

KMT2D 基因变异所致歌舞伎综合征 1 例

董佳宁^{1,2}, 张飘飘¹, 徐芬芬¹, 赵红洋¹

(1. 山东第一医科大学附属济南市中心医院儿科, 山东 济南 250013;

2. 山东第一医科大学 山东省医学科学院, 山东 济南 250117)

摘要:目的 探讨歌舞伎综合征(Kabuki syndrome, KS)临床表型及基因变异类型和基因检测诊断。方法 对患儿进行外周血家系全外显子测序,并通过 Sanger DNA 测序验证。结果 先证者为6岁5个月的女性患儿,表现为特殊面容、发育迟缓、惊厥发作、脑电图异常、反复中耳炎病史等。患儿外周血家系全外显子测序显示,KMT2D 基因(NM003482) c.3094del (p.Leu1032TrpfsTer24)存在变异。该变异为移码变异。Sanger DNA 测序结果显示患儿父亲、母亲均未携带该变异,表明该变异为新发变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会变异解读标准,该基因变异分类为 PVS1+PS2+PM2,属于致病性变异。结论 患儿确诊为由 KMT2D 基因变异导致 KS1 型,为常染色体显性遗传。本研究结果表明,对于疑似 KS 者应做到早诊断、早干预;对于已知基因无变异的患者,应根据国际共识标准进行临床诊断,并进行随访和遗传咨询。本研究进一步丰富了 KS 基因变异谱,为该病的诊断和遗传咨询提供依据。

关键词:歌舞伎综合征;KMT2D 基因;特殊面容;家系基因检测

中图分类号:R725

文献标志码:A

A case of Kabuki syndrome caused by KMT2D gene mutation

DONG Jianing^{1,2}, ZHANG Piaopiao¹, XU Fenfen¹, ZHAO Hongyang¹

(1. Department of Pediatrics, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, Shandong, China;

2. Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the clinical phenotype, gene variant types and diagnosis of genetic testing of Kabuki syndrome (KS). **Methods** The whole exon sequencing (WES) of peripheral blood of a child was performed and verified with Sanger DNA sequencing. **Results** The proband was a girl aged 6 years and 5 months, who showed special facial features, developmental delay, convulsive seizures, abnormal electroencephalogram, and recurrent otitis media. WES showed KMT2D gene (NM003482) c.3094del, (p.Leu1032TrpfsTer24) mutation, which was a frameshift mutation. Sanger DNA sequencing results showed that the father and mother of the proband did not carry the KMT2D mutation, indicating that this mutation was a de novo one. According to the (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) mutation interpretation standard, the mutation was classified as PVS1+PS2+PM2, which was a pathogenic mutation of KS. **Conclusion** The child was diagnosed with KS type 1 caused by KMT2D gene mutation, which was autosomal dominant. Our study revealed that early diagnosis and intervention should be performed for suspected KS; for patients with no known genetic variation, clinical diagnosis should be confirmed according to international consensus criteria, follow-up and genetic counseling. This study enriched the genetic mutation spectrum of KS and provided a basis for the diagnosis and genetic counseling of this disease.

Key words: Kabuki syndrome; KMT2D gene; Special facial features; Trio-whole genome testing

歌舞伎综合征(Kabuki syndrome, KS)是一种罕见的先天性疾病,在1981年由 Niikawa^[1]和

Kuroki^[2]首次确认为一种独特的疾病。因其特殊面容形似日本传统戏剧歌舞伎中化妆演员, Niikawa

等^[1]将这种畸形综合征称为“歌舞伎化妆综合征”。自 1981 年,各个国家均有报道该疾病。1988 年, Niikawa 等^[1]报道,该综合征临床表现主要为 5 个方面:①面部特征(例如,外侧 1/3 稀疏的拱形眉毛、下眼睑外侧三分之一外翻、长睑裂、耳朵突出、唇裂和/或腭裂);②骨骼异常(短趾、椎体异常);③皮纹异常;④轻中度智力障碍;⑤出生后生长缺陷^[3]。其他相关特征还包括癫痫发作、小头畸形、肌张力减退、听力损失、言语延迟^[4]和免疫缺陷^[5]。由于该疾病临床表型的异质性,常常被误诊和漏诊。2019 年,国际 KS 小组提出了国际公认的诊断标准和表型评分系统^[6]。然而,随着科学技术的发展,*KMT2D* 致病变异体的分子学诊断对于区分歌舞伎综合征 1 型(KS1)和其他类似表现的发育障碍性疾病是必不可少的。

