

SINDROMUL KABUKI

Dr. Doina Maria Ioan*, Dr. Andrei Zamfirescu**

* *Institutul de Endocrinologie „Prof.dr. C.I. Parhon“*

** *Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“*

REZUMAT

Sindromul Kabuki (Niikawa-Kuroki) (SK) este o boală cu etiologie neprecizată, caracterizată prin 5 grupe de semne și simptome cardinale, și anume: retard mental, facies particular de tip oriental, anomalii dermatoglice care includ persistența pernțelor digitale fetale (mâini și picioare), anomalii scheletice și întârziere postnatală în creștere.

Pot fi prezente alte anomalii asociate: despicătură labială și/sau palatină, anomalii viscerale, oculare etc.

De la prima descriere a SK, în 1981 de către Niikawa și colab și Kuroki și colab s-au raportat peste 350 de cazuri de SK în literatură. În articol se prezintă datele asupra SK accentuând asupra ultimului caz de sindrom Kabuki originar din România.

Cuvinte cheie: Sindrom Kabuki (SK); machiajul Kabuki; fante palpebrale lungi; ectropion al pleoapelor inferioare; pernițe fetale digitale persistente; degete scurte, retard al creșterii; retard mental

ABSTRACT

KABUKI SYNDROME

Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome (KS) is a condition of unknown etiology, characterized by a pentad of cardinal signs and symptoms: mental retardation, peculiar facies oriental-like, dermatoglyphic abnormalities including persistent finger and toe pads, skeletal anomalies and postnatal growth retardation.

Associated anomalies could be present: cleft lip/palate, visceral, ocular etc.

Since the first description of KS in 1981 by Niikawa et al and Kuroki et al, more than 350 cases have been reported.

We shortly review the KS emphasizing on the latest Romanian Kabuki patient.

Key words: Kabuki syndrome (KS); Kabuki make-up; long palpebral fissures; ectropion of the lower lids; persistent fetal pads; stubby fingers; growth retardation; mental retardation.

INTRODUCERE

În sindromul Kabuki (SK) există cinci elemente definitorii și anume: retard mental, facies caracteristic de „păpușă“ folosită în teatrul japonez, persistență a pernțelor digitale atât la mână cât și la picior, anomalii scheletice și întârziere în creșterea postnatală.

SK a fost descris în mod independent, în 1981, de două grupuri de cercetători, unul condus de Niikawa, celălalt condus de Kuroki (21,12). Ei au raportat 10 copii din familii diferite care prezentau retard mental semnificativ și un facies similar măștilor folosite de actori în teatrul tradițional japonez – Kabuki.

Inițial, termenul folosit pentru noul sindrom a fost de „Kabuki make-up syndrome“. Termenul „make-up“ a fost considerat de unii autori (Hughes și Davies, 1994; Burke și Jones, 1995) „ofensator“ pentru părinți, astfel încât sindromul este denumit doar cu termenul de Kabuki.

De la prima descriere a SK, au fost raportate în literatura de specialitate peste 350 de cazuri; de asemenea, s-au descris numeroase anomalii asociate.

Mai mulți autori au publicat articole importante asupra SK (1) (17) (22) (23) (25) (29)(30).

Etiologia SK se află încă în dezbateri. Diagnosticul se sprijină pe datele clinice. De aceea este important ca medicii să fie familiarizați cu această entitate, autorii prezentând în continuare cazul unui pacient în vârstă de 3 ani.

ASPECTE CLINICE

Anomalii craniofaciale

În SK, faciesul este caracteristic și permite diagnosticul „de la prima vedere“: fante palpebrale foarte lungi, cu eversia părții laterale a pleoapei inferioare (ectropion), sprâncene foarte arcuite cu diminuarea pilozității în 1/3 laterală, sept nazal scurt, urechi jos implantate, pavilioanele fiind mari, „în ansă“, lobulul urechii mai mare, gura întredeschisă cu colțurile coborâte (fig. 1).

