

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911259-70>

СИНДРОМ КАБУКИ. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.М. Щугарева, О.В. Потешкина, С.М. Галактионова

ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург;
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Галактионова С.М. Синдром кабуки. Неврологические аспекты, клиническое наблюдение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 59–70. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911259-70>

Поступила: 18.02.2019

Одобрена: 27.03.2019

Принята: 10.06.2019

◆ Синдром кабуки (Kabuki syndrome, Kabuki make-up syndrome, Niikawa-Kuroki syndrome) относится к редким генетическим расстройствам. Поражаются разные системы организма. Из неврологических проявлений наблюдаются микроцефалия, мышечная гипотония, судорожный синдром, парез глазодвигательных нервов, слабость сосательного и глотательного рефлексов, тугоухость, умственная отсталость.

◆ **Ключевые слова:** синдром кабуки; неврологические расстройства; судороги; задержка развития.

KABUKI SYNDROME. NEUROLOGICAL ASPECTS, CASE REPORT

L.M. Schugareva, O.V. Poteshkina, S.M. Galaktionova

Children's Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia;
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Schugareva LM, Poteshkina OV, Galaktionova SM, et al. Kabuki Syndrome. Neurological aspects, case report. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):59-70. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911259-70>

Received: March 9, 2019

Revised: March 27, 2019

Accepted: June 10, 2019

◆ Kabuki syndrome (Kabuki syndrome, Kabuki make-up syndrome, Niikawa-s: Kuroki syndrome) (KS) — refers to rare genetic disorders, involving multiple systems of the body. Among the neurological manifestations KS is presented by are microcephaly, floppy baby syndrome, seizures, abducens nerve palsy, delayed maturation of the sucking-swallowing reflex, hearing loss, mental retardation.

◆ **Keyword:** Kabuki syndrome; neurological disorders; seizures; developmental delay.

Впервые синдром кабуки (СК) был временно описан Niikawa et al. и Kurokiet et al. в 1981 г. [1, 2]. Частота встречаемости СК составляет в Японии 1 : 32 000, а в западных странах — 1 : 86 000 [3]. Выделяют два типа СК в зависимости от вида мутации в генах. СК 1-го типа (СК1) с аутосомно-доминантным типом наследования, который вызывают гетерозиготные патогенные мутации в гене *KMT2D* (другое его название — *MLL2*), кодирующем лизинспецифическую метилтрансферазу 2D (lysine-specific methyl transferase 2D). Ген *KMT2D* расположен на хромосоме 12q13.12 [4].

СК 2-го типа (СК2) — X-сцепленное заболевание, развивающееся в результате гетерозиготной патогенной мутации в гене *KDM6A*, кодирующем гистон-деметилазу, взаимодействующую с геном *KMT2D*. Ген *KDM6A* локализован на X-хромосоме (Xp11.3) [4–7]. У большинства больных (70 %) регистрируют СК1, СК2 выявляют значительно реже — в менее чем 5 % случаев [7].

Название СК получил из-за соответствия фенотипических проявлений пациентов маскам, используемым в танцевальном представлении традиционного японского театра (рис. 1).



Рис. 1. Маска театра кабуки

Fig. 1. Kabuki theater mask

Для СК характерен лицевой дизморфизм, включающий низко посаженные уши, антимонголоидный разрез глаз, длинные глазные щели, густые ресницы, выворот нижнего века (эктропион), брови в виде арок с редким ростом в их боковой части, широкую переносицу, приплюснутый кончик носа, большие оттопыренные уши, низкий рост волос [1, 2, 3, 8]. С самого рождения у младенцев описывают снижение сосательного и глотательного рефлексов, что зачастую приводит к необходимости постановки гастростомы [8, 9].

К частым офтальмологическим находкам при СК относится паралич отводящего нерва, нистагм, косоглазие, птоз [10, 11]. Т.Р. Mc Veigh описал при СК микрофтальмию [11]. Для СК характерна такая форма косоглазия, при которой имеются негрубая малоугловая эзотропия (др.-греч. ἔσω — «внутри», греч. τρόλος — «поворот») и выраженное нарушение бинокулярного зрения (рис. 2).

