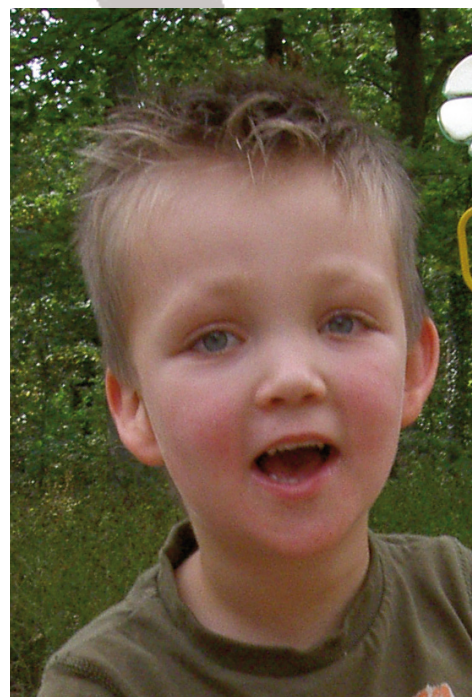
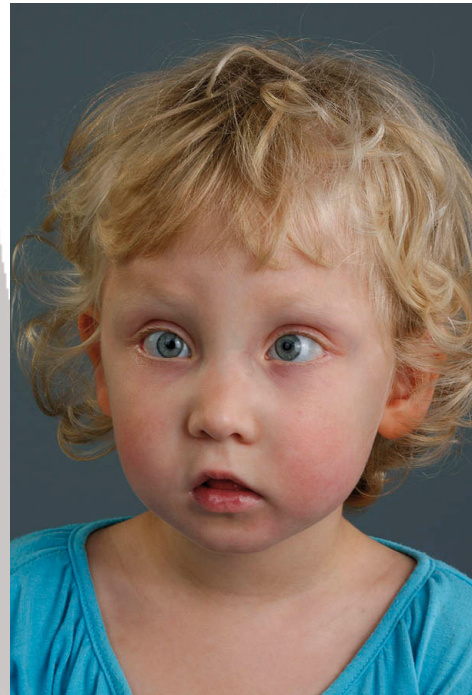


# Management van het Kabuki Syndroom

## Klinische Richtlijn



# Inhoud

<b>Introductie</b>	<b>3</b>
1. Het Kabuki Syndroom	3
2. Ontwikkeling van de richtlijn voor het Kabuki Syndroom	3
3. Klinische richtlijn voor het Kabuki Syndroom	3
<b>Diagnose van het Kabuki Syndroom</b>	<b>5</b>
<b>Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom</b>	<b>7</b>
1. Voeding en Maagdarm Stelsel/Interne Afwijkingen	7
2. Spraak, Communicatie en Schisis	8
3. Gehoor	9
4. Ontwikkeling en Gedrag	10
5. Cardiovasculair	11
6. Neurologie en Insulten	12
7. Endocrinologie en Groei, Puberteit en Seksuele gezondheid	13
8. Orthopedie	15
9. Immunologie en Huid	16
10. Ogen	17
11. Gebit	18
12. Anesthesie	19
13. Erfelijkheidsvoorlichting	20
<b>Literatuurlijst</b>	<b>21</b>
<b>Andere informatiebronnen</b>	<b>25</b>
<b>Alternatieve therapieën</b>	<b>26</b>
<b>Dankwoord</b>	<b>27</b>

## Introductie

### 1. Het Kabuki Syndroom (KS)

Het Kabuki Syndroom is een zeldzame aandoening gekenmerkt door een breed spectrum aan symptomen. De geschatte incidentie is ongeveer 1:32.000. Het waren twee Japanse artsen, Dr. Niikawa en Dr. Kuroki, die onafhankelijk van elkaar het syndroom voor het eerst beschreven in 1981. De naam "Kabuki" werd gekozen vanwege de overeenkomst die werd gezien tussen de gelaatstrekken van de personen en de manier waarop de acteurs van het traditionele Japanse Kabuki theater zich opmaakten. Het spectrum van medische kenmerken die voorkomen bij personen met het KS is divers, maar alle personen hebben sterk op elkaar lijkende gelaatstrekken, zoals wijde 'oogspleten', eversie van het buitenste ooglid en boogvormige wenkbrauwen. Leerproblemen, variërend in ernst, komen vaak voor. KS is een genetisch aandoening. In augustus 2010 zijn mutaties in het MLL2 gen gepubliceerd als belangrijke oorzaak voor het Kabuki Syndroom (NG, SB et al. Nature Genetics 15 augustus 2010). In december 2010 zijn de eerste resultaten van dit genonderzoek vanuit ons Netwerk gepubliceerd. Ongeveer 75% van de personen met Kabuki syndroom heeft een mutatie in MLL2. Niet alle personen met KS dus hebben een mutatie in dit gen: er zijn waarschijnlijk nog meer genen te ontdekken.

### 2. Hoe is de richtlijn voor het Kabuki Syndroom ontwikkeld

De richtlijn is ontwikkeld aan de hand van een robuuste methodologie en is gebaseerd op de richtlijn die gebruikt wordt door het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). De methode is aangepast zodat deze toepasbaar is op zeldzame aandoeningen waarbij wetenschappelijk bewijs beperkt is en waarbij de consensus van experts een belangrijkere rol speelt. De leden van deze ontwikkelingsgroep zijn te vinden op pagina 29.

### 3. De klinische richtlijn voor het Kabuki Syndroom

#### *Wat is het doel van deze richtlijn?*

De richtlijn is erop gericht om duidelijke en, voorzover mogelijk, op wetenschappelijk bewijs gebaseerde aanbevelingen te doen voor de medische begeleiding van personen met KS.

#### *Voor wie is deze richtlijn bedoeld?*

Omdat KS zo zeldzaam is, is het onwaarschijnlijk dat professionals in de gezondheidszorg, verantwoordelijk voor het managen en coördineren van de zorg voor mensen met deze aandoening, al veel ervaring hebben op het gebied van KS. Omdat KS een zeer breed spectrum aan kenmerken en symptomen kent, hebben personen met KS vaak behoefte aan meerdere specialisten, aan gecoördineerde begeleiding en multidisciplinaire interventies tijdens de verschillende stadia in hun leven. Deze richtlijn is ervoor bedoeld om deze behoeftes op een duidelijke manier toegankelijk te maken voor iedereen die betrokken is bij de zorg van een persoon met KS. Hoewel de richtlijn hoofdzakelijk opgezet is voor professionals, zullen ze zeker ook relevant zijn voor de ouders/verzorgers/begeleiders van personen met KS. Als u als ouder deze richtlijn leest,

willen we benadrukken dat uw kind zeker niet alle mogelijke afwijkingen heeft of krijgt die hier worden genoemd. Aanbevolen wordt om alles wat voor u relevant is te bespreken met de behandelend arts van uw kind.

*Hoe is de richtlijn ingedeeld?*

Op pagina 5 vindt u informatie over de diagnose van KS. Daarna is de richtlijn ingedeeld in secties gebaseerd op de verschillende lichaamssystemen. Indien relevant, worden binnen elk systeem leeftijdscategorieën besproken.

Voor meer gedetailleerde informatie verwijzen wij u naar pagina 21 waar de belangrijkste referenties staan vermeld. Aan het einde van de richtlijn staan nuttige bronnen vermeld.