本研究对 1 例 *KMT2D* 基因变异导致的歌舞伎综合征患儿的早期识别、临床表型与遗传变异进行了探讨。

1 病例资料

1.1 患者基本资料

患儿,女,6 岁 5 个月,因“发热 12+h,惊厥 1 次”入院。病例特点:患儿于清醒期自诉寒冷后出现惊厥 1 次,具体表现为呼之不应、双眼向前凝视、伴流涎、躯干及四肢瘫软,无四肢抖动及二便失禁,持续 10 余分钟缓解,缓解后入睡,体温 37.8 ℃。个人史:患儿系 G1P1,35+3 周剖宫产,出生体质量 2.70 kg;生产过程顺利无缺氧、窒息等;出生时因“新生儿低血糖、甲状腺功能减退症”住院治疗 10 d。智力及运动发育:患儿生后智力及运动发育均较同龄儿童落后,仍缓慢进步中,现说话可连词成句,但吐字不清;惊厥发作后无倒退表现。既往史:生后 2 d 因“特殊面容及手内翻”,完善基因组拷贝数变异(copy number variants, CNV)检测:未检测到与患者临床表现相关的拷贝数变异或染色体异常。生后因“足内翻”3 岁才可走路。生后有反复分泌性中耳炎病史。家族史:父母非近亲婚配。

入院体格检查:身高 121 cm ($P_{50} \sim P_{75}$),体质量 22 kg ($P_{50} \sim P_{75}$),意识清楚,无交流障碍,特殊面容,双眼距宽,眼球运动正常,弓状眉、外侧眉毛 1/3 稀疏、倾斜的眼睛、长睑裂、眼睑闭合不全(睁眼睡觉)、突出的耳朵、高腭弓。通贯掌,第 5 手指短小,指尖达第 4 指近端指关节处(图 1A)。双足足底扁平,拇趾长,余 4 趾短小(图 1B)。心脏、呼吸和神经

系统检查正常。神经精神评估显示整体发育迟缓。



图 1 患者临床表型

A:通贯掌,第 5 手指短小,指尖达第 4 指近端指关节处;B:双足足底扁平,拇趾长,余 4 趾短小。

Figure 1 Patient's clinical phenotype

A: Throughout palm, the 5th finger was short, and the tip of the finger reached the proximal knuckle of the 4th finger; B: The soles of both feet were flat, the hallux was long, and the remaining 4 toes were short.

1.2 实验室检查

血浆氨 42 mol/L,神经元特异性烯醇化酶 37.43 ng/mL,降钙素原 7.09 ng/mL,肌酸激酶-MB 同工酶 4.18 ng/mL (0.54~3.94 ng/mL),肌酸激酶 122 U/L (40~200 U/L)。余肝肾功、血离子均未见异常。发作间期脑电图示异常儿童脑电图[睡眠期右侧各导联见尖波、棘波、双尖波、(棘)尖慢复合波发放,以额、中央及前中颞区为著,有时可泛化至对侧各导联]。颅脑磁共振成像(MRI):颅脑 MR 平扫未见异常,右侧乳突炎。见图 2。

