



Reçu le :  
13 août 2014  
Accepté le :  
10 mars 2015  
Disponible en ligne  
28 avril 2015



# Le syndrome Kabuki : mise au point et revue de la littérature

## Kabuki syndrome: Update and review

M. Arnaud<sup>a</sup>, M. Barat-Houari<sup>a</sup>, V. Gatinois<sup>a</sup>, E. Sanchez<sup>b</sup>, S. Lyonnet<sup>d</sup>,  
I. Touitou<sup>a,b,c</sup>, D. Geneviève<sup>b,c,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire des maladies rares et auto-inflammatoires, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier, 34394 Montpellier, France

<sup>b</sup> Inserm U1183, Montpellier, France

<sup>c</sup> Université de Montpellier, Montpellier, France

<sup>d</sup> Service de génétique médicale et institut Imagine, Inserm U1163, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

<sup>e</sup> Service de génétique médicale, laboratoire de cytogénétique et plateforme recherche de remaniements chromosomiques par puces à ADN, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, faculté de médecine, université Montpellier 1, CHRU de Montpellier, 34090 Montpellier, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### Summary

Kabuki syndrome (OMIM: 147920) is a rare condition, mainly associating intellectual deficiency, a polymalformative syndrome, and specific morphological changes in the face. It nevertheless has a strong clinical and biological heterogeneity with rarer but very different symptoms (endocrinological anomalies, autoimmune disorders, obesity, etc.). Clinical diagnosis is difficult because it is based on a spectrum of clinical, radiological, and biological factors. Complications are numerous, sometimes interpenetrating, and early diagnosis of the disease is essential for optimal management. The development of genetic testing is therefore essential for the diagnosis of this disease. Recently, exome sequencing has helped identify two genes responsible for the disease: *KMT2D* (lysine (K)-specific methyltransferase 2D, better known as *MLL2* - mixed lineage leukemia), and *KDM6A* (lysine-specific demethylase 6A). Functional studies of these genes should help clarify their role in the pathogenesis of the disease, in particular to test the hypothesis of epigenetic changes during embryogenesis and development. Finally, understanding the interactions between *KMT2D* and its target genes could unravel other candidate genes for hitherto unexplained Kabuki syndrome cases.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### Résumé

Le syndrome Kabuki (OMIM : 147920) est un syndrome rare, associant principalement un déficit intellectuel, un syndrome polymalformatif et des variations morphologiques du visage spécifiques permettant le diagnostic. Il présente néanmoins une forte hétérogénéité clinique et biologique comportant des symptômes plus rares mais très divers (problèmes endocrinologiques, maladies auto-immunes, obésité, etc.). Le diagnostic clinique reste difficile car il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. Les complications sont multiples, parfois inter-pénétrantes, et un diagnostic précoce de la maladie est indispensable pour une prise en charge optimale. La mise au point de tests génétiques a donc été essentielle. Récemment, le séquençage de tous les exons (exome) a permis d'identifier successivement deux gènes responsables de la maladie : *KMT2D*, plus connu sous le nom de *MLL2*, et *KDM6A*. Les études fonctionnelles de ces gènes aideront à la compréhension de leur rôle dans la pathogenèse de la maladie, notamment en testant l'hypothèse de modifications épigénétiques lors de l'embryogenèse et du développement. La compréhension des interactions entre *KMT2D* et ses gènes cibles pourrait permettre d'identifier d'autres gènes candidats pour les cas encore inexpliqués de syndrome Kabuki.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

e-mail : [d-genevieve@chu-montpellier.fr](mailto:d-genevieve@chu-montpellier.fr) (D. Geneviève).

## 1. Introduction

Le syndrome Kabuki (SK) est un syndrome rare poly-malformatif 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. 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. La prévalence du SK est estimée à environ 1/32 000 naissances [1]. Des mutations du gène *KMT2D* (lysine (K)-specific methyltransferase 2D), plus connu sous le nom de *MLL2* (mixed lineage leukemia 2, NM\_003482.3) codant pour une méthyl-transférase, ont été identifiées comme responsables du SK pour 56 à 75 % des patients. Le gène *KDM6A* (lysine (K)-specific demethylase 6A, NM\_021140.2) est le deuxième gène identifié dans cette pathologie. Il code une histone-déméthylase. Le nombre de sujets avec mutation dans ce gène est à ce jour faible.