## Diagnose van het Kabuki Syndroom

### Diagnose

Niet alle personen met KS hebben een mutatie in het MLL2 gen. Het is dan ook van belang dat de diagnose met zekerheid wordt gesteld. De volgende diagnostische criteria, die herleid zijn uit het artikel van Adam et al. (2005), moeten worden toegepast.

### Bij pasgeborenen

Het is zeer moeilijk om de klinische diagnose te stellen bij pasgeborenen. Hypotonie en hyperlaxiteit van de gewrichten komen erg vaak voor.

Oedeem in de nekplooi of de aanwezigheid van specifieke afwijkingen die geassocieerd zijn met KS kunnen een aanwijzing zijn, maar de typische gelaatstreken zijn meestal nog niet zichtbaar op deze leeftijd.

Bij twijfel is het beter om het kind opnieuw te onderzoeken wanneer het wat ouder is, voordat definitief de diagnose KS wordt gesteld.

### Bij kinderen

-Gezichtskenmerken	Wijde 'oogspleten' met eversie van het onderste laterale ooglid
	Brede, boogvormige wenkbrauwen die ver uit elkaar staan
	Kort philtrum, platte neuspunt
	Grote, prominente, gekantelde of komvormige oren
-Postnatale groeiachterstand	
-Achterstand in de ontwikkeling of leerproblemen	
-Aanvullende diagnostische criteria	Hypodontie
	Vingertopkussentjes

### Bij volwassenen

De kenmerken van KS veranderen over de tijd en het uiterlijk is dan ook anders bij volwassenen. Opmerkelijk hierbij zijn:

- de ontwikkeling van overgewicht vooral aan de romp
- de wenkbrauwen: deze zijn niet langer onderbroken
- de voeten: deze worden opvallender met overlappende tenen, de hallux (grote teen) lijkt erg lang en de vierde en vijfde teen lijken juist relatief kort.

Bij een zekere klinische diagnose kan direct onderzoek van het *MLL2* gen verricht worden. Dit kan in Maastricht (formulier te downloaden via [www.dnadiagnostiek.nl](http://www.dnadiagnostiek.nl)) aangevraagd worden.

Chromosoomafwijkingen moeten uitgesloten worden door gebruik te maken van, voor zover mogelijk, microarray analyse, vooral als er geen *MLL2* mutatie gevonden wordt.

Differentiaal diagnoses ter overweging:

---

***Differentiaal diagnoses***

---

Turner syndroom (X0)

Velo Cardio Faciaal (VCF) syndroom (deletie  
22q11)

Kleine andere chromosoom afwijkingen

---

**De eerste stappen van de behandeling**

Alle families moeten bij de diagnose een verwijzing krijgen aangeboden naar een afdeling klinische genetica. Het is tevens belangrijk dat een centrale persoon zorg draagt voor de coördinatie van de behandeling en de zorg van hun kind.

## Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom

### 1. Voeding en Maagdarm stelsel/interne afwijkingen

Baby's/zuigelingen en kinderen

**Voedingsproblemen:** zijn bijna altijd aanwezig bij KS. Deze worden verergerd door de hypotonie (lage spierspanning), reflux, verminderde sluiting van de gehemelte boog opening en problemen met de coördinatie van slikken, zuigen en ademhalen.

→ Verwijzen naar een team dat gespecialiseerd is in voeding/prelogopedie

→ Sondevoeding kan noodzakelijk zijn

→ In geval van ernstige en langdurige voedingsproblemen kan een PEG sonde ofwel een gastrostomie (operatie waarbij een verbinding van de maag naar de buitenwereld wordt aangelegd, zodat de persoon kunstmatig kan worden gevoed) uitkomst bieden.

#### **Gastro-oesophagale reflux**

→ Behandelen door de persoon rechtop te laten zitten, voedsel indikken en eventueel het toedienen van anti-reflux medicatie.

#### **Chronische diarree:** vaker gemeld bij KS

→ Eerst een infectie uitsluiten

→ Controleren of de resorptie goed is en, zo nodig, verwijzen naar een (kinder)gastro-enteroloog.

→ Coeliakie (gluten-intolerantie) uitsluiten, een aandoening die vaker voorkomt bij KS.

**Constipatie:** waarschijnlijk veroorzaakt worden door de hypotonie van de darmen en/of de buikwand, en/of door verminderde mobiliteit.

→ Vezelrijk dieet, laxerende voeding en eventueel behandelen met standaard laxantia.

**Afwijkingen van de organen:** een aantal afwijkingen komt vaker voor bij KS:

Congenitale diafragmatica hernia (middenrif breuk) → Overweeg de mogelijkheid van luchtweg anomalieën of defecten aan het diafragma (eventratie) in geval van terugkerende luchtweg infecties.

Malformaties van de nieren en/of lagere urinewegen → Een echo van de nieren/urinewegen moet worden uitgevoerd bij alle personen die gediagnosticeerd worden met KS.

Anorectale malformaties

Biliaire atresie (galgang atresie). In geval van geelzucht in de eerste weken van het leven kan er mogelijk sprake zijn van extra-hepatische galgang atresie, overweeg verwijzing naar een kindergastro-enteroloog.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### **2. Spraak, Communicatie en Schisis**

Baby's/zuigelingen en kinderen

**Achterstand in spraak en taal ontwikkeling:** dit komt bij vrijwel alle personen met KS voor.

→ Alle personen moeten worden doorverwezen naar een logopedist: dit maakt deel uit van de multidisciplinaire aanpak.

→ In de loop van de jaren kunnen spraakproblemen duidelijker naar voren komen, dus de personen blijven in de regel tot hun adolescentie onder behandeling van een logopedist.

#### **Een beperkt begrip**

→ De logopedist kan adviezen verstrekken, zoals bijvoorbeeld het gebruik van woorden met maar 1 lettergreep en het toevoegen van plaatjes om het begrip van woorden te vergroten. Ook ondersteunende communicatie zoals gebarentaal kan van belang zijn.

→ Overmatige speekselvloed; open monddrag;

Alle leeftijden

**Palatoschisis (gespleten gehemelte):** 1/3 van alle personen heeft een open gehemelte (palatoschisis). Submuceuze palatoschisis (SCMP) en velo-pharyngeale insufficiëntie (VPI) komen ook met een verhoogde frequentie voor bij KS; dit kan leiden tot een nasale spraak.

→ Alle personen moeten worden doorverwezen naar het lokale schisisteam voor de beoordeling van een eventuele SCMP en VPI. Als gevolg van een schisis operatie kan het gehemelte korter dan normaal zijn en dan komt VPI vaker voor.

→ De chirurg die de schisis operatie uitvoert, moet op de hoogte zijn van de diagnose KS en de operatie/behandeling hierop aanpassen.

**Putjes in de lip (lip pits):** dit komt voor bij een klein gedeelte van de personen met KS.

→ wanneer de putjes klein zijn, is een behandeling niet noodzakelijk. Doorverwijzing naar een plastisch chirurg moet plaats vinden indien de lip pits problemen veroorzaken zoals blijvende slijmproductie.



## Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom

### 3. Gehoor

Baby's/Zuigelingen en kinderen

#### **Gehoerverlies**

Dit werd gerapporteerd bij 40-45% van de kinderen met KS. In de meeste gevallen is dit het gevolg van chronische middenoorontsteking (geleidingsverlies), maar het risico op perceptief gehoorverlies is ook verhoogd. Deze laatste mogelijkheid moet ook onderzocht worden, aangezien het mogelijk ondergediagnosticeerd is. Bij veel personen heeft het gehoorverlies meerdere oorzaken.

→ Op het moment van diagnose het gehoor testen en, indien nodig, dit jaarlijks herhalen gedurende de kindertijd en adolescentie.

→ Alle kinderen met gehoorsproblemen moeten een audiologische follow-up krijgen. Als er een sensori-neurale oorzaak is die bijdraagt aan het gehoorsverlies, moet er een MRI scan gemaakt worden van het binnenoor, omdat er een Mondini dysplasie (abnormaliteit van het binnenoor) kan bestaan.

→ Evenwichtsonderzoek wordt aangeraden bij personen met vestibulaire symptomen, sensori-neuraal gehoorsverlies of binnenoorafwijkingen.

→ Behandeling van gehoorverlies:

- a) Zo nodig een gehoorapparaat
- b) spraak en taal therapie
- c) cochlea (slakkenhuis) implantatie
- d) operatie bij afwijkingen van de gehoorbeentjes
- e) als een Mondini dysplasie in combinatie met een perilymfe fistel (lekkage van binnenoor vloeistof in het middenoor) voorkomt, wordt een operatie aanbevolen om de ontwikkeling van meningitis (hersenvliesontsteking) te voorkomen.

→ Bij kinderen met chronische middenoorontstekingen moet het gehoor getest worden.

→ Overweeg buisjes in geval van gehoorverlies a.g.v. chronische middenoorontsteking

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### **4. Ontwikkeling en Gedrag**

Baby's/zuigelingen en kinderen

#### **Ontwikkelingsachterstand**

- Vanaf het moment van diagnose wordt de ontwikkeling van het kind gevolgd door beoordeling in een lokaal multidisciplinair team, gespecialiseerd in de ontwikkeling van het kind. De kinderarts is in principe de coördinator.
- Continu bezien waar de speciale behoeften op het gebied van onderwijs liggen.
- De families de weg wijzen naar de lokale professionele instanties voor schoolse opvang en begeleiding.

**Autisme:** er zijn meldingen van kinderen met KS en autistische kenmerken.

- Informeer naar deze kenmerken en verwijst zo nodig door.

**Gedrag:** een korte aandachtspan is door ouders gemeld.

- Individuele begeleiding bij gedragsproblemen is noodzakelijk
- Interventies moeten per persoon bepaald worden (advies op maat).
- Advies m.b.t. gedragsmanagement en steun aan families indien nodig.

Adolescentie en volwassenheid

#### **Ontwikkelingsachterstand**

- Onderschat de capaciteiten van personen met KS niet. Veel mensen met KS kunnen de basale elementaire vaardigheden leren om in een geletterde samenleving te kunnen functioneren.
- Aandacht voor spraak- en taalontwikkeling blijft ook bij volwassenen belangrijk, omdat de taalvaardigheid vaak achterblijft.

#### **Gedrag**

- Advies m.b.t. gedragsmanagement en steun aan familie indien nodig.
- Indien nodig zorgen voor trainingen in sociale vaardigheden en programma's die erop gericht zijn de basale vaardigheden, het vinden van een baan en het zelfstandig kunnen wonen aan te leren.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### **5. Cardiovasculair (Hart en Vaten)**

Alle leeftijden

#### **Hartafwijkingen**

Komen voor bij 40-50% van de personen in de Kabuki populatie. Vele daarvan zijn de linkszijdige obstructieve afwijkingen met vernauwing van de aorta.

ASD (Atrium Septum Defect) en VSD (Ventrikel Septum Defect) zijn de meest voorkomende afwijkingen.

Verwijding van de aorta (aorta dilatatie) in combinatie met aorta afwijkingen wordt ook gezien.

→ Op het moment van diagnose moet bij iedereen een hartecho gemaakt worden.

→ Het opsporen van linkszijdige obstructieve afwijkingen en de aanwezigheid van een verwijde aortaboog verdient daarbij speciale aandacht.

→ Alle personen met een structurele hartafwijking worden doorverwezen naar de kindercardioloog.

→ Voor de personen waarbij verder onderzoek nodig is, zoals bijv. catheterisatie of angioplastiek, moet het potentieel verhoogde risico op een aorta aneurysma overwogen worden.

→ Personen met een aorta afwijking wordt jaarlijkse controle aanbevolen gericht op aorta dilatatie, omdat er dan een verhoogd risico op een dissectie (aorta verscheuring) bestaat.

#### **Bloeddruk**

→ Jaarlijkse controle bij alle personen boven de 6 jaar

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***6. Neurologie en Epilepsie***

Baby's/Zuigelingen en kinderen

#### **Hypotonie (verlaagde spierspanning)**

Komt bij vrijwel alle kinderen voor met KS.

- Na diagnose verwijzing naar fysiotherapeut.
- De fysiotherapie heeft regelmatige evaluatie.
- Vermijd invasieve diagnostische testen, zoals bijvoorbeeld een spierbiopt, om andere oorzaken van hypotonie te onderzoeken.

Alle leeftijden

#### **Insulten (toevallen of epileptische aanvallen)**

Komen voor bij 15-25% van de kinderen met KS.

- Epilepsie wordt vaak beschreven bij KS, laagdrempelig onderzoek en vroege verwijzing naar de (kinder)neuroloog wordt aangeraden.
- Bij insulten is een MRI scan geïndiceerd.
- Behandeling van de insulten volgens de algemene richtlijn.
- Controleer op hypoglycaemie (laag bloedsuiker): dit kan een uitlokkende factor zijn.

#### **Structurele afwijkingen van het centrale zenuwstelsel**

Er zijn verschillende structurele afwijkingen beschreven, maar geen enkele is specifiek kenmerkend voor KS.

- Een MRI is niet routinematig, maar moet wel gemaakt worden op indicatie. Bijvoorbeeld bij een microcefalie (kleine schedel), macrocefalie (te grote schedel), insulten of neurologische verschijnselen die wijzen op intracraniale pathologie.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***7. Endocrinologie en Groei, Puberteit en Seksuele gezondheid***

Baby's/Zuigelingen en kinderen

#### **Neonatale hypoglycemie (te laag bloedsuiker)**

Wordt vaker beschreven maar manifesteert zich meestal voordat de diagnose KS wordt gesteld.

Hypoglycemie kan ook bij oudere kinderen voorkomen.

→ Controle van de bloedsuiker spiegel is nodig op indicatie, bijvoorbeeld bij een insult of suggestieve symptomen.

#### **Groei achterstand**

Groeihormoondeficiëntie is gemeld bij enkele kinderen.

→ Houdt lengte en gewicht bij. Op dit moment zijn er nog geen groeicurven specifiek voor KS beschikbaar.

→ Verwijs naar (kinder)endocrinoloog als de lengte en/of het gewicht  $< 2$  SD is of als de lengtegroei significant afbuigt. Controleer het groeihormoon gehalte als de lengte  $< 3$  SD is. Bij een groeihormoon tekort kan behandeling met groeihormoon overwogen worden. Bij behandeling met groeihormonen moet er op scoliose gecontroleerd worden.

