

Paulina Nosek-Wasilewska¹, Aldona Ploszka¹, Marcin Tkaczyk¹, Jacek Rubik²

Anomalie fenotypowe występujące w zespole Kabuki oraz ich implikacje – analiza dwóch przypadków w świetle literatury naukowej

Phenotypic anomalies in Kabuki syndrome and their implications – an analysis of two cases in the light of scientific literature

¹ Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

² Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Paulina Nosek-Wasilewska, ul. Budy Wojskie 1M, 95-070 Aleksandrów Łódzki, e-mail: paulinanosek82@gmail.com

<https://doi.org/10.15557/PIMR.2023.0040>

ORCID iDs

1. Marcin Tkaczyk <https://orcid.org/0000-0003-1753-7560>

2. Jacek Rubik <https://orcid.org/0000-0002-3392-2154>

Streszczenie

Zespół Kabuki (*Kabuki syndrome* – KS1: OMIM 147920, KS2: OMIM 300867) jest rzadko występującym zespołem, charakteryzującym się dysmorfia twarzą, kończyn, małogłowie, niskim wzrostem, a także współistniejącymi wadami wrodzonymi wielu narządów. Występuje z częstością 1 na 32 000–86 000 żywych urodzeń. U większości pacjentów diagnozuje się niepełnosprawność intelektualną od łagodnego do średniego stopnia. Diagnostyka molekularna obejmuje analizę dwóch najczęściej występujących mutacji w genach *KMT2D* (KS1) – znanym także jako *MML2* – oraz *KDM6A* (KS2). Dzieci ze zdiagnozowanym zespołem Kabuki wymagają interdyscyplinarnej opieki medycznej. W pracy przedstawiono szczegółowe opisy dwóch przypadków dzieci z rozpoznaniem zespołem Kabuki, u których zaobserwowano odmienne manifestacje choroby nerek. Jednym z nich jest przypadek przeszczepu nerki w zespole Kabuki, warunkującego długość i jakość życia pacjenta.

Słowa kluczowe: zespół Kabuki, geny *KMT2D/MML2*, wady nerek, przeszczep nerki

Abstract

Kabuki syndrome (KS1: OMIM 147920, KS2: OMIM 300867) is a rare disorder characterised by dysmorphic face and limbs, microcephaly, short stature, and concomitant multiorgan congenital defects. The prevalence is estimated at 1:32,000–86,000 live births. Most patients are also diagnosed with mild to moderate intellectual disability. Molecular diagnosis includes an analysis for the two most common mutations in *KMT2D* (KS1), also known as *MML2*, and *KDM6A* (KS2) genes. Children diagnosed with Kabuki syndrome require multidisciplinary care. This paper presents detailed case reports of two children diagnosed with Kabuki syndrome, who presented with different manifestations of kidney disease. One of the patients required kidney transplantation, which determines the length and quality of life.

Keywords: Kabuki syndrome, *KMT2D/MML2* genes, kidney defects, kidney transplantation