## 2. Caractéristiques cliniques

Le syndrome Kabuki présente une forte hétérogénéité clinique, inter- et intrafamiliale [3]. On peut ainsi observer des anomalies variables d'un patient à l'autre [4,5].

### 2.1. Variations morphologiques craniofaciales

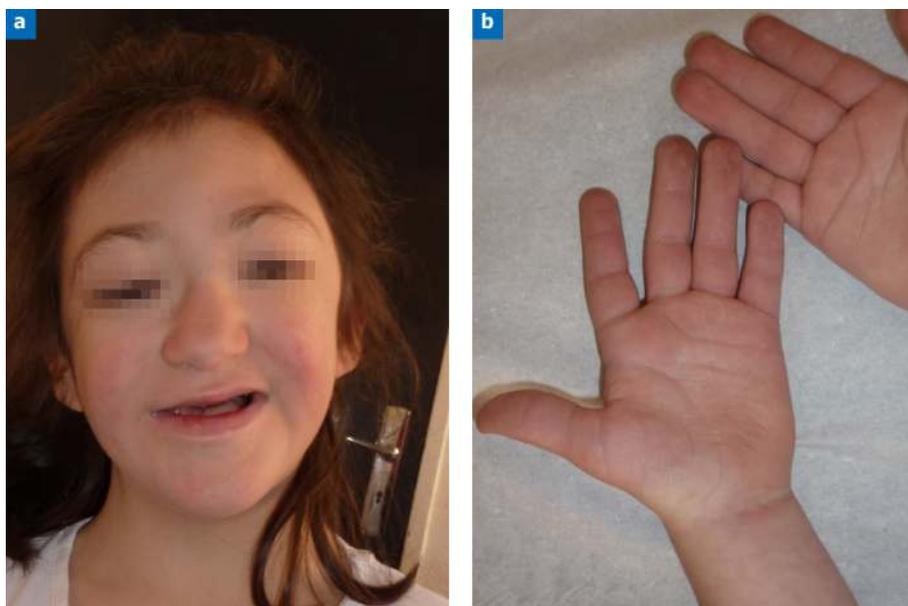
C'est l'analyse morphologique des traits du visage (fig. 1a) combinée aux autres données cliniques, radiologiques et biologiques qui permet au clinicien de suspecter le diagnostic de SK. Les patients présentent le plus souvent des fentes palpébrales allongées avec éversion de la partie externe de la paupière inférieure, des sourcils arqués avec souvent un éparpillement au 1/3 moyen (fig. 2a), une dysplasie des pavillons des oreilles, la pointe nasale déprimée, une columelle courte, une lèvre supérieure fine avec un aspect bilobé de la lèvre inférieure (fig. 2b), un micro-rétrognathisme, une fente palatine (12 à 50 % des cas) et une dentition anormale (dents espacées, agénésie dentaire) [4].

### 2.2. Déficience intellectuelle

Les patients atteints de SK présentent des difficultés de motricité fine. Vingt à 25 % font des crises d'épilepsies [5]. On note un déficit intellectuel léger à modéré dans 90 % des cas, sans corrélation avec le périmètre crânien bien que 29 à 56 % des patients présentent une microcéphalie [4]. Les capacités cognitives sont cependant présentes. En effet, de nombreux patients avec syndrome Kabuki savent lire et écrire.

### 2.3. Croissance

Il existe très souvent un retard de croissance staturo-pondérale qui peut être soit pré- et postnatal soit uniquement postnatal. Le poids de naissance est normal mais on observe un retard de croissance dans 2/3 des cas dû à des problèmes alimentaires pendant la période néonatale. Une alimentation



**Figure 1.** Jeune fille atteinte de syndrome Kabuki. Patiente d'origine française présentant une mutation non-sens dans l'exon 31 du gène *KMT2D* (c.6325C > T, p.Gln2109\*). Visage (a) montrant un ptosis bilatéral, des sourcils arqués, un strabisme, des fentes palpébrales allongées, une éversion de la paupière inférieure, et un aspect bilobé de la lèvre inférieure. Mains (b) montrant la persistance de l'aspect fœtal de la pulpe des doigts et l'atténuation du pli de l'interphalangienne distale du 4<sup>e</sup> doigt de la main gauche. *KMT2D* : lysine (K)-specific methyltransferase 2D.



