

Informatie over het Kabuki syndroom

Wat is het Kabuki syndroom?

Het Kabuki syndroom (KS) is een zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornis. De geschatte incidentie is ongeveer 1:32.000. Mensen met het KS hebben een combinatie van verschillende kenmerken waaronder een ontwikkelingsachterstand/ verstandelijke beperking en een herkenbaar uiterlijk. Als baby is de spierspanning vaak laag waardoor de kinderen slap aanvoelen en er vaak problemen zijn met de voeding; sonde voeding kan nodig zijn.

Een aantal aangeboren afwijkingen komt vaker voor bij KS: een open gehemelte in ongeveer 30%, hartafwijkingen (met name aortavernauwing of een atrium/ventrikelseptum defect) in 40 – 50%, en/of een aangeboren afwijking van de nieren en/of lagere urinewegen. Een aangeboren hernia diafragmatica (middenrif breuk) of een galgang atresie komen vaker voor. Daarnaast kunnen oog- en oorafwijkingen, tandproblemen, herhaalde infecties, hypermobiliteit van de gewrichten, reflux, darmproblemen (ernstige obstipatie), en slaapproblemen voorkomen. Epilepsie is in ongeveer 20% gemeld.

De lengtegroei blijft meestal achter, of er nu een groeihormoon (GH) tekort is of niet. Therapie met GH wordt overwogen in deze groep kinderen. Tegen de puberteit kan het gewicht buiten proportie toenemen.

Uiterlijke kenmerken die bij de meeste personen opvallen zijn wijde 'oogspleten', eversie (beetje af staan) van de zijkant van het onderste ooglid en boogvormige wenkbrauwen, die aan de zijkant minder behaard zijn dan aan de binnenkant. De onderlip is voller met soms twee bolletjes, al dan niet met een pitje erin. De handen hebben kortere pinken en opvallende vetkussentjes op de vingertoppen. De vingers zijn erg mobiel.

De mensen volgen in de regel speciaal onderwijs. Er is variatie in de ernst van de ontwikkelingsachterstand, met uitschieters naar boven en naar beneden. Als volwassene vinden zij een beschermde plek om te wonen en te werken/een dagbesteding te vinden. Qua gedrag zijn de mensen met KS in principe heel prettige personen. Vriendelijk, sociaal en makkelijk, soms te makkelijk. Maar ook gedragsstoornissen als autisme komen voor.

Welke medische adviezen zijn er?

Het Kabuki syndroom kan niet worden genezen. De behandeling is gericht op het verminderen van klachten en het voorkomen van problemen. Kinderen met KS worden geregeld ter controle gezien door een kinderarts of op latere leeftijd een arts voor verstandelijk gehandicapten, liefst in samenspraak met andere medisch specialismen (multi-disciplinaire setting). Daarnaast zijn een revalidatiearts, een fysiotherapeut en/of logopedist en ergotherapeut vaak betrokken. In geval van epilepsie zal de kinderarts naar de kinderneuroloog verwijzen. Na het stellen van de diagnose zal het hart door de (kinder-)cardioloog worden gecontroleerd en wordt een nierecho gemaakt. De oogarts zal de ogen nakijken. In geval van gedragsproblemen wordt laagdrempelig een (kinder)psychiater met expertise bij de behandeling worden betrokken. Zie verder de richtlijn; een update daarvan wordt internationaal gepland.

Wat is de oorzaak?

Het Kabuki syndroom wordt bij ongeveer 75% van de personen veroorzaakt door een de novo mutatie in het KMT2D gen; dat gen ligt op chromosoom nummer 12. In 5-8% van de personen wordt een mutatie gevonden in het KDM6A gen. Dat gen ligt op het X-chromosoom en dit kan dus in de familie overgedragen worden. In zeldzame gevallen wordt een mutatie in een ander gen gevonden. De klinisch geneticus kan aan de hand van het erfelijkheidsonderzoek informatie geven over de kans op herhaling en de betekenis voor familieleden.

Overerving de novo mutatie

De aanleg voor het Kabuki syndroom ontstaat meestal nieuw (de novo) bij een kind, op het moment van de vorming van de eicel of de zaadcel. Er komt dan een verandering in de leescode van het gen. Waardoor dat precies komt weten we niet. Het is niet iets dat iemand fout heeft gedaan of had kunnen voorkomen.

Als de aanleg bij het kind nieuw is ontstaan, dan vinden we de aanleg bij de ouders niet terug in het bloed. Er is dan in principe geen kans op herhaling voor de ouders. Toch is er een uitzondering mogelijk, als één van beide ouders een zogenaamde kiembaan mozaïek heeft. Hieronder wordt dit wat uitgebreider toegelicht.