1.3 基因检测

方法:抽取患儿及父母外周静脉血 2 mL,构建测序文库,杂交捕获富集目的 DNA,进行了家系增强全外显子组基因检测,平均测序深度为 118×,并对临床相关的点变异、小片段插入缺失和拷贝数变异进行了分析。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分析分类标准与指南对变异结果进行判读。结果:检测到 *KMT2D* 基因存在 1 个杂合变异,遗传模式为常染色体显性遗传。此序列变化导致 *KMT2D* 基因第 3 094 位核苷酸发生缺失(c.3 094del),导致第 1 032 号氨基酸由亮氨酸变成色氨酸,且下游第 24 号氨基酸变为终止密码子(p.Leu1032TrpfsTer24)。见图 3。该变异为移码变异,且父母不存在该变异,到目前为止,该变异在参考人群基因频率数据库(gnomAD)中最小等位基因频率为 0,未见 ClinVar 数据库报道。故根据

《ACMG根据遗传变异分类标准与指南》,综合判断该变异是导致患者临床表型的原因(PVS1+PS2+PM2)(PVS1:极强证据;PS:强证据;PM:中等强度

证据),该变异评级为“Pathogenic”。Sanger DNA测序结果显示患儿父亲、母亲均未携带该变异,表明该变异为新发变异。见图4。



图2 视频脑电图(睡眠期)

A: 右侧额极、额、中央颞区可见尖波、棘波、棘(尖)慢复合波发放; B: 右侧额、中央、前颞、中颞区及左侧后颞区可见尖波、棘波、棘(尖)慢复合波发放。

Figure 2 Video electroencephalogram (sleep)

A: Sharp waves, spike waves, and spike (sharp) slow complex waves could be seen in the right frontal pole, frontal and central temporal regions; B: Sharp waves, spikes and the spines (sharp) slow complex waves emitted could be seen in the right frontal, central, anterior temporal, middle temporal regions and left posterior temporal regions.

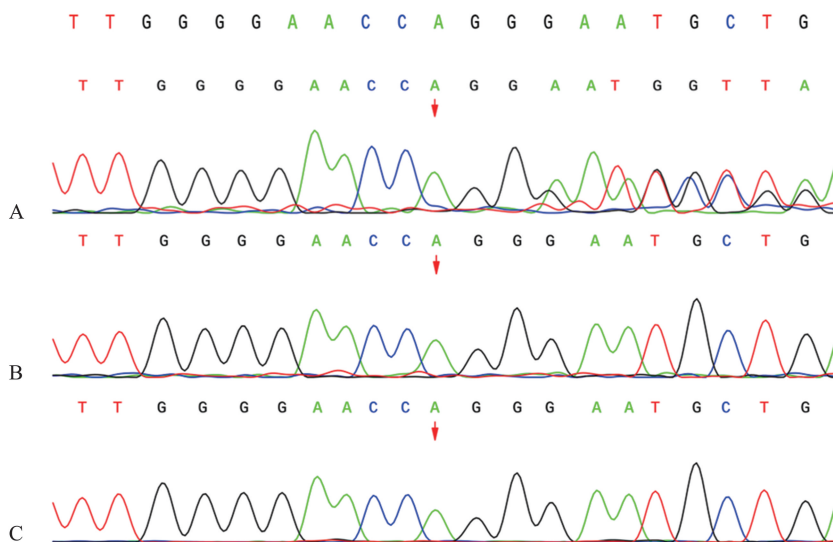


图3 Sanger 验证结果图

A: 患儿样本序列在 Ch12-49444276 位置上存在 AG>A 变异, *KMT2D* 基因的变异位点: c.3094del, p.Leu1032TrpfsTer24; B: 父亲的 *KMT2D* 基因未见此变异; C: 母亲的 *KMT2D* 基因未见此变异。

Figure 3 Sanger verification results

A: There was AG>A mutation in Ch12-49444276, variant loci of the *KMT2D* gene: c. 3094del, p. Leu1032TrpfsTer24; B: The *KMT2D* gene of father had no such variant; C: The *KMT2D* gene of mother had no such variant.