**Figure 2.** Aspect des sourcils et de la bouche chez des patients avec mutations du gène *KMT2D*. Noter la variabilité de l'aspect des sourcils (colonne de gauche) : interruption au tiers moyen, sourcils arqués, aspect épars. La bouche est souvent ouverte en raison de l'hypotonie. La lèvre supérieure est plus fine que la lèvre inférieure qui est souvent éversée. On note également un aspect bilobé de la lèvre inférieure. *KMT2D* : lysine (K)-specific methyltransferase 2D.

entérale est parfois transitoirement nécessaire soit par sonde nasogastrique, soit par gastrostomie. Ces difficultés s'amendent avec le temps. Paradoxalement, la moitié des patients a ensuite une polyphagie responsable d'une obésité qui apparaît après l'âge de 6/8 ans. Il n'est pas impossible qu'une alimentation entérale forcée iatrogène en soit en partie la cause.

#### 2.4. Anomalies neurosensorielles

Des pertes d'audition sont observées dans 20 à 30 % des cas [6]. Elles sont dues à une surdité de conduction, neurosensorielle ou mixte. Des anomalies ophtalmologiques (strabisme, ptosis des paupières supérieures, colobome rétinien, anomalie de la cornée) peuvent impacter la vision. Les patients ont également parfois des sclérotiques bleutées.

#### 2.5. 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 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> doigt a été récemment démontrée, signifiant la faible utilisation des doigts [7] (*fig. 1b*). Les anomalies musculo-squelettiques les plus communes sont une brachydactylie, une brachymésophalangie, une clinodactylie du 5<sup>e</sup> doigt, une scoliose, une hyperlaxité ou une luxation de hanche. 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 [5]. Cependant, ces patients présentent très souvent des luxations de rotules vers 12/13 ans entraînant des difficultés à la marche.

#### 2.6. Anomalies des dermatoglyphes et des phanères

Il existe une persistance des coussins pulpaireux fœtaux (*fig. 1b*). Ce signe n'est pas pathognomonique du SK : 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).

#### 2.7. Malformations cardiaques

Il existe des malformations cardiaques chez 50 % des patients. Les principales anomalies observées sont des communications interauriculaires ou interventriculaires ainsi que des coarctations de l'aorte.

#### 2.8. Anomalies urogénitales

Des anomalies rénales existent chez 25 % des patients [8]. Ces anomalies sont diverses telles que : une hydronéphrose, une anomalie de position du rein, des dysplasies rénales. Les

garçons présentent des anomalies génitales telles qu'une cryptorchidie dans 25 % des cas et plus rarement un hypospadias.

### 2.9. Anomalies endocriniennes

Un quart des filles présentent une puberté thélarche précoce avec un développement de la poitrine dès l'âge de quatre mois. Dans 15 à 25 % des cas, il a été décrit des déficits en hormone de croissance ou un hyperinsulinisme [4,5].

### 2.10. Anomalies gastro-intestinales et hépatiques

Les anomalies gastro-intestinales 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. 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.

### 2.11. Déficit immunitaire et maladies auto-immunes

Soixante pour cent 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. 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.

### 2.12. Cancer

Il n'y a pas de cas plus fréquents de cancer chez les patients atteints du SK bien que le gène *MLL2* soit également impliqué

dans des médulloblastomes et des lymphomes. Des mutations somatiques et non germinales sont impliquées.

## 3. Aspects génétiques

Le diagnostic 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. L'étude de ces cas familiaux a suggéré une transmission autosomique dominante [9] qui a été confirmée par l'identification de mutations ponctuelles dans le gène *KMT2D*.

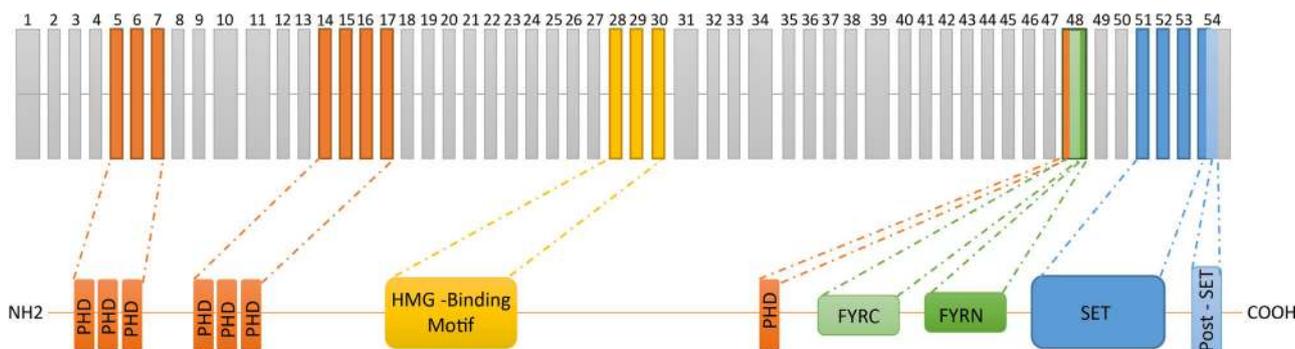
### 3.1. Principal gène en cause : le gène *KMT2D*