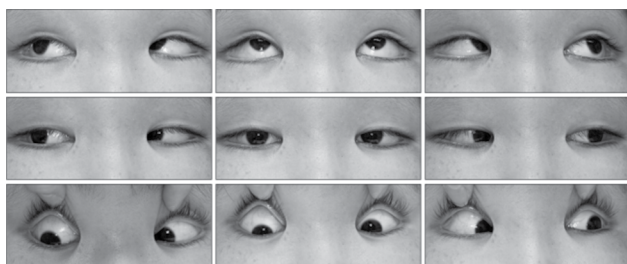


Рис. 2. Пациент с синдромом кабуки. Малоугловая эзотропия в среднем положении. Легкое ограничение отведения обоих глаз (Kim N.G., 2011)

Fig. 2. A patient with Kabuki syndrome. Small angle esotropia in the middle position. Slight limitation of abduction in both eyes. Published by N.G. Kim, 2011

При неврологическом осмотре в 30 % случаев обнаруживают диффузную мышечную гипотонию [3, 9]. Вместе с тем при мышечной биопсии не выявляют никаких отклонений от нормы [8]. У большинства детей наблюдается длительное нарушение координации движений в виде тремора кистей и стоп [12].

Для СК характерна постнатальная задержка роста. К 6–10 годам у некоторых больных развивается ожирение [9].

Судороги при СК возникают в 36–45 % случаев в любой возрастной категории, но чаще у девочек [13, 14]. Средний возраст начала эпилепсии составляет 11 лет (9,5–12,8 года). По данным M. Lodi et al., при СК на интериктальной ЭЭГ регистрируется фокальная эпилептическая активность в лобно-центральной области или лобно-центрально-теменных регионах, а также диффузная высокоамплитудная спайк-волновая активность с нормальной ЭЭГ сна [14]. Н. Ito описал случай с развитием синдрома Веста у шестимесячной девочки. К возрасту 9 месяцев применение витамина B₆, вальпроевой кислоты и зонисамида способствовало исчезновению гипсаритмии и формированию спорадических спайковых и волновых эпилептиформных комплексов в теменно-затылочных областях; однако к двум годам у ребенка сформировалась глубокая умственная отсталость [15]. N. Matsumoto, N. Niikawa пришли к выводу, что при СК имеется широкий диапазон клинической вариабельности, в 84 % случаев IQ ниже 80 [16]. В возрасте старше трех лет у детей формируется расстройство аутистического спектра, проявляющееся ограниченным кругом интересов, бедностью эмоций, тягой к жеванию несъедобных предметов и пр. [17]. Отражением комплексного нарушения социального и интеллектуального развития при СК является системное недоразвитие речи за счет недоразвития интеллекта, праксиса и слуха, выявляемое в 100 % случаев [18, 19]. В 14 % случаев СК сохраняется нормальный интеллект и отмечаются нормальные показатели физического развития [19].

В большинстве случаев антиэпилептическая терапия хорошо контролирует эпилептические приступы (ЭП): при миоклонических судорогах в терапии наиболее эффективен леветирацетам. Вместе с тем фокальные ЭП трудно поддаются лечению: у двух пациентов ЭП имели резистентный характер, что привело к развитию эпилептического статуса и летальному исходу [13, 14, 20].

В настоящее время выявлено 13 генетических поломок, ассоциированных с СК [21].

Несмотря на то что в большинстве случаев находят мутацию в гене *MLL2*, ее отсутствие при клиническом фенотипе СК наводит на мысль, что заболевание может быть результатом генетической гетерогенности с более сложными межгеномными взаимодействиями [22].