Adolescentie en volwassenheid

#### **Obesitas**

Ontwikkelt zich vaak vanaf de puberteit.

→ Controle van gewicht tot op volwassen leeftijd.

→ Verstrek adviezen m.b.t. gezonde voeding en beweging.

#### **Puberteit**

Jongens en meisjes met KS doorlopen een normale puberteit.

Er zijn meldingen dat de puberteit bij jongens met KS iets later begint dan in de algemene populatie.

Vroegtijdige borstontwikkeling (op de peuterleeftijd) komt frequent voor bij meisjes met KS.

→ Ontwikkeling van de puberteit in de gaten houden, bij twijfel over het beloop verwijzen naar de endocrinoloog.

→ Uitgebreid endocrinologisch onderzoek is niet nodig.

#### **Menstruatie**

→ Voordat behandeling wordt overwogen, moeten meisjes de kans krijgen om zich normaal te ontwikkelen tijdens de puberteit. De eerste menstruatie wordt dus afgewacht.

→ Overweeg het gebruik van orale anticonceptie of de prikpil om de menstruatie te verlichten of onderdrukken.

→ Gebruik van een van deze methoden zorgt ook voor een anticonceptie. Dit kan het besluit om de behandeling te starten in sommige gevallen beïnvloeden.

### **Gecombineerde orale anticonceptie**

Anticonceptie moet overwogen worden als de situatie zich voordoet of als meisjes kwetsbaar zijn.

→ De reguliere contra-indicaties zijn van toepassing.

→ In Nederland wordt als definitieve anticonceptie ook wel sterilisatie overwogen.

Hiervoor zijn richtlijnen te vinden die zijn opgesteld door de beroepsvereniging van de AVG (Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten). Zie [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl).

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### **8. Orthopedie**

Alle leeftijden

#### **Overbeweeglijke gewrichten**

Komt bij vrijwel alle personen met KS voor.

→ Verwijzen naar een fysiotherapeut.

→ Wanneer de fijne motoriek ook wordt beïnvloed, verwijzen naar een ergotherapeut.

#### **Heupluxatie**

Dit is vaak het gevolg van de overbeweeglijkheid in de gewrichten.

Dit kan zich zelfs ontwikkelen wanneer bij de neonatale controle de heup normaal was.

→ De heupen blijven controleren totdat het kind kan lopen.

→ Wanneer er verdenking is van een heupluxatie, verwijzen naar een (kinder)orthopedisch chirurg.

#### **Scoliose**

Dit kan het gevolg zijn van hypotonie en/of van wervelafwijkingen.

→ De rug jaarlijks controleren

→ Wanneer er verdenking is van scoliose, verwijzen naar een orthopedisch chirurg.

#### **Luxatie van de patella (knie-schijf)**

Komt frequent voor tijdens de adolescentie, vooral als de persoon zwaar is.

→ Let op de hierbij behorende symptomen en controleer de positie van de patella jaarlijks.

→ Wanneer er aanwijzingen zijn voor dislocatie van de patella, verwijzen naar een orthopedisch chirurg.

#### **Instabiliteit van de nekwerfels (cervicale wervel instabiliteit)**

Specifieke problemen met de nekwerfels zijn niet gerapporteerd bij KS, maar hier moet wel goed op worden gelet i.v.m. de overbeweeglijke gewrichten in het algemeen.

→ Personen met duidelijke instabiliteit van de gewrichten wordt ontraden om activiteiten te doen zoals trampoline springen. Voorkom het gebruik van verende stoelen bij jonge kinderen.

→ Wanneer anesthesie noodzakelijk is, moet de anesthesist op de hoogte worden gesteld van mogelijk instabiele nekwerfels.

#### **Platvoeten**

Komt vaak voor bij personen met KS.

→ Verwijs naar een fysiotherapeut/podoloog voor advies en wijs op de mogelijkheden m.b.t. het gebruik van steunzolen of speciale schoenen.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***9. Immunologie en Huid***

Alle leeftijden

#### **Immuunsysteem**

Ter overweging: controleer het gehalte aan T cellen, de T cel onderverdeling en de immunoglobulines op het moment van de diagnose KS.

→ Wanneer de niveaus niet goed zijn, verwijzen naar een (kinder)immunoloog voor advies m.b.t. inentingen.

→ Wanneer de niveaus goed zijn, het normale inentingsschema volgen.

→ Wanneer er steeds terugkerende infecties optreden, verwijzen naar een immunoloog.

#### **Luchtweginfecties**

→ Infecties van de lagere luchtwegen kunnen ook andere oorzaken hebben naast een verminderde werking van het immuunsysteem: longontsteking a.g.v. inhalatie van vreemde stoffen (zoals de maaginhoud), anatomische veranderingen van de bronchiën en hun vertakkingen, of een middenrifafwijking.

#### **Auto-immuun ziekten**

Er bestaat een verhoogd risico op de ontwikkeling van auto-immuun ziektes, in het bijzonder:

- Idiopathische thrombocytopenia purpura (het hebben van weinig bloedplaatjes zonder aanwijsbare oorzaak. Dit is vaak aysmptomatisch, maar kan ook leiden tot het ontstaan van blauwe plekken/nabloeden).
- Auto-immuun hemolytische anemie (het lichaam valt zijn eigen rode bloedcellen aan, waardoor bloedarmoede ontstaat).
- Vitiligo (een huidaandoening gekenmerkt door witte vlekken)

→ Bloedbeeld en schildklierfunctie elke 2-3 jaar controleren.

→ Controleren op de aanwezigheid van hematomen of symptomen m.b.t. bloedarmoede.

→ De aanwezigheid van vitiligo kan ook duiden op auto-immuun ziekten.

→ Wanneer zich een auto-immuun ziekte ontwikkelt, verwijzen naar een immunoloog.

#### **Hirsutisme (overmatige lichaamsbeharig)**

Overmatige beharing komt bij ongeveer 1/5 van de personen voor.

→ Verwijzing naar een dermatoloog kan van belang zijn als de persoon hier last van ondervindt.

#### **Kleine/dystrofische nagels**

Wordt vaak gemeld door ouders. Het is vergelijkbaar met de nagels die gezien worden als er bij de baby al tijdens de zwangerschap lymfevocht werd vastgehouden in het lichaam.

→ Geen specifieke behandeling noodzakelijk, maar geadviseerd wordt om de nagels kort te houden.



## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***10. Ogen***

Baby's/Zuigelingen en kinderen

#### **Oogheelkundige problemen**

Verscheidene problemen zijn gerapporteerd bij personen met KS. Deze omvatten structurele afwijkingen zoals:

- Coloboma (een aangeboren sluitingsdefect van het oog).  
→ Wanneer er een afwijking wordt gevonden moeten de persoon gevolgd worden door het team.
- Strabismus (scheelzien, komt bij 20-50% van de personen voor).  
→ Behandelen volgens standaard richtlijnen.
- Hersenzenuw verlamming (motoriek oogbewegingen is verstoord).
- Terugkerende ooginfecties (meestal geassocieerd met afwijkingen van de traanbuizen).  
→ Kinderen met terugkerende (ernstige) infecties, of wanneer er duidelijke atresie of vernauwing is van de traanbuizen, verwijzen naar een oogarts of een oogchirurgisch team voor verdere behandeling.  
→ Alle kinderen moeten gecontroleerd worden door een oogarts op het moment van de diagnose.  
→ Wanneer de oogleden niet sluiten tijdens de slaap moet een oogarts geraadpleegd worden. Zonodig oogzalf gebruiken 's nachts.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***11. Gebit***

Alle leeftijden

#### **Ontbrekende tanden, gefuseerde tanden, of afwijkend gevormde tanden**

Komt vaak voor bij personen met KS. Cariës komt niet frequenter voor dan in de algemene populatie.

