

## Kabuki Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat  
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC  
Presentatie: B. Hilderink (aios-AVG), J. Peters (aios-AVG), B. Ross (aios-AVG)  
V. Verhoeven, (aios Klinische Genetica)

### Historie

Het Kabuki Syndroom (OMIM 147920) werd ook Kabuki make-up syndroom en Niikawa-Kuroki syndroom genoemd. Het is in 1981 voor het eerst beschreven in de Journal of Pediatrics door 2 groepen. Later werd gekozen voor het Kabuki Syndroom, omdat het "make-up" als kwetsend ervaren kan worden.

### Epidemiologie

De prevalentie wordt geschat tussen 1:32.000-86.000, dat wil zeggen 2-6 nieuwe patiënten per jaar in Nederland.

### Genetica

2 betrokken genen

- *KMT2D*-gen (voorheen *MLL2*-gen)
  - o Autosomaal dominante overerving
  - o 52-76%
  - o Meestal loss of function mutaties, soms deletie/duplicatie (~5%) leidende tot haplo-insufficiëntie
  - o Meer Kabuki fenotype
- *KDM6A*-gen
  - o X-linked overerving
  - o < 5% (tientallen keren beschreven)
  - o Intragene deleties, missense/splice site mutaties
  - o Meestal de novo
  - o Kiemcelmutaties beschreven
  - o Hypotonie, voedingsproblemen en groeiretardatie op voorgrond, vaker hypoglycemie dan bij *KMT2D*-gen variant
- Diagnostiek
  - o Sanger sequencing en MLPA van *KMT2D* en *KDM6A* (UMC Maastricht (=expertise centrum voor kinderen met Kabuki Syndroom))
  - o Altijd ouders testen bij gevonden mutatie
  - o 30% geen mutatie/deletie gevonden
    - Genetisch heterogeen
  - o Andere diagnose
  - o Herhalingsrisico
    - De novo mutatie
      - Laag herhalingsrisico (kiemcelmozaïcisme niet uit te sluiten)
    - Moeder draagster *KDM6A* mutatie
      - 50% herhalingsrisico (tot op heden nog niet beschreven)

### Dysmorfologie

- Lange oogspalten > 2 SD
- Eversie laterale 1/3 deel onderste ooglid
- Brede boogvormige wenkbrauwen, lateraal spaarzaam, onderbroken
- Korte columella
- Platte neuspunt



- Prominente of cupvormige oren, vlakke antihelix
- Oligodontie
- Conische tanden
- Fetal pads
- Brachydactylie
- Brede 1<sup>e</sup> teen
- Clinodactylie pink

Neonataal zijn de dysmorphieën vaak nog niet duidelijk, waardoor de diagnose lastig te stellen is. De dysmorphieën worden duidelijker op de kinderleeftijd.

Op volwassen leeftijd ontstaat vaak truncale obesitas. De onderbreking van de wenkbrauwen kan verdwijnen.

### **Gezondheidsproblemen**

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 slechts bij een klein gedeelte (beide bij ongeveer 10%). Hieronder per tractus een lijst met problemen die bij mensen met het Kabuki Syndroom vaker voorkomen dan in de algemene bevolking en adviezen voor het vervolgen van deze problemen. Als laatste een schema met welke problemen op welke leeftijd gerichte aandacht, of aandacht op indicatie behoeven.

#### Ontwikkeling en gedrag

- Verstandelijke beperking (licht tot matig) (84%)
- Trage spraak-taal ontwikkeling (nasale spraak)
- PDD (goede sociale vaardigheden ondanks slecht oogcontact) (16%)
- Sensorische integratie dysfunctie
- Goed geheugen voor muziek en gebeurtenissen
- Fixatie op bepaalde activiteiten of gedachten
- Onrust/prikkelbaar
- Dwangmatig gedrag
- Drugs en alcohol gebruik/misbruik

#### *Management*

- Ondersteuning op gebied communicatie, eventueel door logopedist.
- Samenwerking met gedragswetenschapper.

#### Hoofd-hals gebied

- Gehoorverlies (82%)
- Recidiverende otitiden
- Hoog gehemelte (72%)
- Schisis (35%)
- Mid-face hypoplasie
- Tandafwijkingen (60%)
- Lip pits
- Ear pits
- OSAS

#### *Management*

- Otoscopie (bij diagnose en op indicatie)
- Gehoorscreening (volgens NVAVG-richtlijn)
- Inspectie mond (ivm schisis)

- Verwijzing tandarts (bij diagnose)
- Bij verdenking OSAS verwijzen naar een centrum waar slaapdiagnostiek kan worden verricht (bv SEIN)
- Bij ingrepen onder narcose: informeer anesthesioloog i.v.m. mogelijke problematische intubatie
- Verwijzing naar Kabuki Expertisecentrum UMC Maastricht aanbieden.

