

# Kabuki syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat dd. 23-11-2020

Presentatie: K. Romijn (aios Klinische Genetica), J. Knegt (aios-AVG), I. Vermeer (aios-AVG)

## 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.

## Differentiaal diagnose

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

## 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.

## Genetica

Er zijn 2 betrokken genen:

- KMT2D-gen (voorheen MLL2-gen)
  - Autosomaal dominante overerving
  - 52-76%
  - Meestal loss of function mutaties, soms deletie/duplicatie (~5%) leidende tot haplo-insufficiëntie
  - Meer Kabuki fenotype
- KDM6A-gen
  - X-linked overerving
  - Verklaard < 5% van KS
  - Intragene deleties, missense/splice site mutaties
  - Meestal de novo
  - Kiemcelmutaties beschreven
  - Hypotonie, voedingsproblemen en groeiretardatie op voorgrond, vaker hypoglycemie dan bij KMT2D-gen variant

## Diagnostiek

- Sanger sequencing en MLPA van KMT2D en KDM6A (UMC Maastricht (=expertise centrum voor kinderen met Kabuki Syndroom))\*
- Altijd ouders testen bij gevonden mutatie
- 30% geen mutatie/deletie gevonden
  - Genetisch heterogeen
- Sinds juni 2019 bestaat mogelijkheid om episign signature te doen via AMC bij bv VUS in een Kabuki gen of als je juist geen mutatie vindt en je toch denkt dat het Kabuki Syndroom is \*\*
- Andere diagnose
- Herhalingsrisico
  - De novo mutatie
    - Laag herhalingsrisico (kiemcelmozaïcisme niet uit te sluiten)
  - Moeder draagster KDM6A mutatie
    - 50% herhalingsrisico (tot op heden nog niet beschreven)

*\*Voor verwijzing naar het Expertisecentrum Kabuki syndroom:*

*<https://klinischegenetica.mumc.nl/patient-doorverwijzen>*

*\*\* Richtlijn Kabuki syndroom KMS voor uitleg episign*

## Gezondheidsproblemen

Tractus	Gezondheidsproblemen	Management
Ontwikkeling en gedrag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstandelijke beperking (licht tot matig) (84%)</li> <li>• Trage spraak-taal ontwikkeling (nasale spraak)</li> <li>• (mogelijk) vooral visuospatiële functies aangedaan</li> <li>• PDD (goede sociale vaardigheden ondanks slecht oogcontact) (16%)</li> <li>• Sensorische integratie dysfunctie</li> <li>• Goed geheugen voor muziek en gebeurtenissen</li> <li>• Fixatie op bepaalde activiteiten of gedachten</li> <li>• Onrust/prikkelbaar</li> <li>• Dwangmatig gedrag</li> <li>• Drugs en alcohol gebruik/misbruik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondersteuning op gebied communicatie, eventueel door logopedist.</li> <li>• Samenwerking met gedragswetenschapper.</li> </ul>
Hoofd-hals gebied	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gehoorverlies (82%)</li> <li>• Recidiverende otitiden</li> <li>• Hoog gehemelte (72%)</li> <li>• Schisis (35%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Let op submuceus gespleten palatum</li> </ul> </li> <li>• Mid-face hypoplasie</li> <li>• Tandafwijkingen (60%)</li> <li>• Lip pits</li> <li>• Ear pits</li> <li>• OSAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otoscopie (bij diagnose en op indicatie)</li> <li>• Gehoorscreening (volgens NVAVG-richtlijn)</li> <li>• Inspectie mond (i.v.m. schisis)</li> <li>• Verwijzing tandarts (bij diagnose)</li> <li>• Bij verdenking OSAS verwijzen naar een centrum waar slaapdiagnostiek kan worden verricht</li> <li>• Bij ingrepen onder narcose: informeer anesthesioloog i.v.m. mogelijke problematische intubatie</li> </ul>
Oogheelkundig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ptosis</li> <li>• Strabisme</li> <li>• Blauwe sclerae</li> <li>• Eversie laterale deel onderste ooglid</li> <li>• Nocturnal lagophthalmus (oogleden sluiten niet tijdens de slaap)</li> <li>• Cataract</li> <li>• Structurele oogafwijkingen die visus kunnen beperken <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Coloboom</li> <li>○ cornea troebeling</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing oogarts (bij diagnose)</li> <li>• Visusscreening (volgens richtlijn NVAVG)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ glaucoom</li> </ul>	
Groei- en ontwikkelingsproblemen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normaal bij geboorte</li> <li>• Postnatale groeivertraging (&lt; 2 SD)</li> <li>• Afwijkende lichaamsproporties</li> <li>• Voedingsproblemen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Slechte intake op kinderleeftijd</li> <li>○ Hypotonie</li> <li>○ Slechte motorische coördinatie mond en velopharyngeale dysfunctie</li> <li>○ Palatumdysfunctie</li> <li>○ Schisis</li> </ul> </li> <li>• Failure to thrive tijdens 1e jaar (70%)</li> <li>• Groeihormoondeficiëntie</li> <li>• Gastro-oesophageale reflux</li> <li>• Malabsorptie</li> <li>• Neiging tot overgewicht vanaf adolescentie</li> <li>• Zeldzaam (&lt;5%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Congenitale hernia diafragmatica</li> <li>○ Malrotatie</li> <li>○ Anorectale afwijkingen</li> <li>○ Galgangatresie, scleroserende cholangitis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lengte en gewicht vervolgen.</li> <li>• <b><u>Let op: vroeg starten met groeihormoonsuppletie!*</u></b></li> <li>• Verwijzing prelogopedie en fysiotherapie i.v.m. slikproblematiek/schisis. NB Overweeg verwijzing slikteam</li> <li>• Voedingsproblemen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Speciale spenen en zuigflessen</li> <li>○ Aangepaste voeding (meer energie of meer eiwit)</li> <li>○ Zo nodig neusmaagsonde/PEG-sonde (vooral op kinderleeftijd)</li> <li>○ Gastroscopie</li> </ul> </li> <li>• Gastro-oesophagale reflux <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Houdingsadviezen</li> <li>○ Indikken voeding en medicatie</li> </ul> </li> <li>• Obstipatie (door hypotone darmwand/verminderde mobiliteit) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beweging</li> <li>○ Voedings- en vochtadviezen</li> <li>○ Laxantia</li> </ul> </li> <li>• Overige problematiek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eenmalig beeldvorming bij diagnose</li> </ul> </li> </ul>
Urogenitaal systeem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierafwijkingen (25%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Afwijkende ligging nieren</li> <li>○ Hydronefrose</li> <li>○ Hypoplasie/dysplasie</li> <li>○ Fusiedefecten (bijv. hoefijzernier)</li> <li>○ Duplicatie afvoersysteem, stenose overgang nierbekken-ureter, hydro-ureter</li> </ul> </li> <li>• Cryptorchisme (25%)</li> <li>• Hypospadie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eenmalig beeldvorming bij stellen diagnose.</li> <li>• Jaarlijks bloeddruk meten</li> </ul>

