

Arts verstandelijk gehandicapten



Medische begeleiding van mensen met het Kabuki syndroom

Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts

Algemeen

Het Kabuki syndroom is één van de syndromen met een verstandelijke beperking. In 1981 beschreven twee Japanse groepen voor het eerst een kleine serie kinderen met een opvallend uiterlijk, een groeivertraging, een ontwikkelingsvertraging en daarbij enkele specifieke kenmerken zoals foetale vingertopkussentjes en hypodontie. Zij noemden de aandoening Kabuki make-up syndroom, omdat de uiterlijke kenmerken deden denken aan de make-up van de traditionele Japanse Kabuki theater acteurs.

Karakteristieken

Mensen met het Kabuki syndroom hebben opvallende uiterlijke kenmerken van het gelaat, het gebit, handen en voeten (zie volgende paragraaf). Neonataal zijn de dysmorphieën vaak nog niet duidelijk, deze worden duidelijker op de kinderleeftijd. Op volwassen leeftijd ontstaat vaak truncale obesitas. De onderbreking van de wenkbrauwen kan verdwijnen. De lichaamslengte blijft vaak klein.

Voorkomen en oorzaak

De aandoening is wereldwijd herkend en inmiddels zijn ruim 400 personen met de aandoening beschreven. De prevalentie wordt geschat tussen 1:32.000 – 1:86.000, dat wil zeggen 2-6 nieuwe patiënten per jaar in Nederland.

Het Kabuki syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het *MLL2*-gen. Het eiwit speelt een rol in de epigenetische controle van actief chromatine^a. Het ziektemechanisme is (nog) niet bekend. Mutaties worden gevonden in 66% tot 75% van de patiënten met een klinische diagnose. Het betreffen meestal loss-of-function mutaties^b. Deze mutaties zijn in het algemeen *de novo* ontstaan, dat wil zeggen niet bij de ouders terug te vinden. Er zijn enkele casus beschreven met overerving van ouder op kind. De overerving is autosomaal dominant.

Gezondheid

Bij het Kabuki syndroom kunnen veel verschillende gezondheidsproblemen voorkomen. Sommige problemen, zoals recidiverende oorontstekingen, hypotonie en postnatale groeivertraging komen bij bijna alle mensen met het Kabuki syndroom voor. Andere afwijkingen, zoals epilepsie en een lies- of navelbreuk, komen slechts bij een klein gedeelte (beide bij ongeveer 10%) voor. In de volgende paragraaf worden de klinische kenmerken van het Kabuki syndroom beschreven. In de derde paragraaf volgt per tractus een lijst met gezondheidsproblemen die bij mensen met het Kabuki syndroom vaker voorkomen dan in de algemene bevolking en adviezen voor deze problemen. In de vierde paragraaf volgt een schema met welke problemen op welke leeftijd gerichte aandacht, of aandacht op indicatie behoeven.

^a Epigenetische controle = regulatie van gen-expressie door controle van veranderingen in de structuur van het chromatine. Als de structuur van het chromatine compacter wordt, kunnen de eiwitten die zorgen voor het aflezen van de genen, die genen moeilijker of zelfs niet meer bereiken.

^b Loss-of-function mutatie = mutatie die de activiteit van het gen vermindert.

Klinische kenmerken

Groei

Normale groei ontwikkeling bij de geboorte. Postnatale groeivertraging ($< -2SD$) meest t.g.v. voedingsproblemen. Groeihormoondeficiëntie is zeldzaam.

Ontwikkeling

Hypotonie bij de pasgeborene, waardoor voedingsproblemen optreden. Failure to thrive tijdens het 1^e levensjaar bij circa 70%. Nagenoeg alle kinderen hebben een slechte voedingsintake. Sondevoeding (via maagsonde dan wel PEG-sonde) kan noodzakelijk zijn. Vanaf de adolescentie ontstaat er een neiging tot obesitas. Bij de meerderheid komen gehoors- en visusproblemen voor.

Psyche en gedrag

Verstandelijke beperking (circa 84%, bij bekende *MLL2*-gen mutatie 100%). Autistiforme kenmerken. Goede sociale vaardigheden ondanks slecht oogcontact. Vertraagde spraak-/taalontwikkeling. Goed geheugen voor muziek en gebeurtenissen.