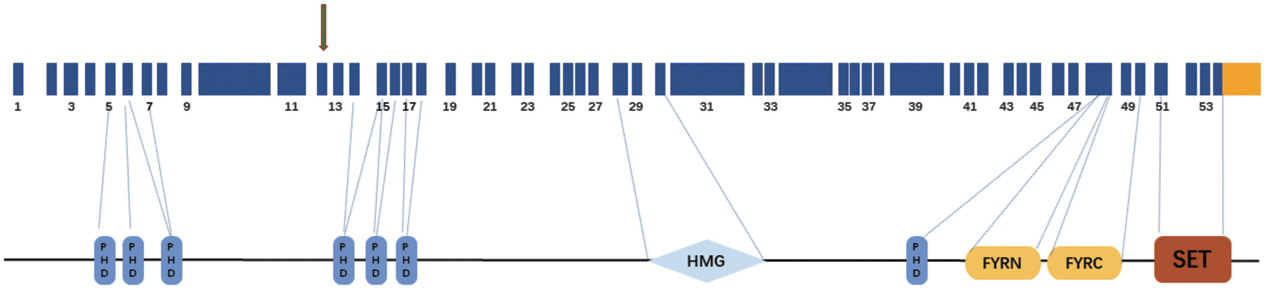


图4 *KMT2D* 蛋白结构域、编码外显子和 *KMT2D* 变异定位的示意图,箭头为患者中发现的变异的外显子位置

Figure 4 Schematic view of the *KMT2D* protein domains, coding exons and localization of described *KMT2D* mutation, the arrow indicated the exon location of the variant found in the patient

2 讨论

KS 是一种复杂的遗传病,临床表现多样。2010年,Ng 等^[7]确定了 KS 的分子病因,首次报告了 *KMT2D* 变异是该疾病的主要遗传学病因。KS 主要致病基因有赖氨酸 (K) 特异性甲基转移酶 2D (*KMT2D*; 以前为 *MLL2*)^[7] 和赖氨酸 (K) 特异性去甲基化酶 6A (*KDM6A*)^[8]。这导致了 KS 的两种亚型的定义:*KMT2D* 相关的常染色体显性歌舞伎综合征 1 型 (KS1) 和 *KDM6A* 相关的 X 连锁显性歌舞伎综合征 2 型 (Kabuki syndrome2, KS2)。此外,研究发现 *RAP1A*、*RAP1B* 和 *HNRNP*K^[9] 的变异是歌舞伎综合征新的罕见原因^[10]。*KMT2D* 基因位于染色体 12q13.12,包含 54 个外显子,编码氨基酸长度 5 537,蛋白质分子量约为 593 kDa^[11]。*KMT2D* 基因编码哺乳动物组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4) 特异性甲基转移酶 (lysine methyltransferases, KMTs),在胚胎和成人组织中广泛表达^[12],并与急性髓细胞白血病、滤泡性淋巴瘤^[13] 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[14] 的肿瘤抑制作用有关。当 KMTs 发生基因变异时,酶的催化活性受到影响,导致蛋白质功能丧失,破坏了组蛋白正常的甲基化,从而抑制多种发育基因的转录,影响身体许多器官和组织中某些基因的表达,导致多器官受累和特征性表型,最终导致 KS 患儿的发育异常^[15]。

在本病例中检测到的 c.3 094del 移码变异存在于 *KMT2D* 基因的外显子 12 (GenBank: NM_003482.4) 中,导致第 1 032 号氨基酸由亮氨酸变成色氨酸,且下游第 24 号氨基酸变为终止密码子 (p.Leu1032TrpfsTer24),产生一个截短蛋白,导致蛋白质功能改变。到目前为止,在同一位置没有已知的其他变异体。同一基因的不同变异类型可以改变不同的蛋白质结构域,进而导致不同的临床表型。迄今为止,文献中已报道了许多与 KS 相关的

KMT2D 致病变异,包括无义变异、移码变异、剪切位点和插入缺失变异,这些常见变异会导致截短蛋白的产生^[16]。目前,歌舞伎综合征已鉴定 602 种致病性变异,其中移码变异占 52.66%,无义变异 34.55%,剪切位点变异 7.48%,错义变异 5.31% (数据是根据 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> 提供的信息进行分析的)。该患儿已明确为移码变异 (PVS1+PS2+PM2)。