<p>Cardiovasculair systeem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structurele hartafwijkingen (28-80%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vooral linkszijdige obstructieve afwijkingen o.a. coarctatio aortae</li> <li>○ ASD</li> <li>○ VSD</li> <li>○ Aorta dilatatie</li> <li>○ Arythmieën (zeldzaam)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consult kindercardioloog met echo-cardiologisch onderzoek (bij stellen diagnose)</li> <li>• Jaarlijks bloeddruk en lichamelijk onderzoek</li> </ul>
<p>Neurologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie (68-100%)</li> <li>• Dysarthrie/dyspraxie</li> <li>• Epilepsie (10-39%)</li> <li>• Microcephalie (25-30%)</li> <li>• Neurale buis defecten</li> <li>• Afwijkingen op hersenscan <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atrofie/vergrote ventrikels</li> <li>○ Polymicrogyrie</li> <li>○ Hydrocephalus, arachnoïdale cystes</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verwijzing kinderfysiotherapie</li> </ul> </li> <li>• Epilepsie behandelen</li> <li>• Overweeg MRI bij stellen diagnose</li> </ul>
<p>Bewegingsapparaat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Handen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Korte gebogen pinken</li> <li>○ Kegelvormige epifyse proximale phalanx</li> <li>○ Fetal finger pads</li> </ul> </li> <li>• Hyperlaxiteit (50-75%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cervicale wervel instabiliteit</li> </ul> </li> <li>• Heupdislocatie</li> <li>• Wervelafwijkingen (vooral scoliose)</li> <li>• Lies/navelbreuk (10%)</li> <li>• Patella dislocatie</li> <li>• Platvoeten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichamelijk onderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bij stellen diagnose</li> <li>○ Jaarlijks</li> </ul> </li> <li>• Zo nodig verwijzing fysiotherapie/ergotherapie/orthopedie/revalidatiearts</li> <li>• Bij ingrepen onder narcose/intubatie: informeer de anesthesioloog over mogelijke wervelinstabiliteit</li> </ul>
<p>Immunologie, endocrinologie, huidproblemen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogd infectierisico (60%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Otitis media</li> <li>○ Bovenste luchtweginfecties</li> <li>○ Pneumonie</li> <li>○ Immunodeficiënties (zeldzaam)</li> </ul> </li> <li>• Auto-immuunaandoeningen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vitiligo</li> <li>○ AIHA</li> <li>○ ITP</li> <li>○ Capillaire malformatie</li> <li>○ Pilomatricoma</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogd infectierisico <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lichamelijk onderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bij stellen diagnose</li> <li>▪ Op indicatie</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Zo nodig aanvullend laboratoriumonderzoek</li> <li>• Endocrinologische afwijkingen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anamnese en lichamelijk onderzoek <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bij stellen diagnose</li> <li>▪ Op indicatie</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SLE</li> <li>● Endocrinologische afwijkingen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Premature telarche</li> <li>○ Centrale pubertas praecox</li> <li>○ Groeihormoon-deficiëntie</li> <li>○ Hypoglycaemieën (vooral neonataal)</li> <li>○ Diabetes mellitus</li> <li>○ Obesitas (vooral vanaf adolescentie)</li> </ul> </li> <li>● Ectodermale dysplasieën <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Afwezige of hypoplastische (vinger)-nagels</li> <li>○ Brittle hair</li> <li>○ Congenitale alopecia areata</li> <li>○ Hypo- of hyperpigmentatie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zo nodig aanvullend endocrinologisch (laboratorium) onderzoek</li> <li>● Bij hypopigmentatie (vitiligo) en/of verdenking auto-immuunziekte: verwijs naar immunoloog</li> </ul>
--	---	---

#### Follow-up schema medische begeleiding

	<b>0-2 jaar</b>	<b>2-18 jaar</b>	<b>&gt;18 jaar</b>
<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			
- Schildklier (jaarlijks)	X	X	X
- Overig	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)
- Schott DA, Gerver WJM, Stumpel CTRM. Growth Hormone Therapy in Children with Kabuki Syndrome: 1-years Treatment Results. Horm Res Paediatr. 2017;88(3-4):258-264.