WSTĘP

Zespół Kabuki (*Kabuki syndrome*, KS; *Kabuki makeup syndrome*, KMS; OMIM 147920 i OMIM 300867) został po raz pierwszy opisany przez Niikawę i Kurokiego w 1981 roku i jest rzadko występującym heterogennym zespołem mnogich wad wrodzonych^(1,2). W KS wymienia się pięć głównych kryteriów charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej, które obejmują: 1) dysmorfie twarzy z widocznym wywinięciem bocznej części dolnej powieki, łukowatymi brwiami, spłaszczonym koniuszkiem nosa, z wydatnymi małżowinami usznymi, 2) anomalie w układzie kostnym, w tym skoliozę, klinodaktylię, brachydaktylię V palca, 3) nieprawidłowości dermatoglify – zwiększone pętle linii papilarnych na opuszkach palców, 4) niepełnosprawność intelektualną łagodną lub średniego stopnia, a także 5) postnatalne zaburzenia wzrastania. Niepełnosprawność intelektualna nie jest objawem stałym – 8% pacjentów nie prezentuje obniżenia poziomu rozwoju intelektualnego⁽³⁾. Obserwuje się również różnorodne problemy neurobehawioralne, w tym zaburzenia zachowania, trudności w uczeniu się oraz nieprawidłowości związane z integracją sensoryczną. Do innych symptomów, często wymienianych w obrazie klinicznym KS, zalicza się m.in. hipotonię mięśniową (u 51–98% pacjentów z KS), nawracające zapalenia ucha środkowego, wynikające z defektu odporności humoralnej w zakresie obniżonych wartości immunoglobulin IgA i IgG (nawet u 70% pacjentów), zaburzenia w narządzie wzroku – zez, opadająca powieka czy niebieskie twardówki (38–61% opisanych pacjentów z KS), przedwczesne *thelarche* (41%), wady układu moczowego (30–40%), krążenia (40–50%; głównie: koarkcja aorty, ubytek w przegrodzie międzykomorowej i międzyprzedsionkowej, zespół niedorozwoju lewego serca, tetralogia Fallota)⁽⁴⁾.

Globalna częstość występowania zespołu KS nie jest znana. Liczba potwierdzonych przypadków zależy od położenia geograficznego oraz dostępnych metod diagnostycznych. Szacuje się, że KS występuje z częstością od 1:32 000 (w Japonii) do 1:86 000 żywych urodzeń (w Australii i Nowej Zelandii)^(5,6). Najczęstszą przyczyną występowania KS jest mutacja w genie *KMT2D*, która według dostępnego przeglądu piśmiennictwa odpowiada za 56–78% przypadków^(7–9). Zespół KS występuje zwykle sporadycznie, opisywane jest jednak również dziedziczenie autosomalne dominujące. Za około 64% przypadków KS odpowiada dominująca autosomalna mutacja w genie *KMT2D* (*MLL2*), a za łagodniejszą formę fenotypowej ekspresji KS – dominująca mutacja związana z chromosomem X w genie *KDM6A*, występująca rzadziej, z częstością około 5–8%. Gen *KMT2D* (OMIM 147920), którego mutacja powoduje zespół Kabuki 1 (KS1), zlokalizowany jest na 12. chromosomie i koduje specyficzną metylotransferazę. Mutacja w genie *KDM6A* (gen wcześniej opisywany jako *UTX*, OMIM 300128) jest odpowiedzialna za występowanie zespołu Kabuki 2 (KS2) (OMIM 300867). *Locus* genu występuje na chromosomie X i koduje

demetylazę histonową współdziałającą z *KMT2D*. Wyżej wspomniane geny odpowiadają za aktywację transkrypcji i stabilność chromatyny. Postuluje się, że oba geny mogą wywierać wpływ na modyfikację metylacji histonów oraz pełnić epigenetyczną funkcję zarówno w procesie rozwoju prenatalnego, jak i postnatalnego. Obiecujące wydają się badania na mysim modelu KS z nieprawidłową funkcją metylotransferazy (*Kmt2d*+/*bGeo*), sugerujące, że KS może być leczony za pomocą modulacji epigenetycznej.

Dotychczasowa analiza nie dostarczyła wystarczającej wiedzy na temat zaburzeń układu moczowego występujących w KS⁽¹⁰⁾. Jak podają Cheon i Ko, anomalie w drogach moczowych występują u 30–40% pacjentów z KS. Do wymienianych nieprawidłowości zalicza się wodonercze, ectopię, hipoplazję, dysplazję nerek. Wady rozwojowe nerek są częstsze wśród pacjentów z mutacją w genie *KMT2D*⁽⁴⁾.

OPISY PRZYPADKÓW

Prezentujemy opisy dwóch przypadków klinicznych: 3,5-letniego chłopca i 6-letniej dziewczynki, u których rozpoznano KS. Dzieci prezentowały charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, obejmujące wydłużone szpary powiekowe z wywinięciem dolnej powieki, wysokie łuki brwiowe oraz duże dysplastyczne uszy.