По данным нейроизображения при СК обнаруживают венгерулодилатацию боковых желудочков, гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию аденогипофиза [23, 24]. С. Grunseich опубликовал случай развития выраженного тремора и симметричного повышения сигнала от чечевицеобразного ядра, красных ядер и зубчатых ядер с двух сторон при легком снижении церебральной диффузии [12]. S. Yoshioka описал двухлетнего мальчика с задержкой роста, мышечной гипотонией и клиническими проявлениями СК. При МРТ выявлена микрогирия в области силвиевой щели [24]. В литературе описано развитие окклюзионной гидроцефалии в результате стеноза водопровода мозга у взрослого пациента с СК, у которого в младенчестве были зафиксированы мышечная гипотония, нарушение сосания, судороги с трансформацией в синдром Веста, микроцефалия. Позднее диагностирована атрофия мозга, задержка полового созревания и роста, дефицит соматотропного гормона, сахарный диабет [25].

Скелетные аномалии включают патологию черепа (микроцефалию), готическое небо, расщелину твердого неба в сочетании с заячьей губой, в 68 % случаев зубные аномалии (широкие зубные промежутки, недостаточное количество зубов, неправильный прикус); эпителиальный крестцово-копчиковый ход, повышенную подвижность суставов (74 %), сколиоз, короткие пальцы рук (особенно мизинцев), изменение дерматоглифики ладони — фетальные подушечки на кончиках пальцев [3, 5, 8].

Грыжи (пупочные/паховые, диафрагмальные), вывихи бедра/надколенников/плеча, крипторхизм, гипоспадия, нарушение развития почек (28 %), аномалии развития трахеобронхиального дерева, атрезия желчных путей, диафрагмальная грыжа и другие аноректальные аномалии — неполный спектр хирургической патологии при СК [8]. В 42–50 % случаев диагностируют врожденные пороки сердца — дефекты в клапанах сердца или перегородках сердца, коарктацию аорты, транспозицию крупных сосудов [26, 27].

Эндокринная патология представлена гипотиреозом, диабетом, гипогликемией (гиперинсулинизм) или сахарным диабетом, поздним

половым созреванием, гипофизарным нанизмом [3, 7, 23, 24].

При СК нарушается иммунный статус, картина фенотипически напоминает общую вариабельную иммунную недостаточность [27, 28]. Среди лабораторных иммунных нарушений выявляют снижение одного или нескольких классов сывороточных иммуноглобулинов (дефицит IgA встречается в 80 % случаев) [28]. Это обусловлено тем, что гены *KMT2D* и *KDM6A* принимают участие в эпигенетической регуляции и оказывают существенное влияние на развитие иммунокомпетентных клеток. Выход наивных Т- и В-клеток из тимуса и костного мозга при СК соответствует норме [29]. Пролиферация Т-клеток и формирование специфических антител после иммунизации существенно нарушены: выявлено снижение памяти В- и Т-клеток, что объясняет развитие дисгаммаглобулинемии и иммунорегуляторных расстройств в течение всего детства [27, 30]. Аутоиммунные нарушения проявляются развитием идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (хроническое или рецидивирующее течение), кумбс-позитивной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, витилиго, сахарного диабета, артрита, нефрита, целиакии, болезни Крона [31, 32]. В связи с феноменом иммунной дерегуляции дети восприимчивы к рецидивирующим инфекциям (средний отит, инфекция верхних дыхательных путей, пневмония), что регистрируют в 63 % случаев [30].

Принципы терапии синдрома кабуки

Стандарты терапии при СК до сих пор не разработаны. Врожденные аномалии при необходимости корригируют с помощью хирургических вмешательств. При рецидивирующих инфекциях проводят углубленное обследование для исключения аномалий развития. На фоне дефицита иммуноглобулинов назначают заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Лечение аутоиммунных расстройств включает назначение глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов (микофенолата мофетил), биологических генно-инженерных препаратов (ритуксимаб). Есть единичные сообщения о проведении спленэктомии при рефрактерной иммунной тромбоцитопении [31]. У пациентов с СК существует повышенный риск развития нервно-мышечной блокады и злокачественной гипертермии. В этой связи при необходимости выполнения

оперативного вмешательства применяют ремифентанил как альтернативный анестетик [33].