Ce gène est mieux connu sous le nom de *MLL2*, également appelé *ALR* (*ALL1-related gene*). Il est situé sur le chromosome 12, est composé de 54 exons qui codent 5537 acides aminés (fig. 3). La protéine codée est une 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.

#### 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 [10-12].

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,



**Figure 3.** 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.

transduction du signal-primordial pour le développement et l'embryogénèse [13–18].

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'embryogénèse 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 [19]. *KMT2D* joue un rôle co-activateur du récepteur aux estrogènes ER $\alpha$  [20].

### 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 [21]. Selon différentes études, une mutation du gène *KMT2D* est trouvée dans 56 à 75 % des cas [21–28]. La plupart des mutations entraînent l'apparition d'une protéine tronquée (tableau I). 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  $\alpha$ , 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 48 du gène qui code 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.

### 3.1.3. Mutations en mosaïque

Trois cas de mutations en mosaïque chez des patients atteints de SK ont été rapportés [29]. 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

Trois des 258 patients chez lesquels aucune mutation ponctuelle du gène *KMT2D* n'avait été trouvée 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) [4,28,29]. 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-dependent Probe Amplification) peut mettre en évidence ce type de réarrangement et doit être envisagé dans le cadre du diagnostic moléculaire.

### 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*-) ? Les patients *KMT2D*+ souffrent plus fréquemment de malformations urogénitales [22,24], de difficultés alimentaires, de thélarche précoce, de fentes labio-palatines, d'hyperlaxité des articulations [26],

**Tableau I**  
Répartition des mutations par type chez les patients atteints du syndrome Kabuki.

Référence	Taille de la cohorte	Dont patients <i>KMT2D</i> +	Type de mutation				
			Non-sens	Faux-sens	Décalantes	Site d'épissage	Petites indels
[31]	303	133	37	46	42	8	7
[25]	116	74	26	29	7	10	2
[22]	110	81	39	21	15	3	3
[26]	86	45	13	17	12	1	0
[28]	81	50	20	12	3	5	10
[24]	62	45	18	14	7	3	3
[32]	53	35	21	7	7	0	0
[21]	45	34	11	17	2	4	0
[23]	34	19	4	5	8	2	0
Total patients	890	516	189	168	103	36	25
% avec l'anomalie génétique		58	37	33	20	7	5

*KMT2D* : lysine (*K*)-specific methyltransferase 2D.

et d'un déficit intellectuel plus marqué [27]. L'analyse des caractéristiques faciales (sourcils arqués, racine du nez large, pointe nasale déprimée) [27] ou l'établissement d'un score de morphologie faciale [26] a permis de montrer que la majorité des patients *KMT2D+* présentait un physique typique du syndrome. Cependant, certains patients *KMT2D+* ont un morphotype atypique.

### 3.2. Hétérogénéité génétique : le gène *KDM6A*

Le gène *KDM6A* (ou *UTX*) est situé sur le chromosome X 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 [30].

#### 3.2.1. Remaniements géniques

Le criblage de 10 gènes interagissant avec le gène *KMT2D* chez 22 patients a permis d'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 [30]. 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*.

#### 3.2.2. Mutations ponctuelles

Le criblage du gène *KDM6A* chez 81 patients présentant le syndrome Kabuki a permis d'identifier des mutations ponctuelles chez 5 patients [28]. Il s'agissait de quatre mutations prédites pour induire la synthèse d'une protéine tronquée, et d'une délétion non décalante au niveau d'un domaine fonctionnel de la protéine.