- De meeste personen hebben geen speciale behandeling nodig op dit gebied.
- Zorg voor een goede tand/mondhygiëne.

#### **Mondhygiëne en management**

- Betrek de persoon vanaf jonge leeftijd bij een geïndividualiseerd preventief controle schema.
- Routine follow-up en reguliere controles door een (gezins)tandarts zijn belangrijk.
- In geval van ontbrekende tanden/malocclusie/andere tandafwijkingen: verwijzen naar een orthodontist.
- Ouders geven aan dat het gebruik van een elektrische tandenborstel gemakkelijker is en betere resultaten geeft dan het gebruik van een gewone tandenborstel.
- Wanneer de melktanden zijn gewisseld wordt geadviseerd om het volwassen gebit te laten evalueren.
- Eventueel kiezen “sealen”.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***12. Anesthesie***

Alle leeftijden

#### **Anesthesie bij personen met KS.**

Veel kinderen met KS ondergaan op enig moment een operatie. Er zijn slechts weinig publicaties over relevante complicaties ten gevolge van anesthesie, maar er is een aantal punten dat in overweging moet worden genomen.

→ De anesthesist moet op de hoogte worden gesteld van de diagnose KS en de daarbij behorende medische problemen zoals structurele afwijkingen, de ontwikkelingsachterstand en de hypotonie.

→ Voor een operatie moet er eerst gescreend worden op aangeboren hartafwijkingen.

→ Let op de mogelijkheid dat het moeilijk kan zijn om te intuberen t.g.v. structurele afwijkingen (vernauwing) van de luchtwegen en ga hier adequaat mee om.

→ Voorzichtigheid is geboden bij het manipuleren van de nekwerfels i.v.m. mogelijk instabiele gewrichten.

→ De anesthesie bij een operatie om een gespleten gehemelte te herstellen moet uitgevoerd worden door een anesthesist die ervaring heeft op het gebied van schisis.

## Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom

### *13. Erfelijkheidsvoorlichting*

Na lang zoeken is een groep onderzoekers in Seattle (USA) erin geslaagd om een eerste gen te ontdekken, dat betrokken is bij de oorzaak van het Kabuki Syndroom. Genen maken onderdeel uit van ons genoom (het erfelijkheidsmateriaal) en deze genen zijn het recept voor het maken van eiwitten. Deze eiwitten hebben allemaal hun eigen functie in ons lichaam. Als er iets niet goed functioneert, of wanneer zich iets niet goed ontwikkelt, dan zijn de genen de eerste plek om te kijken of er een verandering is opgetreden die mogelijk de oorzaak kan zijn voor de ziekte.

In augustus 2010 zijn mutaties (veranderingen) in het *MLL2* gen gepubliceerd als belangrijke oorzaak voor het KS. Ongeveer 70% van de personen met KS heeft een mutatie in dit gen: er zijn dus waarschijnlijk nog meer genen te ontdekken. De precieze functie van het gen is nog niet bekend. In Maastricht hebben we, samen met het Netwerk Kabuki Syndroom kunnen bevestigen dat ca 75% van de personen met KS een *MLL2* mutatie heeft.

Meestal komt het Kabuki Syndroom spontaan in een familie voor. Dit betekent dan ook dat de mutatie in het gen nieuw bij die persoon is ontstaan. Wat niet uit te sluiten valt is dat de mutatie misschien al in een geslachtscel bij een van de ouders aanwezig is. Dit heet kiemcelmosaicisme. Om deze reden komen ouders van een kind met KS, als zij dat willen, in aanmerking voor prenatale diagnostiek in een eventueel volgende zwangerschap. Gezonde broers en zussen van een persoon met KS hebben geen verhoogd risico om zelf een kind met de aandoening te krijgen.

Personen met het Kabuki Syndroom kunnen getest worden op aanwezigheid van een mutatie in het *MLL2* gen. Alle erfelijkheidsvragen kunnen nu dus beter beantwoordt worden. Men kan zich via de huisarts, kinderarts of AVG, wenden tot de dichtstbijzijnde polikliniek klinische genetica.

## Literatuurlijst

### Algemene artikels en Richtlijnen

- Adam, M. P. and L. Hudgins (2005). "Kabuki syndrome: a review." *Clin Genet* 67(3): 209-19.
- Armstrong, L., A. Abd El Moneim, et al. (2005). "Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals." *Am J Med Genet A* 132A(3): 265-72.
- Genevieve, D., J. Amiel, et al. (2004). "Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature." *Am J Med Genet A* 129A(1): 64-8.
- Kawame, H., M. C. Hannibal, et al. (1999). "Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome." *J Pediatr* 134(4): 480-5.
- McGaughran, J., S. Aftimos, et al. (2001). "Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand." *Clin Dysmorphol* 10(4): 257-62.
- Niikawa, N., Y. Kuroki, et al. (1988). "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients." *Am J Med Genet* 31(3): 565-89.
- Philip, N., P. Meinecke, et al. (1992). "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases." *Clin Dysmorphol* 1(2): 63-77.
- Schrandt-Stumpel, C., P. Meinecke, et al. (1994). "The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients." *Eur J Pediatr* 153(6): 438-45.
- Schrandt-Stumpel, C. T., L. Spruyt, et al. (2005). "Kabuki syndrome: Clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management." *Am J Med Genet A* 132A(3): 234-43.
- Shalev, S. A., L. A. Clarke, et al. (2004). "Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 125A(2): 191-200.
- Shotelersuk, V., R. Punyashthiti, et al. (2002). "Kabuki syndrome: report of six Thai children and further phenotypic and genetic delineation." *Am J Med Genet* 110(4): 384-90.
- Wessels, M. W., A. S. Brooks, et al. (2002). "Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients." *Clin Dysmorphol* 11(2): 95-102.
- White, S. M., E. M. Thompson, et al. (2004). "Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome." *Am J Med Genet A* 127A(2): 118-27.
- Wilson, G. N. (1998). "Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management." *Am J Med Genet* 79(2): 112-20.

### Anesthesie

- Butler, M. G., B. G. Hayes, et al. (2000). "Specific Genetic Diseases at Risk for Sedation/Anesthesia Complications." *Anesthesia & Analgesia* 91(4): 837-855.
- Casado, A. I., J. Ruiz, et al. (2004). "Anaesthetic management in a case of Kabuki syndrome." *Eur J Anaesthesiol* 21(2): 162-3.
- Johnson, G. and J. F. Mayhew (2007). "Anesthesia for a child with Kabuki Syndrome." *Paediatr Anaesth* 17(9): 900-1.
- Sivaci, R., O. K. Kahveci, et al. (2005). "Anesthesia management in Kabuki make-up syndrome." *Saudi Med J* 26(12): 1980-2.
- Yuki, K. S., S. G. (2006). "Case Report: Anaesthetic Management of a child with Kabuki Syndrome." *Society for Pediatric Anesthesia: Pediatric Anesthesiology* 2006.