Диагноз СК устанавливают по клиническим признакам и комбинации лицевого дисморфизма с мышечной гипотонией, сниженным IQ. Для подтверждения диагноза определяют мутации в генах *KMT2D (MLL2)* или *KDM6A*. Дифференциальный диагноз проводят с алкогольной фетопатией (опущение кончика носа, микроцефалия, снижение интеллекта, низкорослость); коллагенопатией Элерса – Данлоса (гипермобильность/растяжимость суставов, кожи, голубые склеры, повышенная ломкость капилляров кожи, нормальный интеллект); с CHARGE-синдромом (колобома, врожденный порок сердца, атрезия хоан, задержка роста, аномалия гениталий, нарушение слуха; мутации в гене *CHD7*); делецией 22q11 (врожденные пороки сердца, низкий IQ, расщелина нёба, малые уши, поднятая верхняя губа, широкий кончик носа; низкорослость в детстве, уменьшающаяся ко взрослому возрасту).

Клинический случай

Мальчик М., 8 мес., поступил экстренно с жалобами на судорожные приступы. Наблюдается задержка психомоторного развития. ЭП происходят три раза в день в виде адверсии глаз влево и тонического напряжения в руках, сериями по 2–3 мин. На момент поступления получал вигабатрин 85 мг/кг в сутки.

Из раннего анамнеза известно, что рожден от второй беременности (первая беременность — выкидыш на сроке 6 недель), протекавшей с 30 недель с фетоплацентарной

недостаточностью, гестозом легкой степени, маловодием, сахарным гестационным диабетом. Роды на 39-й неделе, вес при рождении 3130 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов, выписан на 4-е сутки жизни. До 1,5 месяца мать отмечала у ребенка эпизоды беспричинного беспокойства, снижение двигательной активности. В возрасте 1,5 месяца развился первый ЭП в виде отведения глаз и подергивания конечностей. На ЭЭГ зарегистрирован паттерн «вспышка – подавление». Проведена МРТ головного мозга, при которой выявлена задержка миелинизации белого вещества. Мальчику назначена постоянная антиэпилептическая терапия (кепра, конвулекс). Так как терапия оказалась неэффективной, добавлен вигабатрин. Обследован на врожденные болезни накопления (кровь ТМС, моча на органические кислоты, лактат/пируват) — данных за нарушение митохондриального окисления, митохондриальное заболевание и аминокислотопатии не получено. Мутаций, соответствующих фенотипу пациента, не выявлено. В связи с отсутствием контроля над ЭП в возрасте 8 мес. проведен курс стероидной терапии, выписан с улучшением — приступы сократились до 1–2 раз в сутки (несерийные, парциальные в виде адверсий глаз влево, кивков головы, тонического напряжения в руках).

Неврологический статус в возрасте 8 мес.: состояние по заболеванию тяжелое. Голова микроцефальной формы, 44 см (норма — 44,85–46,7 см, менее 3-го центиля). Вес 9 кг (75-й центиль), рост 67 см (норма — 68,15–71,30 см, менее 3-го центиля). Гипертрихоз области лба, низкий лоб, лицевой дисморфизм — аркообразные бро-



Рис. 3. Мальчик М. с синдромом кабуки 1-го типа: *a* — возрасте 3 нед.; *b* — возраст 8 мес.; *c* — возраст 16 мес. Лицевой дисморфизм, мышечная гипотония, задержка развития

Fig. 3. A boy M., with Kabuki syndrome 1 type: *a* — 3-week-old; *b* — 8 months; *c* — 16 months. Dysmorphic facial features, floppy baby syndrome, developmental delay

ви, низкий фильтр, опущенный кончик носа, укорочение мизинцев (рис. 3, 4).