Przypadek 1

Chłopiec urodził się w 1994 roku z ciąży III, porodu III, o prawidłowym przebiegu, u zdrowych, niespokrewnionych rodziców. Poród odbył się w 39. tygodniu ciąży, drogami i siłami natury. Masa dziecka przy urodzeniu wynosiła 3200 g, długość ciała – 51 cm, obwód głowy – 34 cm. Stan dziecka przy urodzeniu oceniono jako dobry; według skali Apgar chłopiec otrzymał 8 punktów w 1. minucie. Dane z analizy rodowodu wskazują na nieobciążony wywiad położniczy u matki dziecka. Rozwój psychoruchowy od urodzenia przebiegał ze znacznym opóźnieniem. Umiejętność samodzielnego siadania chłopiec uzyskał po 1. roku życia, chodził w wieku 3 lat. Mowa była i do dziś pozostaje dysartryczna. Stan neurologiczny charakteryzował się obniżonym napięciem w obrębie kończyn górnych i dolnych. Do osiągnięcia wieku 2,5 lat pacjent pozostawał pod opieką ambulatoryjną z powodu obecności cech dysmorficznych oraz hipotonii, z rozpoznaniem opóźnienia rozwoju psychomotorycznego. W wieku 2 lat u chłopca zaobserwowano występowanie obustronnej hipodysplazji nerek.

W badaniu fizykalnym stwierdzono cechy dysmorfii twarzy: śniadą cerę, charakterystyczne rysy twarzy przypominające makijaż aktorów Kabuki, tradycyjnego teatru japońskiego, ponadto niskorosłość, zez zbieżny prawego oka; pozostałe cechy fenotypowe występujące u chłopca zebrano w tab. 1. Parametry funkcji nerek wskazywały na ich niewydolność – podwyższony poziom kreatyniny (4,4 mg/dl; eGFR 5,97 ml/min/1,73 m²); stężenie mocznika wynosiło 174 mg/dl. W echo serca uwidoczniono ubytek przegrody

Objawy	Chłopiec	Dziewczynka
Dysmorfia twarzy	Długie migdałowe szpary powiekowe	Wąskie szpary powiekowe, ptosis, łukowate brwi Zapadnięta nasada nosa, krótka rynienka nosowa, wysokie gotyckie podniebienie
Owłosienie	Długie gęste rzęsy	Cienkie rzęsy, łysienie
Małżowiny uszne	Duże i nisko osadzone	Długie, wydętne uszy
Uzębienie	Wady szklwia, próchnica	Prawidłowe
Obwód głowy	Mikrocefalia	Prawidłowy
Wady kości	Klinodaktylia V paliczka, skrócenie III paliczka, brachydaktylia, skolioza	Skrócony V paliczek, koślawość kolan, dysplazja stawów biodrowych
Linie papilarne	Pogłębione	Pogłębione
Skóra	Plamy typu <i>café au lait</i>	Bez widocznych zmian
Układ rozrodczy	Obustronne wnetrzoństwo, hipogonadyzm	Bez zmian
Zaburzenia neurologiczne	Kaczkowaty chód na szerokiej podstawie	Chód na szerokiej podstawie, stereotypie ruchowe, z niebornością
Zaburzenia immunologiczne	Brak	Niedobór przeciwciał IgA, IgG
Choroby współistniejące	Niedokrwistość z niedoboru żelaza, hipercholesterolemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze	Nawrotowe zapalenia ucha środkowego

Tab. 1. Porównanie cech fenotypowych u opisywanych pacjentów

międzyprzedsionkowej (*atrial septal defect*, ASD), przerost lewej komory i niewielką niedomykalność zastawki mitralnej. W rezonansie magnetycznym głowy obserwowano zaawansowane zmiany zanikowe w obrębie płatów czołowych. W elektromiografii uwidoczniło zwolnienie przewodnictwa aksonalnego. Chłopiec oceniany był także przez psychologa, który rozpoznał upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim. Opisywane cechy kliniczne sugerowały konieczność obserwacji w kierunku KS1 (OMIM 147920). Chłopiec wymagał dalszej diagnostyki w Poradni Genetycznej. Badanie cytogenetyczne wykonane techniką rutynową pozwoliło na rozpoznanie kariotypu męskiego 46,XY,inv(9)(p11q13). W oparciu o skalę punktową zaproponowaną przez Makrythanasisa i wsp. przeprowadzono badanie molekularne w kierunku mutacji w genie *KMT2D* i w wieku 9 lat u chłopca rozpoznano KS.