### 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. Prise en charge des patients

### 4.1. Principes de base

Les patients atteints de SK ont de très nombreux symptômes touchant différents organes. Une vision globale de la maladie est nécessaire afin d'éviter que la prise en charge d'un organe par le spécialiste ne soit pas gérée au détriment des autres symptômes ou organes à traiter. Certains guides de prise en charge ont été développés à cette fin et sont disponibles en ligne : réseau VADLR (vivre avec une anomalie du développement Languedoc-Roussillon), <http://anomalies-developpement-ir.net/Syndrome-Kabuki> et *DYS CERNE*, <https://kr.ihc.com/ext/Dcmnt?ncid=521096055&tfrm=default>. Il est important de réaliser le diagnostic le plus précocement possible afin d'identifier les symptômes et complications du patient concerné. En effet, une prise en charge précoce de toutes les co-morbidités améliore le pronostic et l'intégration scolaire de l'enfant. Par ailleurs, c'est le cumul des problèmes neurosensoriels qui diminue les possibilités d'apprentissage. En effet, les patients présentent souvent des surdités, soit transitoires du fait d'otites séro-muqueuses à répétition, soit neurosensorielles ou mixtes, qu'il convient de dépister et de traiter car passant souvent inaperçues car légères à modérées. Il en est de même pour les problèmes de phonation (fente palatine, voile du palais hypotonique, hypotonie des muscles, agénésies dentaires multiples, etc. . .), ou visuels (colobomes rétiniens, troubles de la réfraction, strabismes, etc.).

### 4.2. Prise en charge médicale

En cas de suspicion de SK, il faut réaliser un bilan malformatif « d'extension » complet : échographie transfontanellaire, échographie cardiaque et rénale, examen ophtalmologique avec étude de la rétine et de la chambre antérieure, radiographies de squelette en particulier du rachis et des hanches, ainsi qu'un bilan biologique comprenant une étude de la fonction rénale, un ionogramme sanguin, une numération formule sanguine, une glycémie à jeun, un bilan thyroïdien et un dosage pondéral des immunoglobulines. C'est l'identification de malformations ou d'anomalies biologiques qui guide la suite de la prise en charge et du bilan annuel comprenant une surveillance de la croissance staturo-pondérale, du périmètre crânien, de l'indice de masse corporelle et de l'apparition de symptômes cliniques associés. Il convient de surveiller l'apparition d'un déficit auditif par otites séro-muqueuses récurrentes au cours des premières années, d'une obésité (une prévention est souhaitable), de convulsions ou de maladies auto-immunes. Une rééducation par un ergothérapeute (problèmes de motricité fine) doit être mise en place en cas de besoin, de même qu'une rééducation orthophonique.

La gestion de plusieurs symptômes peut être complexe comme en cas d'association de difficultés alimentaires, d'hyperinsulinisme et de déficit en hormone de croissance.

### 4.3. Prise en charge psycho-sociale

Une attention toute particulière doit être apportée lors de la rédaction du protocole de prise en charge à 100 % de la caisse primaire d'assurance maladies, ainsi que pour le document de la maison départementale des personnes handicapées. En effet, la très grande diversité des symptômes cliniques du SK rend l'exhaustivité difficile. Un suivi et un soutien psychologiques peuvent être proposés au patient, aux parents et à la fratrie.

### 4.4. Prise en charge éducative

Les patients avec SK rencontrent des difficultés scolaires. En cas de déficit auditif ou visuel, l'enfant doit être placé dans les premiers rangs. Il existe des problèmes de motricité fine rendant l'écriture difficile. L'utilisation d'un ordinateur avec l'aide d'un ergothérapeute peut aider. Une scolarité adaptée de type CLISS (classes pour l'inclusion scolaire), UPI (unités pédagogiques d'intégration), SEGPA (sections d'enseignement général ou professionnel adapté) ou IME (instituts médico-éducatifs) peut être proposée en fonction du degré de handicap de l'enfant en concertation avec l'équipe d'enseignant et l'enseignant référent.

## 5. Conclusion

Le diagnostic du SK reste clinique. Cependant, il est nécessaire de le confirmer par des tests génétiques. 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 car la transmission de ce syndrome est autosomique dominante 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.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

**Financement** : Programme hospitalier de recherche clinique : PHRC AOM-07-090.

### Remerciements

Les auteurs remercient Honorine Kayirangwa, pour son excellent travail d'attachée de recherche clinique et Kim Han Le Quang Sang pour la gestion du PHRC. Les auteurs remercient également l'association française syndrome de Kabuki pour leur soutien et travail en commun. <http://www.syndromekabuki.fr/>.