Вскармливается из рожка, поперхивается при попытке накормить твердой пищей. Имеется легкое альтернирующее сходящееся косоглазие. Спонтанная частая адверсия глаз вверх. Продуктивный контакт отсутствует — визуальное внимание составляет до 20 секунд. Гулит на фоне хорошего самочувствия. Не смеется. Длительно беспричинно беспокоится, успокаивается при укачивании на руках. Выпрямительные реакции не развиты. Умеренное повышение мышечного тонуса в дистальных отделах конечностей, грубее в ногах, ретракция ахилловых сухожилий. Объем пассивных движений в суставах полный. Сухожильные рефлексы оживлены с рук, высокие — с ног. Пальцы рук сжаты в кулачки, зрительно-моторная координация не развита, симптом Бабинского (+), симптом Гюстера (+). Спонтанная двигательная активность носит хаотичный, некоординированный характер.

Соматический статус. Аппетит переменный, сон укороченный, беспокойный. Повышенное потоотделение головы. Кожные покровы обычной окраски, патологической сыпи нет. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание жесткое, выслушиваются проводные хрипы. ЧД — 18–22 в минуту. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные. ЧСС — 98–118, патологических шумов нет. Живот напряжен, немного вздут. Повышенный метеоризм. Стул с задержкой. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Почки не пальпируются. Мочеиспускание по возрасту.

Результаты обследований в возрасте 8 мес.:

- Клинический анализ крови: гемоглобин — от 87 до 111 г/л (снижение), эритроциты — от $3,07 \cdot 10^{12}/л$ до $4,53 \cdot 10^{12}/л$ (незначительное снижение), ретикулоцитоз — 21 % (повышение), лейкоциты — $9,51 \cdot 10^9/л$, гематокрит — 31 % (норма), тромбоциты — $534 \cdot 10^9/л$ (тромбоцитоз), СОЭ — 2 мм/ч. Анизоцитоз, микроциты, гипохромия.
- Реакция Кумбса — отрицательная. Диагностирована гемолитическая, кумбс-отрицательная гиперрегенераторная анемия.
- Биохимический анализ крови: щелочная фосфатаза — 1309 у/л (норма — 250–680, значительное повышение), остальные показатели в пределах нормы (общий белок, ГГТ, СРБ, АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, амилаза, креатинин, мочевины, глюкоза). Витамин В₁₂ в крови — 1177 нг/мл



Рис. 4. Мальчик М. с синдромом кабуки 1-го типа. Брахидактилия

Fig. 4. The boy M. with Kabuki syndrome type 1. Brachydactyly

(значительное повышение, витамин не получал; норма — 187–883 нг/мл) — показатель гепатобилиарной дисфункции. Альфа-фетопротеин — 27,33 МЕ/мл (повышение; норма менее 23,5 МЕ/мл). Заподозрена дисфункция гепатобилиарной системы.

- ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 100 ударов в минуту.
- Офтальмолог: частичная атрофия зрительных нервов. Малоугловая эзотропия в среднем положении (рис. 5).
- Коагулограмма: показатели в норме.
- Аммиак крови: от 69 до 95,0 ммоль/л (повышение, норма до 75 ммоль/л).
- КОС до еды: рН — 7,288, Lас — 4,6, АВЕ — (-6,9) (компенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатемия). КОС после еды: рН — 7,395, Lас — 2,6, АВЕ — 1,7 (КОС компенсирован, гиперлактатемия при нагрузке не нарастает).
- Иммунограмма: IgA — 0,12 г/л (норма, референтные значения — 0,08–0,91); IgM — 0,28 г/л (норма, референтные значения — 0,17–1,43);



Рис. 5. Мальчик М. с синдромом кабуки 1-го типа. Малоугловая эзотропия в среднем положении

Fig. 5. The boy M. Kabuki Syndrome type 1. Small angle esotropia in the middle position