Z uwagi na występującą niewydolność nerek pacjenta poddawano dializie otrzewnowej przez 3 lata. Przebieg kliniczny stosowanego leczenia powikłany był wtórną nadczynnością przytarczyc, zakrzepicą naczyń żylnych i osteoporozą ze złamaniem szyjki kości udowej w 2005 roku. W leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, z narastającym stężeniem parathormonu (PTH) stosowano wysokie dawki al-fakalcydolu (2 µg/dobę), uzyskując normalizację wartości PTH już po tygodniu od wdrożenia leczenia.

W 5. roku życia u chłopca przeprowadzono transplantację nerki. Nerkę przeszczepiono od siedmioletniego dawcy, o masie ciała 35 kg. Masa ciała biorcy w chwili przeszczepu wynosiła także 35 kg. Struktura i czynność nerki były prawidłowe, w jej wnętrzu uwidoczniło pojedyncze naczynia (jedną tętnicę i jedną żyłę). Nie uzyskano pełnej zgodności tkankowej w zakresie układu HLA (*human leukocyte antigen*) – dwa zgodne antygeny DR i cztery niezgodne A i B. W trakcie zabiegu przeprowadzono zespolenie koniec do boku żyły biodrowej zewnętrznej i koniec do boku tętnicy biodrowej zewnętrznej. Zastosowano klasyczny schemat immunosupresji (sterydy, cyklosporyna i mykofenolan

mofetylu) oraz standardową antykoagulację (heparyna drobnocząsteczkowa s.c.). Po 4 dniach prawidłowej czynności graftu obserwowano objawy rozległej zakrzepicy żyłnej obejmującej żyłę graftu, żyłę biodrową i żyłę główną dolną. Z powodu powikłań podjęto próbę rewizji i usunięcia skrzepliny, zakończoną grafektomią. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono ostrego odrzucania przeszczepu, obecne były cechy zakrzepicy żyłnej. W wykonanych po transplantacji badaniach laboratoryjnych u dziecka nie odnotowano nadkrzepliwości. Chłopiec ponownie wymagał dializoterapii. W wieku 11 lat przebył kolejną transplantację nerki. W trakcie zabiegu zastosowano metodę zespolenia żylnego z żyłą główną dolną w odcinku podwątrobowym, w którym nie obserwowano zakrzepu. Przeszczep odbył się w warunkach standardowej antykoagulacji (heparyna drobnocząsteczkowa). Z powodu różnicy w zakresie antygenów zgodności tkankowej pomiędzy dawcą i biorcą zastosowano czterolekową immunosupresję (daklizumab, steroidy, mykofenolan mofetylu, takrolimus). Odnotowano natychmiastową, prawidłową czynność przeszczepu, bez istotnych powikłań. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 0,4 mg/dl. Do osiągnięcia pełnoletniości chłopca systematycznie kontrolowano czynność przeszczepu, utrzymując stężenie kreatyniny w surowicy w zakresie 0,7–0,9 mg/dl.

Przypadek 2

Dziewczynka urodziła się w 1996 roku z ciąży II, porodu II drogami i siłami natury w 35. tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 2550 g i punktacją w skali Apgar 6/10. Wywiad okołoporodowy był powikłany wrodzonym zapaleniem płuc. Rodzice dziecka byli niespokrewnieni, bez obciążeń na podstawie analizy rodowodu. Obserwowano opóźniony rozwój psychoruchowy: dziewczynka siadała w 1. roku życia, a chodziła po ukończeniu 2. roku. Pojedyncze wyrazy dziecko wypowiadało w 7.–8. miesiącu, natomiast około 2. roku życia prezentowało zdawkową mowę.