Mai rar se întâlnesc anomalii ca: fisură a buzei și/sau a palatului (cheilognatopalatoschizis), sinus(uri) preauricular, hipodonție (lipsa incisivilor), microdonție, formă anormală a incisivilor superiori, diasteme etc.



Figura 1

Copil de 3 ani cu sindrom Kabuki. Se notează fantele palpebrale foarte lungi, sprâncene arcuite, rădăcina nasului ușor deprimată, philtrum larg și gura deschisă și urechi mai jos implantate, „în ansă“

Anomalii scheletice

Cele mai frecvente anomalii sunt reprezentate de brahidactilie (degete „grosolane“) și clinodactilie bilaterală a degetului mic (brahimesofalangie) (fig. 2a).

Scolioza, luxația congenitală de șold, anomaliiile vertebrale și craniosinostoza pot fi, de asemenea, notate.



Figura 2-a

Aspectul mâinilor în sindromul Kabuki
a. Se notează brahifalangie (degete scurte și groase) și clinodactilia degetului mic

Anomalii dermatoglice

Persistența „pernițelor“ fetale la nivelul degetelor reprezintă una dintre cele mai importante caracteristici ale SK (prezentă la 82% dintre pacienți)(fig. 2b).



Figura 2-b

Aspectul mâinilor în sindromul Kabuki
b. Persistența „pernițelor“ fetale digitale

Anomalii congenitale cardiace

Cu toate că în cele 2 serii de pacienți cu SK descrise de Niikawa și colab. și Philip și colab. (22)(23) nu au fost raportate anomalii congenitale de cord, Digilo și colab. (4) au efectuat evaluare cardiologică la cei 60 de pacienți cu SK. Această evaluare a inclus radiografie toracică, electrocardiogramă și ecocardiografie (bidimensională și Doppler color). 35 de pacienți (58%) au avut anomalii congenitale cardiace: coarctare de aortă (23%), defect septal interatrial (20%) și defect septal interventricular (17%). S-au descris, de asemenea, ventricul unic cu atriu comun și transpoziție de vase mari.

Anomalii genitourinare

Anomaliile genitale au inclus criptorhidie, micropenis, scrot hipoplasic sau bifid. 25% dintre pacienții cu SK au prezentat și anomalii renale, cum ar fi hidronefroză, rinichi „în potcoavă“, displazie sau agenezie renală.

Retardul mental și anomaliiile neurologice

Peste 90% dintre pacienții cu SK prezintă retard mental de diferite grade, de la forme ușoare până la forme severe. Hipotonia și retardul motor sunt, de asemenea, frecvente.

Anomalii imunologice

Pacienții cu SK au mai frecvent infecții decât copiii de aceeași vârstă, dintre acestea notându-se în special infecții ale tractului respirator, otite medii recurente, bronșiolită etc.

Creșterea

Greutatea și talia la naștere sunt normale în majoritatea cazurilor. Există însă întârziere în creștere și dezvoltare începând cu primul an de viață. Niikawa și colab. au găsit un deficit al creșterii staturale de $-2,3DS$.

Genetica sindromului Kabuki

Majoritatea cazurilor de SK sunt sporadice. În cazurile foarte rare în care sunt afectați și alți membri ai familiei (10 cazuri descrise), transmiterea se pare că este de tip autozomal dominant cu expresivitate variabilă.

Rata redusă a consanguinității, ca și rata redusă a recurenței afecțiunii în fratrie, alături de afectarea similară a ambelor sexe sunt argumente împotriva unei eventuale transmisiuni autozomal recesive sau X-linkate (29). În ceea ce privește investigația citogenetică, peste 90% dintre pacienți cu SK nu au anomalii cromozomiale.

Au fost descrise anomalii cromozomiale izolate cum ar fi: monosomie 6q, trisomie parțială 12q (10), inversiune paracentrică 4p (6), cromozom 13 pseudocentric (15), translocatie balansată 15:17, duplicație interstițială a cromozomului 1 (14).