#### Oogheekundig (bij 1:3 mensen met Kabuki syndroom)

- Ptosis
- Strabisme
- Blauwe sclerae
- Eversie laterale deel onderste ooglid
- Nocturnal lagophthalmus (oogleden sluiten niet tijdens de slaap)
- Cataract
- Structurele oogafwijkingen die visus kunnen beperken (zeldzaam)
  - o Coloboom

#### *Management*

- Visusscreening (volgens richtlijn NVAVG)
- Verwijzing oogarts (bij diagnose)

#### Groei- en voedingsproblemen

- Groei
  - o Normaal bij geboorte
  - o Postnatale groeivertraging (< 2 SD)
  - o Voedingsproblemen
    - Slechte intake (bijna 100% op kinderleeftijd)
    - Hypotonie
    - Slechte motorische coördinatie mond en velopharyngeale dysfunctie
    - Palatumdysfunctie
    - Schisis
  - o Failure to thrive tijdens 1<sup>e</sup> jaar (70%)
  - o Groeihormoondeficiëntie (zeldzaam)
- Gastro-oesophageale reflux
- Malabsorptie
- Neiging tot overgewicht vanaf adolescentie
- Zeldzaam (<5%)
  - o Congenitale hernia diafragmatica
  - o Malrotatie
  - o Anorectale afwijkingen
  - o Galgangatresie, scleroserende cholangitis

#### *Management*

- Lengte en gewicht vervolgen.  
NB Bij afbuigen lengtegroei overweeg GH-onderzoek
- Verwijzing prelogopedie en fysiotherapie i.v.m. slikproblematiek/schisis  
NB Overweeg verwijzing slikteam
- Voedingsproblemen
  - o Speciale spenen en zuigflessen
  - o Aangepaste voeding (meer energie of meer eiwit)
  - o Zo nodig neusmaagsonde / PEG-sonde (vooral op kinderleeftijd)
  - o Gastroscopie
- Gastro-oesophagale reflux

- Houdingsadviezen
- Indikken voeding en medicatie
- Chronische diarree
  - Uitsluiten (evt. samen met kinderarts of gastro-enteroloog):
    - Infectie
    - Coeliakie
    - Malabsorptie
- Obstipatie (door hypotone darmwand/verminderde mobiliteit)
  - Beweging
  - Voeding/vochtadviezen
  - Laxantia
- Overige problematiek
  - Eenmalig beeldvorming bij diagnose Kabuki Syndroom

### Urogenitaal systeem

- Nierafwijkingen (25%)
  - Afwijkende ligging nieren
  - Hydronefrose
  - Hypoplasie/dysplasie
  - Fusiedefecten (bijv. hoefijzernier)
  - Duplicatie afvoersysteem, stenose overgang nierbekken-ureter, hydro-ureter
- Cryptorchisme (25%)
- Hypospadië

### *Management*

- Eenmalig beeldvorming bij stellen diagnose. Verder beleid afhankelijk van uitslag beeldvorming
- Jaarlijks bloeddruk meten

### Cardiovasculair systeem

- Structurele hartafwijkingen (28-80%)
  - Vooral linkszijdige obstructieve afwijkingen o.a aorta coarctatie
  - ASD
  - VSD
  - Aorta dilatatie
  - Arythmieën (zeldzaam)

### *Management*

- Consult kindercardioloog met echo-cardiologisch onderzoek (bij stellen diagnose)
- Jaarlijks bloeddruk en lichamelijk onderzoek

### Neurologie

- Hypotonie (68-100%)
- Dysarthrie/dyspraxie
- Epilepsie (10-39%)
- Microcephalie (25-30%)
- Afwijkingen op hersenscan
  - Atrofie/vergrote ventrikels
  - Polymicrogyrie
  - Hydrocephalus, arachnoïdale cystes

### *Management*

- Hypotonie
  - Verwijzing kinderfysiotherapie

- Epilepsie
  - o Behandel en vervolg beleid
- Overweeg MRI bij stellen diagnose

### Bewegingsapparaat

- Handen
  - o Korte gebogen pinken
  - o Kegelvormige epifyse proximale phalanx
  - o Fetal pads
- Hyperlaxiteit (50-75%)
  - o Cervicale wervel instabiliteit
- Heupdislocatie
- Wervelafwijkingen (vooral scoliose)
- Lies/navelbreuk (10%)
- Patella dislocatie
- Platvoeten

### Management

- Lichamelijk onderzoek
  - o Bij stellen diagnose
  - o Jaarlijks
- Zo nodig verwijzing fysiotherapie/ergotherapie/orthopedie/revalidatiearts
- Bij ingrepen onder narcose/intubatie: informeer de anesthesioloog over mogelijke wervelinstabiliteit