Uiterlijke kenmerken

De uiterlijke kenmerken zijn vanaf de peuterleeftijd goed herkenbaar:

- Lange, wijde oogspalten, met afstaand onderste laterale kwadrant
- Gebogen wenkbrauwen, mediaal voller behaard dan lateraal, onderbroken
- Simpel gevormde oren, vaak wat afstaand
- Vlakke antihelix, ear pit aan het begin van de superhelix
- Korte columnella, platte neuspunt
- Volle onderlip, met twee bolletjes of lip pits
- Laterale twee snijtanden bovenkaak ontbreken
- Foetale vingertopkussentjes
- Brachydactylie, brede/lange 1^e teen
- Hypotonie na de geboorte
- Hyperlaxiteit gewrichten

Gezondheidsproblemen

Tractus	Gezondheidsproblemen	Adviezen t.a.v. gezondheidsproblemen
Ontwikkeling en gedrag	<ul style="list-style-type: none"> • Verstandelijke beperking • Trage spraak-/taalontwikkeling • Autistiforme kenmerken, slecht oogcontact • Goede sociale contacten • Goed geheugen voor muziek en gebeurtenissen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tot aan adolescentie: logopedie • Zonodig ondersteuning op gebied van communicatie • Samenwerking met gedragswetenschapper / psycholoog
Kaken, gebit en gehemelte	<ul style="list-style-type: none"> • Hoog gehemelte (72%) – schizis (35%) • Mid-face hypoplasie • Tandafwijkingen, meest hypodontie (60%) • Lip pits 	<ul style="list-style-type: none"> • Inspectie mond (i.v.m. schizis) • Verwijzing tandarts
KNO	<ul style="list-style-type: none"> • Gehoorsverlies (20 – 82%) • Recidiverende otitiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Otoscopie (periodiek en op indicatie) • Gehoorsscreening (vgl. NVAVG richtlijn)
Ogen	<ul style="list-style-type: none"> • Oogafwijkingen (35%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Ptosis, strabisme, blauwe sclerae (meest voorkomend) ○ Congenitale structurele oogafwijkingen (zeldzaam) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oogonderzoek (vgl. NVAVG richtlijn) • Visusscreening (vgl. NVAVG richtlijn) • Verwijzing oogarts
Huid en haar	<ul style="list-style-type: none"> • Ectodermale dysplasiën: <ul style="list-style-type: none"> ○ Afwezige of hypoplastische (vinger)nagels ○ Hypo- en hyperpigmentatie ○ Congenitale alopecia areata ○ Brittle hair 	<ul style="list-style-type: none"> • Inspectie huid en haar • Verwijzing dermatoloog
Groei en voeding	<ul style="list-style-type: none"> • Postnatale groeivertraging (< - 2SD): <ul style="list-style-type: none"> ○ Groeihormoondeficiëntie zeldzaam ○ Voedingsproblemen (slechte intake, hypotonie, slechte motorische coördinatie mond en velopharyngeale dysfunctie) ○ Failure to thrive 1^e jaar (ca. 70%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lengte, gewicht, BMI vervolgen • Verwijzing naar slikteam • Zonodig maagsonde of PEG-sonde • Zonodig gastroscopie bij ernstige voedingsproblemen

Gastro-intestinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Reflux • Malabsorptie • Defaecatieproblemen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diarree ○ Obstipatie • Neiging tot obesitas vanaf adolescentie • Overige problemen (zeldzaam): <ul style="list-style-type: none"> ○ Congenitale hernia diafragmatica ○ Galgangatresie, scleroserende cholangitis ○ Malrotatie • Anorectale afwijkingen 	<ul style="list-style-type: none"> • Bij gastro-oesofagale reflux: <ul style="list-style-type: none"> ○ Houdingsadviezen ○ Indikken voeding en medicatie • Bij chronische diarree: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sluit uit (i.c.c. MDL-arts): infectie, coeliakie, malabsorptie • Bij obstipatie (hypotone darmwand en/of verminderde darmmotiliteit): <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewegingsadviezen ○ Voedings- en vochtadviezen ○ Laxantie • M.b.t. overige problemen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eenmalig beeldvorming na stellen van de diagnose Kabuki syndroom
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie (68 – 100%) • Dysarthrie / dyspraxie • Epilepsie (10 – 39%) • Microcephalie (25 – 30%) • Afwijkingen op MRI-scan: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atrofie / vergrote ventrikels ○ Polymicrogyrie ○ Hydrocephalus ○ Arachnoïdale cystes 	<ul style="list-style-type: none"> • Verwijzing fysiotherapie (i.v.m. hypotonie) • Behandeling en follow-up epilepsie • Zonodig MRI-cerebrum bij stellen diagnose
Bewegingsapparaat	<ul style="list-style-type: none"> • Handen <ul style="list-style-type: none"> ○ Korte, gebogen pinken ○ Kegelvormige epifyse prox. phalanx • Hyperlaxiteit (50 – 75%) • Heypdislocatie • Wervelafwijkingen, m.n. scoliose • Lies- / navelbreuk (10%) • Patella dislocatie • Pes planus 	<ul style="list-style-type: none"> • Gericht onderzoek bewegingsapparaat bij stellen diagnose en periodieke controle • Verwijzig fysiotherapie / orthopedie