Ryc. 1. Twarz pacjentki z KS



Ryc. 2. Bok pacjentki z KS



Ryc. 3. Dłonie pacjentki z KS

W 5. miesiącu życia przeżyło zapalenie płuc z wtórną bakteriami. W wykonanych badaniach laboratoryjnych obserwowano wówczas hipoglikemię i hiperamonemię. Od tego czasu pacjentka pozostawała pod opieką Poradni Chorób Metabolicznych. Od 6. miesiąca życia była leczona zachowawczo z powodu wrodzonej dysplazji stawów biodrowych; wobec niezadowalającego efektu terapeutycznego w 21. miesiącu życia wykonano zabieg operacyjny. Okres po zabiegu powikłany był zapaleniem płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* z wysokimi wskaźnikami ostrej fazy. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu nawrotowych infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych. W badaniu echokardiograficznym obserwowano również wadę serca pod postacią dodatkowej struny ścięgna. U dziewczynki rozpoznano kilkakrotnie zapalenie ucha środkowego oraz niedosłuch zmysłowo-nerwowy; w 5. roku życia przeżyła zabieg tympanostomii obustronnej, a następnie adenotomii.

W badaniu przedmiotowym widoczna była wyraźna dysmorfia twarzy z hiperteloryzmem, zezem, ze skośnym ustawieniem szpar powiekowych. Fenotypowo u dziecka obecna była charakterystyczna dla KS dysmorfia twarzy (ryc. 1). U pacjentki obserwowano także brachydaktylię dłoni i stóp, beczkową klatkę piersiową, deformację stawów biodrowych oraz niedobór wzrostu (91 cm – <3 ct) (ryc. 2, 3). W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych

Cechy fenotypowe	Chłopiec	Dziewczynka	Typowy pacjent z KB – częstość występowania [%] ^(11,12,20)
Dysmorfia twarzy:			
• długie szpary powiekowe	+	+	100
• wywinięcie bocznej części powieki dolnej	+	+	100
• hiperteloryzm	+	+	100
• długie i gęste rzęsy	+	+	100
• łukowaty kształt brwi	+	+	25
• przerzedzenie brwi w odcinku zewnętrznym łuku brwiowego	+	+	31
• zmarszczki nakątne	+	+	50
• duże odstające małżowiny uszne	–	+	80–84
• grube płatki uszne	+	+	85
• gotyckie podniebienie	+	+	68
• rozszczep wargi oraz podniebienia	–	–	33
• dysplastyczne zęby	–	–	80–100
Postnatalny niedobór masy ciała	–	–	83
Opóźnienie wzrostu	+	+	+
Otyłość	+	+	–
Wady układu moczowego	+	+	+
Wada serca (ASD, VSD, ToF, CoA)	+	–	31–58
Niewydolność nerek	+	–	–
Nadciśnienie	+	–	–
Zaburzenia intelektualne	+	+	+
Małogłowie	+	–	+
Hipotonia	+	–	50–80
Wada słuchu	–	+	+
Wnętrostwo	+	–	+
Stulejka	+	–	+
Hipogonadyzm	+	–	+
Objawy neurologiczne:	+	+	80
• zaburzenia chodu	+	+	10–82
• padaczka	–	–	10–82
• małogłowie	+	–	10
• dyszartria	+	+	40–50
• wady struktury mózgu	+	–	Rzadko
• zez	+	+	19
• ptoza	–	–	22–50
• niedosłuch	–	+	>50
Nieprawidłowe dermatoglify	+	+	93
Przetrwałe opuszki płodowe palców dłoni i stóp	+	+	93
Trudności w karmieniu	–	–	67–75
Refluks żołądkowo-przełykowy	–	–	12
Wady układu szkieletowego:			
• brachydaktylia V palca	+	+	92
• wady żeber	–	–	79–88
• wady klatki piersiowej	–	+	32
• skolioza	+	+	Brak danych
• rozszczep kręgosłupa	–	–	37
• wiotkość więzadłowa	–	–	50–90
Hirsutyzm	–	–	18
Zaburzenia odporności komórkowej	–	–	79
Zaburzenia odporności humoralnej	–	+	Brak danych
Nawracające infekcje dróg oddechowych	–	+	72
Zapalenia ucha środkowego	–	+	63
Niepełnosprawność intelektualna	+	+	84–92
Prawidłowy rozwój intelektualny	–	–	8–16