### Immunologie/endocrinologie/huidproblemen

- Verhoogd infectierisico (60%)
  - o Otitis media
  - o Bovenste luchtweginfectie
  - o Pneumonie
  - o Immuundeficiënties (zeldzaam)
- Endocrinologische afwijkingen (zeldzaam)
  - o Premature telarche
  - o Centrale pubertas precox
  - o Groeihormoondeficiëntie
  - o Hypoglycaemieën (vooral neonataal)
  - o Diabetes mellitus
  - o Obesitas (vooral vanaf adolescentie)
- Ectodermale dysplasieën
  - o Afwezige/hypoplastische (vinger) nagels
  - o Brittle hair
  - o Congenitale alopecia areata
  - o Hypo/hyperpigmentatie

### Management

- Verhoogd infectierisico
  - o Lichamelijk onderzoek
    - Bij stellen diagnose
    - Op indicatie
- Zo nodig aanvullend laboratoriumonderzoek
- Endocrinologische afwijkingen
  - o Anamnese en lichamelijk onderzoek
    - Bij stellen diagnose

- Op indicatie
- Zo nodig aanvullend endocrinologisch (laboratorium) onderzoek
- Bij hypopigmentatie (vitiligo) of verdenking auto-immuunziekte: verwijst naar immunoloog

### Differentiaal diagnose

- Fryns Aftimos
- Turner syndroom
  - Overeenkomst: groeiretardatie, hartafwijking foetaal verdikte nekplooi en ev hydrops
- Noonan syndroom
  - Overeenkomst: groeiretardatie, schisis, hartafwijking
- CHARGE syndroom
  - Overeenkomst: schisis, hartafwijking, nierafwijking, colobomen, fetal pads, groeiretardatie
- 22q11 deletie syndroom
  - Overeenkomst: schisis, urinewegafwijking, hartafwijking
  - Verschil: o.b.v. uiterlijk wel te onderscheiden
- Van der Woude / popliteal pterygium syndroom
  - Overeenkomst: schisis, lip pits
  - Verschil: Geen groeiretardatie, hartafwijking, géén Kabuki gelaat
- Branchio-oto-renal syndroom
  - Overeenkomst: Ear pits, cupped ears, gehoorverlies, nierafwijkingen
  - Verschil: Geen Kabuki gelaat, groeiretardatie en mentale retardatie. Wel branchial cleft system, niet bij Kabuki.
- Cornelia de Lange syndroom  
opvallende wenkbrauwen

### Follow up schema medische begeleiding

	0-2 jaar	2-18 jaar	>18 jaar
<i>Frequentie</i>	<i>1 x per 3-6 mnd</i>	<i>1 x per 1-2 jr</i>	<i>1 x per 2-4 jr</i>
Ontwikkeling	X	X	X
Gehemelte afwijkingen	X		
Overige KNO-problematiek	X	X	X
Kaken en gebit	X	X	P
Ogen	X	X	X
Groei en voeding			
- Intake	X	X	X
- Neiging tot obesitas		X	X
MDL			
- Reflux	P	P	P
- Diarree / obstipatie	P	P	P
- Overige problemen	P	P	P
Urogenitaal	X		
Cardiaal	X	P	P
Neurologie			
- Hypotonie	X	X	X
- Epilepsie	P	P	P
Skelet	X	P	P
Immunologie / endocrinologie	P	P	P

Gedrag / psychiatrie	X	X	X
----------------------	---	---	---

## Referenties

- Adam MP et al. Kabuki syndrome. Gene Reviews.
- Banka S et al. MLL2 mosaic mutations and intragenic deletion-duplications in patients with Kabuki syndrome. Clin Genet. 2013;83:467–71.
- Banka S et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). Clin Genet. 2015 Mar;87(3):252-8.
- Bögershausen N, Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome. Clin Genet. 2013;83:201–11.
- Makrythanasis P et al. MLL2 mutation detected in 86 patients with Kabuki syndrome; a genotype-phenotype study. Clin Genet. 2013;84:539–45.
- Cheon CK, Ko JM. Kabuki syndrome: clinical and molecular characteristics. Korean J Pediatr. 2015 Sep;58(9):317-24.
- Dentici ML et al. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. Arch Dis Child 2015;100:158–164.
- Lederer D 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.
- [www.kabukisyndroom.nl](http://www.kabukisyndroom.nl)
- [www.kabukisyndrome.com](http://www.kabukisyndrome.com)
- [www.kinderneurologie.eu](http://www.kinderneurologie.eu)
- [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)
- 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
- Management of Genetic Syndromes. S Cassidy and J Allanson. Third edition
- Wessels et al.. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. Clin Dysmorphol 11:5-102 (2002)