KS 的神经系统通常表现以肌张力减退、精神发育迟滞和癫痫发作为特征。与 KS 相关的癫痫发作的发生率在 10% ~ 36%^[17],KS 癫痫发作的机制目前尚不清楚。关于歌舞伎综合征癫痫的几项研究表明如下:Ogawa 等^[18]描述了 9 例儿童期出现部分性或全身性癫痫发作的 KS 患者,这些儿童大脑结构均无异常,发作间期脑电图主要显示不同区域的局灶性尖波,8 例患儿癫痫发作控制良好。Verrotti 等^[19]分析了 10 例 KS 患儿癫痫的电临床特征及远期预后。所有患儿均出现部分性癫痫发作,发作间期脑电图显示局灶性癫痫发作,普遍累及颞枕区。抗癫痫发作药物治疗有效控制了 8 例患者的癫痫发作并使脑电图异常正常化。Lodi 等^[20]描述了 8 例 KS 患者的癫痫发作特征和脑电图结果,均表现为局灶性癫痫发作。脑电图特征为发作间期痫样放电位于额-中央区,双向尖波或棘波孤立或反复发放,后常伴随中高波幅慢波,且神经影像学均无病变。根据这些研究者的说法,这种癫痫模式类似于在具有中央区棘波的局灶性特发性癫痫和一些遗传综合征 (如脆性 X 综合征)^[21] 中观察到的模式。大多数学者认为,脑电图和神经影像学结果之间没有关系^[20]。脑电图异常和癫痫发作易感性更多地取决于弥漫性脑过度兴奋,而不是脑结构异常^[22]。大多数 KS 病例的癫痫预后良好,仅少数患者出现对多种抗癫痫药物耐药的癫痫。

本患者颅脑核磁共振检查显示无异常,脑电图示:睡眠期右侧各导联见尖波、棘波、双尖波、(棘)

尖慢复合波发放,以额、中央及前中颞区为著,有时可泛化至对侧各导联。该患儿目前为首次惊厥发作,查阅文献大部分患儿药物治疗反应良好,故与家属商议暂观察,目前暂不给予抗惊厥药物治疗,继续动态评估脑电图情况。

此外,众所周知,KS 患儿经常出现免疫异常,其特征是免疫失调、自身免疫性疾病和免疫缺陷的风险增加,从而导致感染的风险增加^[5]。具有 *KMT2D* 变异的 KS 患者的免疫缺陷可能源于关键转录因子的 H3K4 甲基化的缺失,最终使 B 细胞和 T 细胞分化失调。对于感染的易感性,尤其为上呼吸道感染以及反复中耳炎发作,这在 KS 患儿中很常见^[23]。Lin 等^[24]对 13 例受试患者的基础免疫学进行了横断面评估,作者认为抗体缺乏、记忆细胞减少和疫苗应答差的 KS 患者复发性中耳炎的易感性增加;其次 KS 患儿由于颅面发育异常可导致咽鼓管发育畸形以及软腭结构功能障碍,从而导致咽鼓管功能异常,进而引起中耳炎的迁延不愈^[25]。对于反复中耳炎发作并早期听力正常的患者,如若不加以重视和干预,容易进一步引起传导性听力下降甚至有可能发展成感音神经性聋。1 例临床诊断为歌舞伎综合征的重度进行性感音神经性听力损失患者接受了人工耳蜗植入,据报道生活质量有所改善^[26]。