ASD – atrial septal defect, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; **CoA** – coarctation of the aorta, zwężenie cieśni aorty; **ToF** – tetralogy of Fallot, zespół Fallota, tetralogia Fallota; **VSD** – ventricular septal defect, ubytek przegrody międzykomorowej.

Tab. 2. Porównanie ekspresji klinicznej zespołu Kabuki u prezentowanych pacjentów w stosunku do częstości występowania na podstawie przeglądu piśmiennictwa

stwierdzono zaburzenia odporności humoralnej: niski poziom przeciwciał IgA (47,3 mg/dl) i wysoki IgM (313,2 mg/dl). Badaniem ultrasonograficznym układu moczowego uwidoczniono małą, ektopiczną prawą nerkę (35 mm), zlokalizowaną przy górnym brzegu nerki lewej (80 mm). W cystografii mikcyjnej nie stwierdzono cech odpływów pęcherzowo-moczowodowych. W renoscyntygrafii udział nerki prawej hipoplastycznej w całkowitej czynności wyniósł 20% (lewej – 80%); opisano ubytek czynnego miąższu nerki prawej.

Dziecko spełniało kliniczne kryteria rozpoznania KS. W Poradni Genetycznej postawiono diagnozę KS. W 8. roku życia według opinii psychologów dziewczynka osiągnęła ogólną sprawność intelektualną na poziomie inteligencji poniżej dolnej granicy przeciętnego zakresu wiekowego rozwoju i została zakwalifikowana do podjęcia nauki w szkole. Do uzyskania pełnoletniości pacjentka pozostawała pod opieką poradni nefrologicznej. Oceniane w badaniach kontrolnych parametry nerkowe były prawidłowe.

OMÓWIENIE

Brak jest konkretnych danych co do częstości występowania KS w polskiej populacji. Prezentowane powyżej przypadki dwojga dzieci charakteryzują się niejednorodnym przebiegiem klinicznym KS (tab. 2).

Częstość występowania zespołu można ocenić jedynie szacunkowo na podstawie dostępnej literatury, która odnosi się do populacji Japonii, Australii i Nowej Zelandii. Odnotowano pojedyncze doniesienia o 12 przypadkach w Chinach, 94 we Francji i 25 w Czechach^(13–15).

W odniesieniu do obszaru Europy istnieje niewiele danych na temat występowania tego zespołu, dlatego istotne jest zgłaszanie każdego nowego przypadku choroby, aby precyzyjnie określić częstość jej występowania wśród rasy kaukaskiej⁽¹⁶⁾. KS dziedziczony jest głównie autosomalnie dominująco, możliwe jest także występowanie zjawiska antycypacji, odnoszące się do stopnia ekspresji choroby w kolejnych pokoleniach⁽¹⁷⁾. Aktualny stan wiedzy i dostępność zaawansowanych metod diagnostycznych sprawiły, że rozpoznanie KS nie opiera się jedynie na analizie obrazu fenotypowego. Na podstawie charakterystycznych cech fenotypowych zaleca się przeprowadzenie specyficznych testów molekularnych, ukierunkowanych na analizę genów *KMT2D* i *KDM6A*. Patogenne warianty w genie *MLL2* stanowią najczęstszą przyczynę zespołu KS⁽¹⁸⁾. W pracy Makrythanasisa i wsp. określono korelację typu genotyp – fenotyp w przypadku mutacji w genie *MLL2*⁽¹⁹⁾. Opracowano skalę oceniającą fenotyp, znaną jako skala MS, która aktualnie jest wykorzystywana do analizy zmian u pacjentów z klinicznymi cechami KS, w zestawieniu z oceną mutacji w genie *MLL2*, uzyskaną w wyniku sekwencjonowania DNA. Obecnie prowadzone są badania nad kolejnymi potencjalnymi mutacjami w KS. Dotychczas wykryto mutacje w genach *HUWE1*, *EFTUD2*, *GRIN1* oraz model 14q11.2, które wymagają szczegółowych badań przy