### Gedrag en Ontwikkeling

- Akin Sari, B., K. Karaer, et al. (2008). "Case report: autistic disorder in Kabuki syndrome." *J Autism Dev Disord* 38(1): 198-201.
- Ciprero, K. L., J. Clayton-Smith, et al. (2005). "Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 132A(3): 273-5.
- Ho, H. H. and L. C. Eaves (1997). "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognitive abilities and autistic features." *Dev Med Child Neurol* 39(7): 487-90.
- Mervis, C. B., A. M. Becerra, et al. (2005). "Intellectual abilities and adaptive behavior of children and adolescents with Kabuki syndrome: a preliminary study." *Am J Med Genet A* 132A(3): 248-55.
- Vaux, K. K., K. L. Jones, et al. (2005). "Developmental outcome in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 132A(3): 263-4.

### Aangeboren afwijkingen

- Donadio, A., L. Garavelli, et al. (2000). "Kabuki syndrome and diaphragmatic defects: a frequent association in non-Asian patients?" *Am J Med Genet* 91(2): 164-5.

- Ewart-Toland, A., G. M. Enns, et al. (1998). "Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 80(4): 362-7.
- Hamdi Kamel, M., B. Gilmartin, et al. (2006). "Successful long-term outcome of kidney transplantation in a child with Kabuki syndrome." *Pediatr Transplant* 10(1): 105-7.
- Kokitsu-Nakata, N. M., S. Vendramini, et al. (1999). "Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 86(3): 282-4.
- Matsumura, M., R. Yamada, et al. (1992). "Anorectal anomalies associated with Kabuki make-up syndrome." *J Pediatr Surg* 27(12): 1600-2.
- McGaughran, J. M., D. Donnai, et al. (2000). "Biliary atresia in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 91(2): 157-8.
- Nobili, V., M. Marcellini, et al. (2004). "Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 124A(2): 209-12.
- Selicorni, A., C. Colombo, et al. (2001). "Biliary atresia and Kabuki syndrome: another case with long-term follow-up." *Am J Med Genet* 100(3): 251.
- Sethi, S. K. and M. M. Faridi (2006). "Kabuki syndrome and diaphragmatic defect." *Indian Pediatr* 43(6): 552-3.
- van Haelst, M. M., A. S. Brooks, et al. (2000). "Unexpected life-threatening complications in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 94(2): 170-3.

#### **Kanker**

- Merks, J. H., H. N. Caron, et al. (2005). "High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer." *Am J Med Genet A* 134A(2): 132-43.
- Scherer, S., U. Theile, et al. (2003). "Patient with Kabuki syndrome and acute leukemia." *Am J Med Genet A* 122A(1): 76-9.
- Shahdadpuri, R., A. O'Meara, et al. (2008). "Low-grade fibromyxoid sarcoma: yet another malignancy associated with Kabuki syndrome." *Clin Dysmorphol* 17(3): 199-202.

#### **Het hart**

- Digilio, M. C., B. Marino, et al. (2001). "Congenital heart defects in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 100(4): 269-74.
- Hughes, H. E. and S. J. Davies (1994). "Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome." *Arch Dis Child* 70(6): 512-4.
- McMahon, C. J. and W. Reardon (2006). "The spectrum of congenital cardiac malformations encountered in six children with Kabuki syndrome." *Cardiol Young* 16(1): 30-3.
- Moral, S., F. Zuccarino, et al. (2009). "Double aortic arch: an unreported anomaly with Kabuki syndrome." *Pediatr Cardiol* 30(1): 82-4.
- Ohdo, S., H. Madokoro, et al. (1985). "Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) associated with congenital heart disease." *J Med Genet* 22(2): 126-7.
- Okada, Y., S. Ono, et al. (2001). "Balloon angioplasty in a patient with Kabuki make-up syndrome." *Pediatr Int* 43(6): 694-6.
- Shah, M., B. Bogucki, et al. (2005). "Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: case report." *BMC Med Genet* 6: 28.

#### **Gebit**

- Atar, M., W. Lee, et al. (2006). "Kabuki syndrome: oral and general features seen in a 2-year-old Chinese boy." *Int J Paediatr Dent* 16(3): 222-6.
- dos Santos, B. M., R. R. Ribeiro, et al. (2006). "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: dental and craniofacial findings in a Brazilian child." *Braz Dent J* 17(3): 249-54.
- Matsune, K., T. Shimizu, et al. (2001). "Craniofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 98(2): 185-90.
- Mhanni, A. A., H. G. Cross, et al. (1999). "Kabuki syndrome: description of dental findings in 8 patients." *Clin Genet* 56(2): 154-7.

#### **Diagnose**

- Kobayashi, O. and N. Sakuragawa (1996). "Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome." *Am J Med Genet* 61(1): 92-3.

#### **Endocrinologie, Groei en Obesitas**

- Bereket, A., S. Turan, et al. (2001). "Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems." *J Pediatr Endocrinol Metab* 14(2): 215-20.

- Devriendt, K., H. Van den Berghe, et al. (1996). "Large congenital follicular ovarian cyst in a girl with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 65(1): 90-91.
- Gabrielli, O., S. Bruni, et al. (2002). "Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement." *Clin Dymorphol* 11(1): 71-2.
- Gabrielli, O., I. Carloni, et al. (2000). "Long-term hormone replacement therapy in two patients with Kabuki syndrome and growth hormone deficiency." *Minerva Pediatr* 52(1-2): 47-53.

#### **Immunologie en Huid**

- Chrzanowska, K. H., M. Krajewska-Walasek, et al. (1998). "Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome associated with immunodeficiency." *Clin Genet* 53(4): 308-12.
- Ewart-Toland, A., G. M. Enns, et al. (1998). "Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 80(4): 362-7.
- Fujishiro, M., T. Ogihara, et al. (2003). "A case showing an association between type 1 diabetes mellitus and Kabuki syndrome." *Diabetes Res Clin Pract* 60(1): 25-31.
- Gidwani, P., E. Segal, et al. (2007). "Chorea associated with antiphospholipid antibodies in a patient with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 143A(12): 1338-41.
- Hoffman, J. D., K. L. Ciprero, et al. (2005). "Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 135(3): 278-81.
- Lerone, M., M. Priolo, et al. (1997). "Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 73(3): 263-6.
- Ming, J. E., K. L. Russell, et al. (2003). "Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association." *Am J Med Genet A* 123A(3): 249-52.
- Oto, J., A. Mano, et al. (2008). "An adult patient with Kabuki syndrome presenting with Henoch-Schonlein purpura complicated with pulmonary hemorrhage." *J Anesth* 22(4): 460-3.
- Scherer, S., U. Theile, et al. (2003). "Patient with Kabuki syndrome and acute leukemia." *Am J Med Genet A* 122A(1): 76-9.
- Torii, Y., H. Yagasaki, et al. (2009). "Successful treatment with rituximab of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with Kabuki syndrome." *Int J Hematol* 90(2): 174-6.
- Zannolli, R., S. Buoni, et al. (2007). "Kabuki syndrome with trichrome vitiligo, ectodermal defect and hypogammaglobulinemia A and G." *Brain Dev* 29(6): 373-6.
- Zimmermann, T., F. Brasch, et al. (2006). "CR10/80--Lymphoid interstitial pneumonia and Kabuki-Syndrome in a young man." *Paediatr Respir Rev* 7 Suppl 1: S329.