有研究表明,KS 患者给予静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)后,感染的严重程度和频率均有显著改善^[24]。值得注意的是, Hoffman 等^[5]发现,病例报告中给予 IVIG 后,部分患儿出现了 IVIG 不良反应,因此应谨慎使用。体液免疫缺陷病患者中发现了血清抗 IgA 抗体,尤其是在 IgA 缺乏患者中。因此,在这种情况下,当使用 IVIG 作为替代疗法或抵消免疫抑制疗法的影响时,应选择 IgA 含量低的制剂,并应使用缓慢的输注速度及给予适当的全身性抗组胺药后进行 IVIG 输注非常重要。目前仍需要进行大规模前瞻性研究,以确定定期补充免疫球蛋白是否能降低中耳炎的发生率和听力损伤的严重程度。该患儿于耳鼻喉科就诊,存在高腭弓及双侧鼓膜内陷,余未见其结构性病变。患儿未行免疫球蛋白测定及淋巴细胞亚群测定。

在许多病例中 KS 患儿常被误诊为其他疾病。CHARGE 综合征和 22q11.2 缺失综合征等,可呈现出重叠的临床表型特征,包括面部畸形、腭裂、先天性心脏病、生长发育障碍等^[27-28],临床上对这几种疾病的鉴别诊断存在较大困难。且因为歌舞伎综合征的临床异质性,目前的文献缺乏一致的 KS 临床特征,基因测序的进步提高了我们对这种疾病的理

解与诊断。歌舞伎综合征在国内罕有报道,很多医生对该疾病缺乏足够的认识。同时,歌舞伎综合征患者早期面部表现不明显,尤其在婴幼儿阶段,故可常常导致漏诊^[29]。

目前对于歌舞伎综合征仍缺乏有效的治疗措施,大多采取针对性治疗以及预防并发症为主,提高患儿生活质量。对于存在癫痫患儿,应积极完善颅脑核磁及定期复查视频脑电图,考虑是否应用抗癫痫药物控制癫痫发作;对于精神智力发育迟滞及言语发育障碍儿童,定期评估,早期干预,应积极进行康复训练;对于反复上呼吸道感染患儿,积极寻找病因,给予抗感染治疗或行外科手术改善颅面部畸形;该患儿生后 2d 因“特殊面容及手内翻”,完善 CNV 检测:未检测到与患者临床表现相关的拷贝数变异或染色体异常。追问病史患儿曾反复中耳炎发作,仅对症治疗;患儿现 6 岁 5 个月,语言、智力发育轻度落后,发热性惊厥后完善家系全外显子基因检测,明确诊断。因对该疾病认识不足,导致患儿的诊断及早期干预延误。

因此,对于出现不典型 KS 症状时,应尽早完善基因检测。一旦在受影响的家庭成员中发现致病变异,有必要对高风险妊娠的产前诊断和歌舞伎综合征的植入前基因诊断,进行遗传咨询,达到优生优育目的;对于已知基因无变异的患者,应根据国际共识标准进行临床诊断,并进行随访和遗传咨询。

总之,本文提供了 1 例 *KMT2D* 基因变异导致的歌舞伎综合征患儿,扩大了歌舞伎综合征的基因变异谱。本研究存在以下局限性,患者在惊厥发作后的随访时间相对较短,未能追踪患儿脑电图情况。因此,在以后的研究中应对患儿进行随访并对结果进行分析。在临床中,对于特殊面容、发育迟缓、短指和癫痫发作的患儿应考虑 *KMT2D* 基因变异,进一步完善基因筛查有利于该疾病的发现与治疗。

参考文献:

- [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]. *J Pediatr*, 1981, 99(4): 565-569.
- [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]. *J Pediatr*, 1981, 99(4): 570-573.
- [3] Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, et al. Kabuki make-up