użyciu zaawansowanych metod bioinformatycznych, a także w oparciu o sekwencjonowanie nowej generacji (*next-generation sequencing*, NGS)^(20–23). Z powodu braku wystarczających danych dotyczących wariantów genetycznych konieczne są dalsze badania mające na celu ocenę *de novo* wariantów w genach *KMT2D* lub *KDM6A*. W przedstawionym opisie przypadków pacjenci nie wyrazili zgody na dalsze badania genetyczne, oceniające typ mutacji.

Wady nerek w zespole KS mogą prowadzić do zmniejszenia liczby nefronów i w konsekwencji do niewydolności nerek⁽²⁴⁾. Wady układu moczowego występują z częstością 0,3–1,6 na 1000 urodzeń, jednostronna dysplazja nerek – 1:3000–5000 urodzeń, obustronna dysplazja nerek – 1:10 000, ektopia nerki – 1:1000 urodzeń^(24,25).

Na podstawie przeprowadzonego we Francji badania kohortowego obejmującego 94 pacjentów dokonano oceny częstości oraz powikłań związanych z wadami nerek u osób z KS, porównując je z pacjentami, u których nie stwierdzono takich wad, przy uwzględnieniu diagnostyki genetycznej. Wyniki ultrasonografii wykazały u 71 pacjentów: wady nerek o typie nerki podkowiastej (22%), hipodysplazję (6%), ektopię nerki (4%), zdwojenie nerki (1%). Wśród 11 pacjentów z KS zaobserwowano przypadki zdwojenia moczowodu oraz wodonercza. Analiza genotypowo-fenotypowa wykazała, że 76% badanych pacjentów posiadało mutację w genie *MLL2*.

Według najlepszej wiedzy autorów do tej pory udokumentowano jedynie dwa przypadki ciężkiej niewydolności nerek, które wymagały przeszczepienia nerki^(11,26). Warto zaznaczyć, że zakrzepica nerki, która wystąpiła po pierwszym nieudanym przeszczepie, nie była bezpośrednio związana z samym zespołem i powikłaniami naczyniowymi. Nie odnotowano dysproporcji wielkości przeszczepionej nerki, a wiek dawcy i jego waga były zgodne z parametrami biorcy. Potwierdzono zgodność anatomiczną narządu – we wnętrzu nerki widoczne były pojedyncze naczynia. Obecna wiedza na temat wpływu immunosupresji na układ odpornościowy u pacjentów z KS jest niewystarczająca i konieczne będzie przeprowadzenie w przyszłości dokładnych badań w tym obszarze. U pacjenta wykonano badania w kierunku potencjalnych zaburzeń krzepnięcia, wyniki dodatkowych analiz wykluczyły obecność trombofilii. Kolejna próba przeszczepienia nerki zakończyła się sukcesem, nie obserwowano żadnych powikłań. Zakrzepica nerek wydaje się w tym przypadku typowym powikłaniem transplantacji nerek – choć występuje rzadko, zdarza się w przypadku małych dzieci. Aktualnie pacjent pozostaje pod ścisłą opieką specjalistyczną, nie obserwuje się nieprawidłowości w kontrolnych badaniach oceniających funkcję nerek.

Rozpoznanie KS opiera się na identyfikacji charakterystycznych cech fenotypowych, po czym konieczne jest przeprowadzenie analizy genetycznej w celu dalszej weryfikacji. Przedstawiony przypadek chłopca z KS, u którego wykonano transplantację nerki, jest trzecim takim przypadkiem opisanym w literaturze. U pacjentów z KS należy pamiętać o okresowym monitorowaniu czynności nerek.