## Références

- [1] Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99:565–9.
- [2] Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:570–3.
- [3] Kokitsu-Nakata NM, Petrin AL, Heard JP, et al. Analysis of MLL2 gene in the first Brazilian family with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2003–8.
- [4] Bögershausen N, Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2013;83:201–11.
- [5] Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet* 2005;67:209–19.
- [6] Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited. *J Hum Genet* 2012;57:223–7.
- [7] Michot C, Corsini C, Sanlaville D, et al. Finger creases lend a hand in Kabuki syndrome. *Eur J Med Genet* 2013;56:556–60.
- [8] Courcet JB, Faivre L, Michot C, et al. Clinical and molecular spectrum of renal malformations in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 2013;163:742–6.
- [9] Courtens W, Rassart A, Stene JJ, et al. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93:244–9.
- [10] Shilatifard A. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression. *Annu Rev Biochem* 2006;75:243–69.
- [11] Miller T, Krogan NJ, Dover J, et al. COMPASS: a complex of proteins associated with a trithorax-related SET domain protein. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:12902–7.
- [12] Malik S, Bhaumik SR. Mixed lineage leukemia: histone H3 lysine 4 methyltransferases from yeast to human. *FEBS J* 2010;277:1805–21.
- [13] Issaeva I, Zonis Y, Rozovskaia T, et al. Knockdown of ALR (MLL2) reveals ALR target genes and leads to alterations in cell adhesion and growth. *Mol Cell Biol* 2007;27:1889–903.
- [14] Yu BD, Hanson RD, Hess JL, et al. MLL, a mammalian trithorax-group gene, functions as a transcriptional maintenance factor in morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:10632–6.
- [15] Yu BD, Hess JL, Horning SE, et al. Altered Hox expression and segmental identity in Mll-mutant mice. *Nature* 1995;378:505–8.
- [16] Terranova R, Agherbi H, Boned A, et al. Histone and DNA methylation defects at Hox genes in mice expressing a SET domain-truncated form of Mll. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:6629–34.
- [17] Glaser S, Schaft J, Lubitz S, et al. Multiple epigenetic maintenance factors implicated by the loss of Mll2 in mouse development. *Dev Camb Engl* 2006;133:1423–32.
- [18] Glaser S, Lubitz S, Loveland KL, et al. The histone 3 lysine 4 methyltransferase, Mll2, is only required briefly in development and spermatogenesis. *Epigenetics Chromatin* 2009;2:5.
- [19] Ansari KI, Mandal SS. Mixed lineage leukemia: roles in gene expression, hormone signaling and mRNA processing. *FEBS J* 2010;277:1790–804.
- [20] Ansari KI, Kasiri S, Hussain I, et al. Mixed lineage leukemia histone methylases play critical roles in estrogen-mediated regulation of HOXC13. *FEBS J* 2009;276:7400–11.
- [21] Paulussen ADC, Stegmann APA, Blok MJ, et al. MLL2 mutation spectrum in 45 patients with Kabuki syndrome. *Hum Mutat* 2011;32:E2018–25.

- [22] Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, et al. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1511–6.
- [23] Li Y, Bögershausen N, Alanay Y, et al. A mutation screen in patients with Kabuki syndrome. *Hum Genet* 2011;130:715–24.
- [24] Micale L, Augello B, Fusco C, et al. Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:38.
- [25] Banka S, Veeramachaneni R, Reardon W, et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome?: MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet EJHG* 2012;20:381–8.
- [26] Makrythanasis P, van Bon BW, Steehouwer M, et al. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clin Genet* 2013;84:539–45.
- [27] Banka S, Howard E, Bunstone S, et al. MLL2 mosaic mutations and intragenic deletion-duplications in patients with Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2013;83:467–71.
- [28] Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2013;161:2234–43.
- [29] Priolo M, Micale L, Augello B, et al. Absence of deletion and duplication of MLL2 and KDM6A genes in a large cohort of patients with Kabuki syndrome. *Mol Genet Metab* 2012;107:627–9.
- [30] Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:119–24.
- [31] Micale L, Augello B, Maffeo C, et al. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients. *Hum Mutat* 2014;35:841–50.
- [32] Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010;42:790–3.