#### **Neurologie en Insulten**

- Ben-Omran, T. and A. S. Teebi (2005). "Structural central nervous system (CNS) anomalies in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 137(1): 100-3.
- Chu, D. C., S. C. Finley, et al. (1997). "CNS malformation in a child with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: report and review." *Am J Med Genet* 72(2): 205-9.
- Di Gennaro, G., C. Condoluci, et al. (1999). "Epilepsy and polymicrogyria in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome." *Pediatr Neurol* 21(2): 566-8.
- Gidwani, P., E. Segal, et al. (2007). "Chorea associated with antiphospholipid antibodies in a patient with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 143A(12): 1338-41.
- Ito, H., K. Mori, et al. (2007). "A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome." *Brain Dev* 29(6): 380-2.
- Kara, B., H. Kayserili, et al. (2006). "Quadrigenal cistern arachnoid cyst in a patient with Kabuki syndrome." *Pediatr Neurol* 34(6): 478-80.
- Ogawa, A., S. Yasumoto, et al. (2003). "Favorable seizure outcome in Kabuki make-up syndrome associated with epilepsy." *J Child Neurol* 18(8): 549-51.
- Oksanen, V. E., M. A. Arvio, et al. (2004). "Temporo-occipital spikes: a typical EEG finding in Kabuki syndrome." *Pediatr Neurol* 30(1): 67-70.
- Powell, H. W., P. E. Hart, et al. (2003). "Epilepsy and perisylvian polymicrogyria in a patient with Kabuki syndrome." *Dev Med Child Neurol* 45(12): 841-3.

#### **Orthopedie**

- Fryns, J. P. and K. Devriendt (1998). "Hypoplastic clavicularae in the Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome." *Genet Couns* 9(1): 57-8.
- Kurosawa, K., H. Kawame, et al. (2002). "Patellar dislocation in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet* 108(2): 160-3.

- Phillips, S., S. Hemmady, et al. (2005). "Kabuki syndrome presenting with congenital talipes equinovarus." *J Pediatr Orthop B* 14(4): 285-6.
- Ramachandran, M., R. M. Kay, et al. (2007). "Treatment of hip dislocation in Kabuki syndrome: a report of three hips in two patients." *J Pediatr Orthop* 27(1): 37-40.

#### **Spraak, Communicatie en Schisis**

- Burke, L. W. and M. C. Jones (1995). "Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients." *Cleft Palate Craniofac J* 32(1): 77-84.
- Defloor, T., J. van Borsel, et al. (2005). "Expressive language in children with Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 132A(3): 256-9.
- Iida, T., S. Park, et al. (2006). "Cleft palate in Kabuki syndrome: a report of six cases." *Cleft Palate Craniofac J* 43(6): 756-61.
- Peterson-Falzone, S. J., M. Golabi, et al. (1997). "Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 38(3): 227-36.
- Upton, S., C. S. Stadter, et al. (2003). "Speech characteristics in the Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 116A(4): 338-41.

#### **Gehoort en ogen**

- Anandan, M., N. J. Porter, et al. (2005). "Coats-type retinal telangiectasia in case of Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome)." *Ophthalmic Genet* 26(4): 181-3.
- Barozzi, S., F. Di Bernardino, et al. (2009). "Audiological and vestibular findings in the Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 149A(2): 171-6.
- Kluijft, I., D. B. van Dorp, et al. (2000). "Kabuki syndrome - report of six cases and review of the literature with emphasis on ocular features." *Ophthalmic Genet* 21(1): 51-61.
- Ming, J. E., K. L. Russell, et al. (2005). "Autoimmune disorders in Kabuki syndrome." *Am J Med Genet A* 132A(3): 260-2.
- Peterson-Falzone, S. J., M. Golabi, et al. (1997). "Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 38(3): 227-36.
- Tekin, M., S. Fitoz, et al. (2006). "Niikawa-Kuroki (Kabuki) syndrome with congenital sensorineural deafness: evidence for a wide spectrum of inner ear abnormalities." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(5): 885-9.
- Toutain, A., Y. Plee, et al. (1997). "Deafness and Mondini dysplasia in Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. Report of a case and review of the literature." *Genet Couns* 8(2): 99-105.
- Turner, C., K. Lachlan, et al. (2005). "Kabuki syndrome: new ocular findings but no evidence of 8p22-p23.1 duplications in a clinically defined cohort." *Eur J Hum Genet* 13(6): 716-20.

#### **Mutatie onderzoek**

- NG, SB, Bigham, AW et al. (2010). "Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome" *Nat Genet* 42(9): 190-4.
- Paulussen, A.D.C. et al. (2010). "*MLL2* Mutation Spectrum in 45 Patients with Kabuki Syndrome." *Hum Mut.* Epub ahead of print.



## **Informatie voor ouders**

### **Informatiebronnen en Steun**

In de literatuur wordt aangegeven dat steun voor ouders en andere familieleden erg belangrijk is bij KS families. De groepen die hieronder opgesomd staan zijn handige bronnen m.b.t. steun en informatie.

#### **Netwerk Kabuki Syndroom (NKS) ([www.kabukisyndroom.nl](http://www.kabukisyndroom.nl))**

De twee belangrijkste doelen van het NKS zijn

1. het verstrekken van informatie over het Kabuki Syndroom (KS)
2. het bij elkaar brengen van families om ervaringen te kunnen uitwisselen
3. het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek

Daarnaast brengt het NKS een nieuwsbrief uit.

**Kabuki Hyves:** <http://kabukisyndroom.hyves.nl/>

Ouders, familie en belangstellenden kunnen via Hyves ook informatie uitwisselen.

#### **Platform VG ([www.platformvg.nl](http://www.platformvg.nl))**

Platform VG is de landelijke koepel die staat voor de collectieve belangenbehartiging van mensen met een verstandelijke beperking en hun ouders en verwanten. De organisatie wil bevorderen dat mensen met een verstandelijke beperking op hun eigen manier kunnen leven in en deelnemen aan onze maatschappij. Platform VG werkt samen met andere landelijke organisaties die opkomen voor mensen met (andere) beperkingen.

Er bestaan ook verschillende internationale groepen.

#### **The Kabuki Syndrome Network ([www.kabukisyndrome.com](http://www.kabukisyndrome.com))**

Het KSN bevindt zich in Canada en is opgericht door ouders voor ouders. Het hierboven genoemde NKS is de Nederlandse versie van het KSN. Lidmaatschap verleent toegang tot de veel gebruikte email discussie groep, als ook tot een nieuwspagina en een lijst van KS families.

#### **Association Syndrome de Kabuki (<http://asso.orpha.net/ASK/cgi-bin/>)**

Deze website is hoofdzakelijk Franstalig en bevat handige informatie over het Kabuki Syndroom. De associatie organiseert jaarlijkse familiedagen in Frankrijk die worden bijgewoond door experts op het gebied van Kabuki. Daarnaast steunt deze associatie KS onderzoek en brengt ze een nieuwsbrief uit die wordt verzonden aan alle leden.