W opisanych przypadkach dzieci stwierdzono rzadki zespół KS, charakteryzujący się złożonym spektrum cech fenotypowych, nadal słabo poznanym genotypem oraz znacząco odmiennym przebiegiem choroby nerek, który warunkuje długość i jakość życia pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: PN-W, AP, MT, JR. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: PN-W, AP, MT, JR. Analiza i interpretacja danych: PN-W, AP, MT. Napisanie artykułu: PN-W, AP, MT, JR. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: PN-W, MT, JR. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: PN-W, MT, JR.

Piśmiennictwo

1. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y 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.
2. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H 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: 570–573.
3. Błoch M, Śmigiel R: Heterogenność kliniczna zespołu Kabuki (zespół Niikawy i Kurokiego) na podstawie opisu przypadku 15-letniej pacjentki z nawykowym zwichnięciem rzepek. *Pediatr Pol* 2017; 92: 758–763.
4. Cheon CK, Ko JM: Kabuki syndrome: clinical and molecular characteristics. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 317–324.
5. White SM, Thompson EM, Kidd A et al.: Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa–Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2004; 127A: 118–127.
6. Bögershausen N, Wollnik B: Unmasking Kabuki syndrome. *Clin Genet* 2013; 83: 201–211.
7. Aziz A, Liu QC, Dilworth FJ: Regulating a master regulator: establishing tissue-specific gene expression in skeletal muscle. *Epigenetics* 2010; 5: 691–695.
8. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ et al.: Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010; 42: 790–793.
9. Liu S, Hong X, Shen C et al.: Kabuki syndrome: a Chinese case series and systematic review of the spectrum of mutations. *BMC Med Genet* 2015; 16: 26.
10. Stagi S, Gulino AV, Lapi E et al.: Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res* 2016; 64: 345–359.
11. Armstrong L, Abd El Moneim A, Aleck A et al.: Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 265–272.
12. Kawame H, Hannibal MC, Hudgins L et al.: Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 480–485.
13. Yang P, Tan H, Xia Y et al.: De novo exonic deletion of *KDM6A* in a Chinese girl with Kabuki syndrome: a case report and brief literature review. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1613–1621.
14. Paderova J, Drabova J, Holubova A et al.: Under the mask of Kabuki syndrome: elucidation of genetic and phenotypic heterogeneity in patients with Kabuki-like phenotype. *Eur J Med Genet* 2018; 61: 315–321.
15. Courcet JB, Faivre L, Michot C et al.: Clinical and molecular spectrum of renal malformations in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 2013; 163: 742–746.
16. French Kabuki Syndrome Network. Epidemiology, Management of Patients and Research by Array-CGH (Kabuki). *ClinicalTrials.gov*, 2017.
17. Schrandt-Stumpel CTRM, Spruyt L, Curfs LMG et al.: Kabuki syndrome: clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 234–243.
18. Banka S, Veeramachaneni R, Reardon W et al.: How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome?: *MLL2* testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 381–388.
19. Makrythanasis P, van Bon BW, Stehouwer M et al.: *MLL2* mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clin Genet* 2013; 84: 539–545.
20. Huang L, Vanstone MR, Hartley T et al.: Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: mutation and database update. *Hum Mutat* 2016; 37: 148–154.
21. Lemke JR, Geider K, Helbig KL et al.: Delineating the *GRIN1* phenotypic spectrum: a distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171–2178.
22. Zhu X, Petrovski S, Xie P et al.: Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genet Med* 2015; 17: 774–781.
23. Miller KA, Twigg SR, McGowan SJ et al.: Diagnostic value of exome and whole genome sequencing in craniosynostosis. *J Med Genet* 2017; 54: 260–268.
24. Schreuder MF: Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1881–1887.
25. Ewart-Toland A, Enns GM, Cox VA et al.: Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 362–367.
26. Hamdi Kamel M, Gilmartin B, Mohan P et al.: Successful long-term outcome of kidney transplantation in a child with Kabuki syndrome. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 105–107.