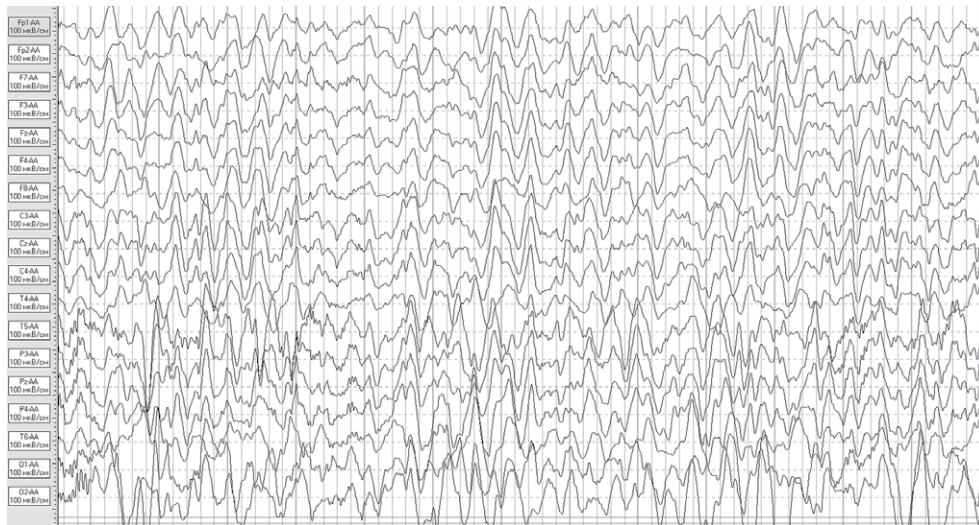


Рис. 6. ЭЭГ мальчика М. в возрасте 8 мес. Диффузное замедление фонового ритма, более выраженное в задних отделах. Региональная эпилептиформная активность в левой височно-теменно-затылочной области

Fig. 6. A patient M., 8 months. EEG. Diffuse slowing of the background rhythm, more pronounced in the posterior parts. Regional epileptiform activity in the left temporal-parietal-occipital region