Ipoieza conform căreia SK ar fi un sindrom de microdeleții nu a fost confirmată. Au fost excluse microdelețiile 22q11 (Di George) (13), 1q32-41 (van der Woude) (16) și 16q (Rubinstein Taybi) (9).

Există totuși o relație între SK și aneuploidie sau anomalii cromozomului X, fiind raportate la unii pacienți cu SK situații de markeri sau cromozom înelar derivate din cromozomul X(3)(18).

Un fenotip asemănător cu cel din SK a fost observat la copiii cu sindrom Turner (11)(27)(28).

Utilizând hibridizarea genomică, Milunskz și Huang (19) au raportat duplicația 8p23.1-p22 la 6 pacienți cu sindrom Kabuki și au propus ca această anomalie moleculară să fie considerată drept o caracteristică de bază. Această modificare nu a fost însă confirmată de alte studii (5) (20) (24).

Diagnostic diferențial

Deficitul statural și anomaliiile cardiace sunt relativ frecvente în sindroamele Kabuki, Turner și

Noonan. Unii pacienți care au cariotip 45X/46,XX (8) prezintă aspect al faciesului asemănător sindromului Kabuki.

Persistența „pernițelor“ fetale la nivelul degetelor – elemental cheie al SK, poate fi întâlnită și în sindroamele GG, Fryns, Weaver și Rubinstein Taybi.

Toate aceste sindroame au însă și alte elemente fenotipice (26).

Cazul descris recent de Ioan DM și Fryns JP (9) avea toate caracteristicile SK, prezenta însă și semne caracteristice sindromului Rubinstein-Taybi și anume lărgire a falangei distale de la nivelul policelui și halucelui și pernițe fetale la degetele de la mâini și picioare. Studiul FISH a exclus microdeleția 16q în acest caz.

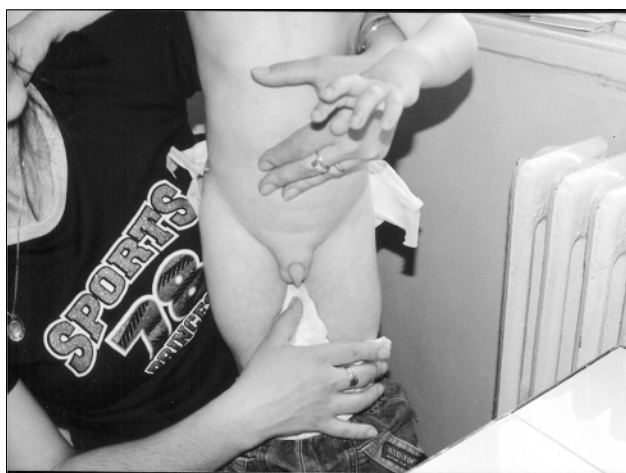


Figura 3. Se notează scrot mic, hipoplazie testiculară și criptorchidie

Prezența de pernițe fetale la degetele de la picioare nu a mai fost menționată până în prezent la cei 300 de copii cu SK descriși de Wessels și colab(29).

De asemenea, la pacientul descris de Ioan DM și Fryns JP (9) s-a notat scrot slab plicaturat, semn patognomic în sindromul Aarskog (26), dar care nu a fost descris până în prezent la copiii cu SK (fig. 3).

Putem trage concluzia că nu există markeri citogenetici, biochimici sau moleculari care să fie specifici în SK și că diagnosticul acestui sindrom se stabilește pe criteriile clinice. Este nevoie în continuare de studii pentru a înțelege patogenia SK.