Kiembaan mozaïek

Bij een nieuw ontstane verandering (mutatie) is er in principe geen kans op herhaling. Toch is er een uitzondering mogelijk, als één van de ouders een zogenaamde kiembaan mozaïek heeft. Hieronder wordt dit wat uitgebreider toegelicht.

Meestal ontstaat een nieuwe mutatie in één van de geslachtscellen (eicel of zaadcel) waaruit het kind is gegroeid, of de nieuw gevormde cel (samenkomst eicel en zaadcel). Er is dan geen kans op herhaling bij een volgende zwangerschap. De mutatie kan echter ook ontstaan zijn in een voorloper cel van de ei- of zaadcellen van een van de ouders. Dan kunnen meerdere eicellen of zaadcellen de mutatie bevatten; dit wordt ook wel een (kiembaan)mozaïek genoemd. De term mozaïek geeft dus aan dat alleen in een (klein) deel van de cellen de mutatie zit. Hierdoor kunnen we een kiembaanmozaïek met DNA onderzoek in bloed van de ouders nooit helemaal uitsluiten. De kans hierop is echter klein (meestal <1%). De ouder zelf heeft hierdoor vaak geen verschijnselen, maar kan wel opnieuw een kind krijgen die wel de aandoening heeft.

Overerving familiale mutatie

In geval van een geslachtsgebonden mutatie in het KDM6A gen, worden de ouders onderzocht; als vader of moeder de aanleg hebben is het risico op een volgend kind met Kabuki syndroom 50%.

Bij geslachtsgebonden overerving ligt de erfelijke eigenschap die betrokken is bij de aandoening op het X-chromosoom. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen hebben een X- en een Y- chromosoom.

De meeste vrouwen die draagster zijn van een afwijking in een erfelijke eigenschap op het X-chromosoom hebben geen verschijnselen van de aandoening. Dit komt doordat zij nog een tweede

X-chromosoom hebben. Vrouwen met een KMD6A mutatie kunnen kenmerken van Kabuki syndroom hebben. Een man met een KDM6A mutatie zal de aandoening hebben. Hij heeft maar één X- chromosoom, dus maar één kopie van de erfelijke eigenschap.

Wat betekent dit voor familieleden?

Voor andere familie leden is er meestal geen verhoogde kans op een kind met Kabuki syndroom. Tenzij moeder (of vader) de X-gebonden KDM6A mutatie draagt: dan kunnen familieleden verwezen worden voor erfelijkheidsvoorlichting om hun individuele situatie te bespreken.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico, proberen om zwanger te worden en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Deze mogelijkheden worden hieronder verder toegelicht. Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie ook: <https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Prenatale diagnostiek kan uitgevoerd worden door middel van een vlokcentest vanaf de 12de week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschapsduur. In de afgenomen cellen wordt DNA-onderzoek gedaan. De uitslag is na ongeveer twee weken bekend. De kans op een miskraam is ongeveer 0,2% (2 op 1000) bij de vlokcentest en ongeveer 0,1% bij de vruchtwaterpunctie (1 op 1000). Indien uit het onderzoek blijkt dat het ongeboren kind de aandoening heeft kunt u besluiten om de zwangerschap te beëindigen.

Bij PGD vindt DNA-onderzoek plaats in het embryo, vóór de innesteling in de baarmoeder. Met andere woorden, voordat er sprake is van een daadwerkelijke zwangerschap. Hiervoor worden via reageerbuisbevruchting (IVF) meerdere embryo's tot stand gebracht. Alleen embryo's zonder de aanleg komen in aanmerking voor terugplaatsing. Voor meer informatie over PGD verwijzen wij u graag naar www.pgdnederland.nl.

Waar vind ik meer informatie?

Het MUMC+ is erkend als expertise centrum voor Kabuki syndroom. Er is een Kabuki poli; hiervoor kan u zich aanmelden via polikliniek.klinischegenetica@mumc.nl.

Zie: <https://www.labmaastricht.nl/kabuki-syndroom>

Voor meer informatie kunt u terecht op de volgende website(s):

<https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/kabuki-syndroom> of www.vgnetwerken.nl en www.zeldzame-syndromen.nl , <http://www.kinderneurologie.eu> , <http://www.zichtopzeldzaam.nl/organisaties/netwerk-kabuki-syndroom/>

De richtlijn is te vinden via de website van de VKGN:

<http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen- en-protocollen/syndromen/>.

Tot slot is er de besloten facebook pagina voor ouders en familieleden van personen met Kabuki syndroom (meerdere talen).