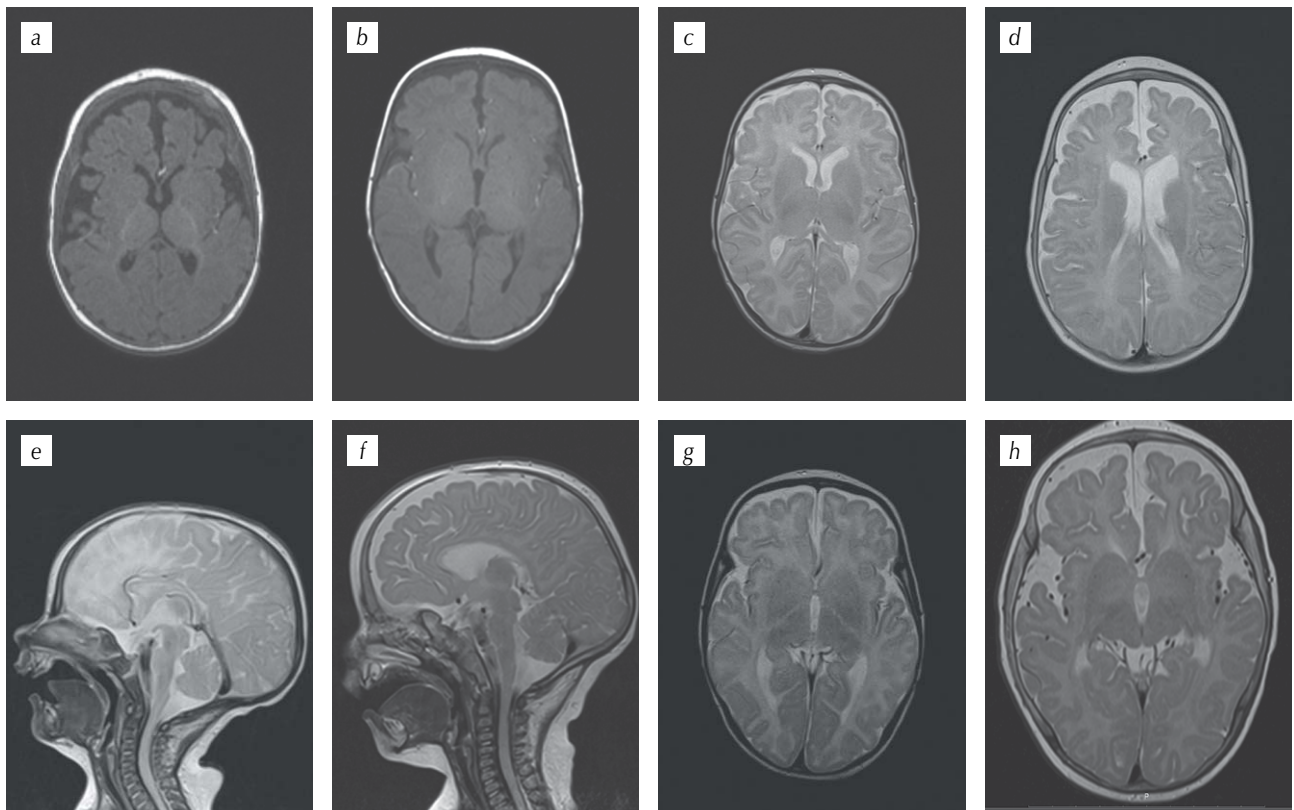


Рис. 7. МРТ мальчика М. с синдромом Кабуки 1-го типа в возрасте 1 мес. (a, c, e, f) и 8 мес. (b, d, f, h). Атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы

Fig. 7. MRI of the boy M. with 1 type Kabuki syndrome at the age of 1 month (a, c, e, f) and 8 months (b, d, f, h). Atrophic changes in the frontal-temporal hemispheres of the brain and slowing myelination of the trunk, posterior limb of the inner capsule

- IgG — 6,48 г/л (норма, референтные значения — 2,05–9,48).
- Цереброспинальная жидкость: цитоз — 1/3, белок — 0,14 г/л, лактат — 1,5 ммоль/л, глюкоза — 2,9 ммоль/л (все показатели в норме). Посев — нет роста. ПЦР ликвора к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ — отрицательно.
 - Зрительные вызванные потенциалы на вспышечный стимул: умеренное замедление проводимости по зрительным нервам и трактам с двух сторон. Признаки выраженного снижения функциональной активности нейронов корковых проекционных зон зрительного анализатора слева, умеренного справа.
 - УЗИ щитовидной железы (9 мес.): нельзя исключить УЗ-признаки гиперплазии паращитовидных желез. Гормоны щитовидной железы: в пределах нормы.
 - ЭЭГ (22.06.18 в возрасте 8 мес.): пик-волновая активность в левой височно-теменно-затылочной области (рис. 6).
 - УЗИ органов брюшной полости (8, 9, 10, 12 мес.): дополнительная доля селезенки, незначительная гепатомегалия, стабильное течение.
 - УЗИ почек (8, 9, 10, 12 мес.) — признаки пиелоктазии слева, стабильное течение.
 - МРТ головного мозга (8 мес.): атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга (рис. 7, *b, d, f*); замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы (рис. 7, *h*). Проводили сравнение с ранними снимками МРТ (в возрасте 1 мес.). Выявлены атрофия лобно-височных отделов (рис. 7, *a, c, e*) и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы (рис. 7, *g*).
 - Проведено полное секвенирование экзома (NGS) в лаборатории генетического центра Хадасса (Иерусалим). Выявлен вариант с.8228A>C в гене *KMT2D* (49433219) в гетерозиготном состоянии. Обследование ребенка и родителей по Сэнгеру — выявлена мутация chr 12:49433219 A>C в гетерозиготном состоянии у ребенка и отца. У матери мутация не обнаружена. Данная мутация не зарегистрирована в базе данных OMIM. Вместе с тем, с учетом характерных клинических симптомов, была расценена как патогенная с аутосомно-доминантным типом передачи.