BIBLIOGRAFIE

1. **Armstrong L, Moneim AA et al** – Davantage de delineation de syndrome de Kabuki dans 48 nouveaux individus bien defini. *Am J Med Genet*, 2004, 265-272.
2. **Burke LW, Jones MC** – Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac J*, 1995, 32:77-84.
3. **Dennis NR et al** – Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype. *J Med Genet*, 1993, 30(6): 482-486.
4. **Digilio MC, Marino B et al** – Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*, 2001, 100:269-274.
5. **Engelen JJ, Loney VM, van Peeters G, Schrandt-Stumpel CT** – Le syndrome de Kabuki n'est pas provoqué par une duplication 8p. Une étude cytogenétique dans 20 patients. *Am J Med Genet*, 2004, 276-277.
6. **Fryns JP et al** – Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome and paracentric inversion of the short arm of chromosome 4. *Am J Med Gen*, 1994, 204-205.
7. **Hughes HE, Davies SJ** – Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch Dis Child*, 1994, 70:512-514.
8. **Ioan Doina Maria, Neamtu Corina** – 45X/46,XX Turner karyotype displaying clinical features of the Kabuki syndrome. Report on a 4-years old girl. *Acta Endocrinologica*, 2006, II, 2: 223-226.
9. **Ioan Doina Maria, Fryns JP** – Kabuki syndrome: description of a 2-year old Romanian boy and review of the literature. *Genetic Couns*, 2007, 18, 1, 113-117.
10. **Jardine PE et al** – Partial 6q monosomy/partial 12q trisomy in a child with features of Kabuki make-up syndrome. *Clinical Dysmorphology*, 1993, 2:269-273.
11. **Kajū T, Tsukahara M** – Kabuki make-up Ullrich Turner syndrome: report of 12 patients (abstract), 24th Annual Meeting of Eur. Soc. Of Human Genetics, Elsinore Denmark, May 27-31, 1992.
12. **Kuroki Y 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, 4: 570-573.
13. **Li M, Zackai EH, Niikawa N, Kaplan P, Drioscoti DA** – Kabuki syndrome is not caused by a microdeletion in the DiGeorge/velocardiofacial chromosomal region within 22q, 11,2. *Am J Med Genet*, 1996, 65: 101-103.
14. **Lo IF, Cheung LY, Ng AY, Lam ST** – Interstitial dup (15) with finding of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet*, 1998, 78: 55-57.
15. **Lynch SA et al** – Kabuki syndrome like features in monozygotic twin boys with a pseudodicentric chromosome 13. *J Med Genet*, 1995, 32:227-230.
16. **Makista Y et al** – Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to van der Woude syndrome critical region at 1q32/q41. *Medical Genetics*, 1999, 86(3):285-288.
17. **Matsumoto N, Nukawa N** – Kabuki make-up syndrome. A review. *Am J Med Genet*, 2003, 117, C:57.
18. **McGinnis MJ et al** – Ring chromosome X in a child with manifestation's of Kabuki syndrome. *Am J Med Gen*, 1997, 70(1), 37-42.
19. **Milunsky JM, Huang XL** – Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23, 1 duplication revealed by comparison genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet*, 2003, 64, 509-516.
20. **Miyake N, Shimokawa O, Harada O et al** – Aucunes aberrations genomic discernables par la rangee CGH de BAC dans l'auteur 2005 des patients de syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet*, 2005, 8.
21. **Niikawa N 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, 565-569.
22. **Niikawa N, Kuroki Y et al** – Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*, 1988, 31:565-589.
23. **Philip N, Meinecke P, David A et al** – Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non Japanese cases. *Clin Dysmorphol*, 1992, 1:63-77.
24. **Sanbaville D, Genevieve D, Brenardin C et al** – Failure to detect an 8p22-8p23, 1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Eur J Genet*, 2005, 13:690-693.
25. **Schrandt-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G et al** – The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr*, 1994, 153: 438-445.
26. **Van Hagen JM** – Kabuki syndrome in son and low grade mosaic 45X/46XX in mother. *Genet Counseling*, 1996, 7(3): 201-206.
27. **Wellesley DG et al** – Kabuki make-up and Turner syndromes in the same patient. *Clin Dysmorphology*, 1994, 3:297-300.
28. **Wesslws MW, Brooks AS, Hoogeboom J et al** – Kabuki syndrome: a review stuffy of three hundred patients. *Clin Dysmorphology* 2002, 11:95-102.
29. **Wilson GN** – Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Med Genet*, 1998, 79:112-120.