#### **Contact a Family ([www.cafamily.org.uk](http://www.cafamily.org.uk))**

De “contact a family” website is bedoeld voor families die een kind hebben met een beperking, personen die werken met zulke kinderen, of mensen die geïnteresseerd zijn in meer informatie omtrent de behoeften van deze kinderen. In Groot-Brittannië is dit de enige liefdadigheidsinstelling die zorg draagt voor steun en advies voor ouders, ongeacht de medische conditie van hun kind. Ze hebben informatie over meer dan 1000 zeldzame syndromen en helpen bij het leggen van contacten tussen families.

#### **Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net))**

Orphanet is een online database die informatie biedt m.b.t. zeldzame aandoeningen en daaraan gerelateerde diensten. Het bevat informatie over meer dan 5000 aandoeningen. Daarnaast bevat deze database lijsten met gespecialiseerde klinieken, diagnostische testen, personenorganisaties, onderzoeksprojecten en klinische trials.

## **Aanbevelingen voor de behandeling van het Kabuki Syndroom**

### ***Aanvullende therapieën***

Veel families geven aan dat alternatieve therapieën voor kinderen en volwassenen met KS een positief effect hebben op hun welzijn.

Onderstaande voorbeelden geven een impressie van de therapieën die door ouders als gunstig worden ervaren.

#### **Muziektherapie**

Muziektherapie wordt gebruikt om mensen met leerproblemen te helpen bij het uitdrukken van hun gedachten en gevoelens. Ook wordt het gebruikt om de communicatie met andere mensen op een zinvolle manier te ondersteunen.

#### **Hippotherapie**

Therapie waarbij gebruik gemaakt wordt van de bewegingen van een paard. Dit zou helpen bij het verbeteren van de houding, spiertonus, coördinatie, balans, sensorische/motorische ontwikkeling en bij spraak- en taal ontwikkeling.

#### **Aromatherapie**

Veel mensen met KS genieten van de zintuiglijke ervaring van aanraking en geur en deze therapie kan o.a. helpen bij ontspanning, samenwerking met anderen en bij het aandachtig luisteren.

#### **Reflexologie**

Reflexologie (massage of druk uitoefening op specifieke gebieden van de voet, waarvan gedacht wordt dat ze in verbinding staan met andere delen van het lichaam) wordt beschreven als een gunstige, niet-invasieve vorm van therapie voor mensen met leerproblemen.

#### **Early intervention**

Vroegkinderlijke interventie bestaat uit multidisciplinaire hulpverlening voor kinderen met een verstandelijke beperking vanaf de geboorte tot een leeftijd van vijf of zes jaar. Het doel is het bevorderen van gezondheid en welzijn, het verbeteren/aanleren van vaardigheden, het revalideren van eventuele functiebeperkingen en het geven van opvoedingsondersteuning uit voorzorg tegen minder gewenst gedrag. De doelen worden gesteld met behulp van geïndividualiseerde en therapeutische hulpverleningsvormen voor kinderen samen met van weerskanten geplande ondersteuning voor de gezinnen.

Meer concreet betekent early intervention naast de beschikbare medische voorzieningen vooral opvoedkundige begeleiding voor jonge kinderen met een verstandelijke belemmering, functiebeperking of andersoortige ontwikkelingsachterstand. In de visie van Platform VG behoort dat te gebeuren in de omgeving die voor deze kinderen de minste beperkingen oplevert.

#### **Het Kleine Stapjes programma**

Dit early intervention programma zet de belangrijkste vaardigheden op een rij die een kind zich in de eerste vier á vijf levensjaren eigen maakt. Vaardigheden op het gebied van de motoriek en de zelfredzaamheid. Maar ook op het gebied van taal en denken.

#### **Sensorisch integratietherapie**

Sensorische integratietherapie is een behandelwijze voor kinderen met motorische problemen of leer- en gedragsproblemen. Soms zijn er ook taal- of spraakproblemen. 'Sensorisch' verwijst naar onze zintuigen. Onze zintuigen of *sensoren* nemen prikkels uit de omgeving op, die door de hersenen worden verwerkt. De

zintuigen werken onderling intensief samen. Deze samenwerking wordt gestuurd vanuit de hersenen. Dit hele proces in de hersenen wordt samengevat onder de term sensorische integratie.

**Brushing**

Body brushing (een techniek waarbij de zenuwuiteinden worden gestimuleerd) wordt gebruikt om de reflexen en de prestatie van het centrale zenuwstelsel te verbeteren bij mensen met leerproblemen.

**NB.** Er zijn in principe weinig wetenschappelijke studies gepubliceerd over deze therapieën, wat betekent dat er geen concreet bewijs is of ze daadwerkelijk helpen. Toch worden ze hier genoemd, omdat individuele families de therapieën als zeer zinvol hebben ervaren.

## Dankwoord

### Ontwikkelingsgroep Richtlijn voor het Kabuki Syndroom

<b>Expert</b>	<b>Instituut</b>	<b>Expertise</b>
Jill Clayton-Smith	St Mary's Hospital, Groot-Brittannië	Spraak, Communicatie, Schisis
Nicole Philip	Assistance Publique-Hopitaux de Marseille, Frankrijk	Endocrinologie, Groei & Obesitas, Orthopedie
Koen Devriendt	Katholieke Universiteit Leuven, België	Neurologie & Insulten, Kanker, Gedrag & Ontwikkeling
Maria Cristina Digilio	Bambino Gesù Pediatric Hospital, Rome, Italië	Het Hart
David Genevieve	Hopital Necker-Enfants Malades, Parijs, Frankrijk	Geboorte afwijkingen
Ralph MacKinnon	Royal Manchester Children's Hospital, Groot-Brittannië	Anesthesie
Connie Schrande-Stumpel	Academisch Ziekenhuis Maastricht, Nederland	Immunologie & Huid
Annick Toutain	Hopital Bretonneau, Tours, Frankrijk	Zicht & Gehoor

### Ontwikkelingsteam Richtlijn voor het Kabuki Syndroom

Pam Griffiths, Universiteit van Manchester, Groot-Brittannië

Kate Strong, Universiteit van Manchester, Groot-Brittannië

Caroline Harrison, Universiteit van Manchester, Groot-Brittannië

**DYSCERNE: Een netwerk van expertise centra in dysmorfologie ([www.dyscerne.org](http://www.dyscerne.org))**

**Association Syndrome de Kabuki (ASK-<http://asso.orpha.net/ASK/cgi-bin/>)**

**Nowgen: Centrum voor genetica in de gezondheidszorg ([www.nowgen.org.uk](http://www.nowgen.org.uk))**

**Deze richtlijn werd geproduceerd dankzij financiële steun van DYSCERNE: een netwerk van expertise centra in dysmorfologie (gesponsord door het European Commission Public Health Executive Agency (DG Sanco) Project: 2006122), met additionele steun van het "Kabuki Research Fund" georganiseerd door Professor Dian Donnai. Dhr. en mevr. Scales en familie hebben ook een bijdrage geleverd aan dit fonds.**

**Nederlandse vertaling, update indien nodig, en aanpassing aan de Nederlandse situatie: door Joyce de Vos-Houben, Yvonne Detisch, Jaap Schrande en Connie Schrande-Stumpel, afdeling Klinische Genetica en Kindergeneeskunde MUMC+ te Maastricht. Verdere bewerking voor en door het Netwerk Kabuki Syndroom. Foto's met toestemming van betrokkenen.**

**Met toestemming en stimulans van DYSCERNE.**

**Oktober 2011**