Cardiovasculair	<ul style="list-style-type: none"> • Structurele hartafwijkingen (ca. 40 – 50%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Linkszijdige obstructieve afwijkingen met aorta coarctatie (meestal) ○ ASD, VSD ○ Aorta dilatatie ○ Arytmieën (zelden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Echocardiogram bij stellen diagnose • Jaarlijks RR-meting en lich. onderzoek
Urogenitaal	<ul style="list-style-type: none"> • Nierafwijkingen (25%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Afwijkende positie nieren ○ Hydronefrose ○ Hypoplasie / dysplasie ○ Fusiedefecten (hoefijzernier) ○ Duplicatie afvoersysteem, stenose overgang nierbekken-urether, hydro-urether • Cryptorchidisme (25%) • Hypospadie (soms) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eenmalig beeldvorming na stellen van de diagnose Kabuki syndroom
Immunologie en endocrinologie	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd infectierisico (60%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Otitis media, BLWI, pneumonie ○ Immunodeficiënties (zeldzaam) • Endocrinologische afwijkingen (zeldzaam): <ul style="list-style-type: none"> ○ Premature telarche ○ Centrale pubertas praecox ○ Groeihormoon deficiëntie ○ Hypoglycaemieën (m.n. neonataal) ○ Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • T.a.v. verhoogd infectierisico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gericht lich. onderzoek bij stellen diagnose Kabuki syndroom ○ Op indicatie periodiek lich. oz. • T.a.v. endocrinologische afwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gerichte anamnese en lich. oz. bij stellen diagnose Kabuki syndroom ○ Op indicatie periodiek aandacht endocrinologische aandoeningen

Schema follow-up medische begeleiding

Leeftijd	0 – 2 jaar (of bij stellen diagnose)	2 – 18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	<i>Controles elke 3 – 6 maanden</i>	<i>Controles elke 1 – 2 jaar</i>	<i>Controles elke 2 – 4 jaar</i>
Tractus			
Ontwikkeling	X	X	X
Kaken en gebit	X	X	P
Gehemelte	X	-	-
KNO	X	X	X
Ogen	X	X	X
Huid en haar	X	P	P
Groei en voeding	Intake	X	X
	Neiging obesitas	-	X
Gastro-intestinaal	Reflux	P	P
	Diarree	P	P
	Obstipatie	P	P
	Overig	P	P
Neurologisch	Hypotonie	X	X
	Epilepsie	P	P
Bewegingsapparaat	X	P	P
Cardiovasculair	X	P	P
Urogenitaal	X	-	-
Immunologie en endocrinologie	P	P	P
Gedrag / psychiatrie	X	X	X

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij problemen / klachten

Meer informatie

- <http://www.dyscerne.org/dysc/Guidelines>
- Adam and Hudgins. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet* 2004;67:209-219
- DYSCERNE – Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome: A Clinical Guideline. 2010. http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelines.pdf
- Den Biggelaar *et al.*. Kabuki Syndroom: een congenitaal syndroom met multipele anomalieën. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2006; 113: 516-519
- Gabrielli *et al.*. Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement. *Clin Dysmorphol* 2002; 11:71-72.
- Graaf *et al.*. Kabuki syndroom: een patiëntbeschrijving. *TAVG* 30; (2) 2012.
- Hannibal *et al.*. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2011 Jul;155(7):1511-6.
- Kuroki *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 Oct;99(4):570-3
- Niikawa *et al.*. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981 Oct;99(4):570-3
- Ng *et al.*. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010 Sep;42(9):790-3.
- Paulussen *et al.*. MLL2 mutation spectrum in 45 patients with Kabuki syndrome. *Hum Mut* 2011, Feb;32(2):E2018-25
- Schrander-Stumpel *et al.*. Kabuki syndrome: Clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *Am J Med Genet* 132A:234-243 (2005)
- Wessels *et al.*. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clin Dysmorphol* 11:5-102
- www.kabukisyndroom.nl
- www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/syndromen/kabuki.php
- www.nvavg.nl/diverse-publicaties.html