temple IK, Collins AL, Lachlan K, Elmslie F, McEntagart M, Castle B, Clayton-Smith J, Black GC, Donnai D.
- 8- Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):119-24. doi:10.1016/j.ajhg.2011.11.021. Epub 2011 Dec 22. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome.
Lederer D¹, Grisart B, Digilio MC, Benoit V, Crespin M, Ghariani SC, Maystadt I, Dallapiccola B, Verellen-Dumoulin C
- 9- Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2234-43. doi: 10.1002/ajmg.a.36072. Epub 2013 Aug 2. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.
Miyake N¹, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N.
- 10- BMC Med Genet. 2015 Apr 21;16:26. doi: 10.1186/s12881-015-0171-4. Kabuki syndrome: a Chinese case series and systematic review of the spectrum of mutations.
Liu S¹, Hong X², Shen C³, Shi Q⁴, Wang J⁵, Xiong F⁶, Qiu Z⁷.

- 11- Clin Genet. 2015 Mar;87(3):252-8. doi: 10.1111/cge.12363. Epub 2014 Mar 27.
Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2).
Banka S¹, Lederer D, Benoit V, Jenkins E, Howard E, Bunstone S, Kerr B, McKee S, Lloyd IC, Shears D, Stewart H, White SM, Savarirayan R, Mancini GM, Beysen D, Cohn RD, Grisart B, Maystadt I, Donnai D.
- 12- <http://kabukisyndrome.com/>
- 13- <http://www.orpha.net/> Syndrome-de-Kabuki
- 14- Micale et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:38
Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of kabuki syndrome patients
Lucia Micale^{1†}, Bartolomeo Augello^{1†}, Carmela Fusco^{1†}, Angelo Selicorni², Maria N Loviglio¹, Margherita Cirillo Silengo³, Alexandre Reymond⁴, Barbara Gumiero², Federica Zucchetti², Ester V D'Addetta¹, Elga Belligni³, Alessia Calcagnì¹, Maria C Digilio⁵, Bruno Dallapiccola⁵, Francesca Faravelli⁶, Francesca Forzano⁶, Maria Accadia⁷, Aldo Bonfante⁸, Maurizio Clementi⁹, Cecilia Daolio⁹, Sofia Douzgou¹⁰, Paola Ferrari¹¹, Rita Fischetto¹², Livia Garavelli¹³, Elisabetta Lapi¹⁴, Teresa Mattina¹⁵, Daniela Melis¹⁶, Maria G Patricelli¹⁷, Manuela Priolo¹⁸, Paolo Prontera¹⁹, Alessandra Renieri²⁰, Maria A Mencarelli²⁰, Gioacchino Scarano²¹, Matteo della Monica²¹, Benedetta Toschi²², Licia Turolla²³, Alessandra Vancini²⁴, Adriana Zatterale²⁵, Orazio Gabrielli²⁶, Leopoldo Zelante^{1†} and Giuseppe Merla^{1*†}
- 15- Human Molecular Genetics, 2015, Vol. 24, No. 15 4443-4453
Kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development
Peter M. Van Laarhoven^{1,†}, Leif R. Neitzel^{1,†}, Anita M Quintana¹, Elizabeth A. Geiger¹, Elaine H. Zackai³, David E. Clouthier⁴, Kristin B. Artinger^{2,4}, Jeffrey E. Ming³ and Tamim H. Shaikh^{1,2,*}

- 16- American Journal of Medical Genetics 132A:260–262 (2005)
Autoimmune Disorders in Kabuki Syndrome
Jeffrey E. Ming,* Karen L. Russell, Donna M. McDonald-McGinn, and Elaine H. Zackai
- 17- Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):119-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.021.
Epub 2011 Dec 22.
Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome.
Lederer D¹, Grisart B, Digilio MC, Benoit V, Crespin M, Ghariani SC, Maystadt I, Dallapiccola B, Verellen-Dumoulin C.
- 18- Am J Med Genet A. 2005 Jun 15;135(3):278–81.
Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome.
Hoffman JD¹, Ciprero KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Ming JE.
- 19- J Pediatr. 1999 Apr;134(4):480–5.
Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome.
Kawame H¹, Hannibal MC, Hudgins L, Pagon RA
- 20- Clin Dysmorphol. 2002 Apr;11(2):95–102.
Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients.
Wessels MW¹, Brooks AS, Hoogeboom J, Niermeijer MF, Willems PJ.
- 21- Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome – A Clinical Guideline. Available online. 2010.
- 22- Am J Med Genet A. 2014 May;164A(5):1289–92. doi: 10.1002/ajmg.a.36442.
Epub 2014 Mar 24.
A three generation Xlinked family with Kabuki syndrome phenotype and a frameshift mutation in KDM6A.
Lederer D¹, Shears D, Benoit V, Verellen-Dumoulin C, Maystadt I.