- (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients[J]. *Am J Med Genet*, 1988, 31(3): 565-589.
- [4] Adam M, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review; Kabuki syndrome[J]. *Clin Genet*, 2004, 67(3): 209-219.
- [5] Hoffman JD, Ciprero KL, Sullivan KE, et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 135A(3): 278-281.
- [6] Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(2): 89-95.
- [7] Ng SB, Bigam AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 790-793.
- [8] Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of *KDM6A*, a histone demethylase interacting with *MLL2*, in three patients with kabuki syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 119-124.
- [9] Lange L, Pagnamenta AT, Lise S, et al. A de novo frameshift in *HNRNPK* causing a Kabuki-like syndrome with nodular heterotopia: De novo frameshift in *HNRNPK* causing Kabuki-like syndrome with nodular heterotopia[J]. *Clin Genet*, 2016, 90(3): 258-262.
- [10] Bögershausen N, Gatinois V, Riehm V, et al. Mutation update for Kabuki syndrome genes *KMT2D* and *KDM6A* and further delineation of X-linked Kabuki syndrome subtype 2[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(9): 847-864.
- [11] Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase *KMT2D*[J]. *Gene*, 2017, 627: 337-342. doi: 10.1016/j.gene.2017.06.056.
- [12] Shilatifard A. Molecular implementation and physiological roles for histone H3 lysine 4 (H3K4) methylation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(3): 341-348.
- [13] Ortega-Molina A, Boss IW, Canela A, et al. The histone lysine methyltransferase *KMT2D* sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1199-1208.
- [14] Zhang J, Dominguez-Sola D, Hussein S, et al. Disruption of *KMT2D* perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1190-1198.
- [15] 郭宁, 吴方, 汪捷, 等. 利用 CRISPR/Cas9 技术构建 *KMT2D* 基因敲除的人胚胎干细胞系[J]. *生物技术*, 2020, 30(3): 230-242.
GUO Ning, WU Fang, WANG Jie, et al. Knocking out *KMT2D* in a human embryonic stem cell line using CRISPR/ Cas9 system[J]. *Biotechnology*, 2020, 30(3): 230-242.
- [16] Kim SJ, Cho SY, Maeng SH, et al. A novel *MLL2* gene mutation in a Korean patient with Kabuki syndrome[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(8): 355.
- [17] Kurahashi N, Miyake N, Mizuno S, et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with *KMT2D* mutations[J]. *Brain Dev*, 2017, 39(8): 672-677.
- [18] Ogawa A, Yasumoto S, Tomoda Y, et al. Favorable seizure outcome in kabuki make-up syndrome associated with epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2003, 18(8): 549-551.
- [19] Verrotti A, Agostinelli S, Cirillo C, et al. Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome[J]. *Seizure*, 2011, 20(8): 650-654.
- [20] Lodi M, Chifari R, Parazzini C, et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(10): 829-834.
- [21] Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, et al. Epilepsy and EEG Findings in Males with Fragile X Syndrome[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(8): 1092-1099.
- [22] Bekircan-Kurt CE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K, et al. A novel de novo mutation involving the *ml12* gene in a kabuki syndrome patient presenting with seizures[J]. *Turk J Pediatr*, 2016, 58(1): 97.
- [23] Di Candia F, Fontana P, Paglia P, et al. Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(1): 171-187.
- [24] Lin JL, Lee WI, Huang JL, et al. Immunologic assessment and *KMT2D* mutation detection in Kabuki syndrome[J]. *Clinical Genetics*, 2015, 88(3): 255-260.
- [25] 徐果, 吴泽斌, 李兰. 高危儿童分泌性中耳炎的诊疗策略[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(5): 857-860.
XU Guo, WU Zebin, LI Lan. Diagnostic and therapeutic strategies for otitis media with effusion in at-risk children[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2020, 18(5): 857-860.
- [26] Vesseur A, Cillessen E, Mylanus E. Cochlear implantation in a patient with Kabuki syndrome[J]. *J Int Adv Otol*, 2016, 12(1): 129-131.
- [27] Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(1): 64-72.
- [28] Biard JM, Payrat S, Clapuyt P, et al. Antenatal diagnosis of CHARGE syndrome: Prenatal ultrasound findings and crucial role of fetal dysmorphic signs. About a series of 10 cases and review of literature[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(4): 104189.
- [29] 代晓微, 郑连文, 徐影, 等. 一例歌舞伎化妆综合征 (Kabuki Syndrome) 患儿的病例及遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(2): 85-86, 70.