В дальнейшем проводили подбор антиэпилептической терапии. В этой связи осуществляли нейрофизиологический контроль (рис. 8).

- ЭЭГ (9 мес.): паттерн модифицированной гипсаритмии с региональным акцентом в левой височной области (рис. 8, *a*).
- ЭЭГ (10 мес.): диффузное замедление фонового ритма, периодическое региональное замедление и эпилептиформная активность в левой височной области (рис. 8, *b*).
- ЭЭГ (12 мес.): диффузное замедление фонового ритма, эпилептиформная активность не регистрируется (рис. 8, *c*).

Соматическое состояние резко ухудшилось после введения стероидов: приступы затяжного беспокойства, отказ от еды, лихорадка, рвота, многократный жидкий стул. В связи с развившей острой энтеропатией стероиды были отменены. По результатам повторной иммунограммы IgA — 0,04 г/л (снижение, референтные значения — 0,08–0,91).

В возрасте 11 мес. в терапию добавлен зонегран. На этом фоне ЭП сохранялись по типу инфантильных спазмов сериями по 2–3 мин, с частотой несколько раз в день. Попытки отмены вигабатрина (трижды) были неэффективны, что проявлялось учащением ЭП. Затем зонегран был заменен на трилептал — приступы сократились до 1 раза в сутки, преимущественно возникали на фоне дремоты и засыпания. Ребенок был проконсультирован генетиком, выставлен основной диагноз: «Синдром кабуки 1-го типа (молекулярно позитивный, мутация в гене *KMT2D*). Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная к терапии». Сопутствующий диагноз: «Синдром гиперрегенераторной анемии. Синдром холестаза. Пиелоктазия, стабильное течение».

В связи с сохраняющимися эпилептическими приступами в возрасте 14 мес. ребенку введена кетогенная диета. Проведена ЭЭГ (сон 70 мин + пробуждение): на фоне дезорганизации фоновой ритмики зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность (комплексы «острая – медленная волна») амплитудой 105 мкВ в левых височных отведениях, с косой ориентацией диполя, с реверсией отрицательной фазы T5. Физиологические паттерны сна сформированы по возрасту. Во сне регистрируется вышеописанная интериктальная эпилептиформная активность с низким индексом. Эпилептические приступы отсутствуют (рис. 9).

Обсуждение

В литературе описаны патогенные и непатогенные мутации в генах *KMT2D* и *KDM6A*. У больных с фенотипическими признаками



Рис. 9. Мальчик М. с синдромом кабуки 1-го типа в возрасте 12 мес. ЭЭГ (сон + бодрствование). Состояние на фоне кетогенной диеты. Интериктальная эпилептиформная активность (комплексы «острая – медленная волна») амплитудой 105 мкВ в левых височных отведениях (а) с косой ориентацией диполя, с реверсией отрицательной фазы Т5 (b). Исследование проведено в г. Тольятти

Fig. 9. The boy M. with 1 type Kabuki syndrome at the age of 12 months. EEG (sleep + wakefulness) — after a ketogenic diet. Interictal epileptiform activity (complexes “sharp-slow wave”) with an amplitude of 105 mV in the left temporal areas (a), with an oblique orientation of the dipole, with a negative phase reversal T5 (b). The study was conducted in Toliatti

ми СК патогенные мутации выявляют в 55,8–80,0 % случаев [34]. Патогенные мутации не описаны у фенотипически здоровых людей. При СК встречаются мутации-негативные и мутации-позитивные пациенты [28, 34]. Как причина развития заболевания описаны малые делеции или инсерции, нонсенс- и миссенс-мутации, нарушения рамки считывания, часть из них являются патогенными, некоторые — с неизвестным клиническим значением (рис. 10).

Патогенные мутации в гене *KMT2D* могут быть выявлены в мозаичной форме, а носитель может передать эту мутацию потомству [34]. У 20–45 % пациентов с СК генетическая основа остается неизвестной, что свидетельствует о ге-

нетической гетерогенности заболевания [4–6, 8, 33, 34].

Наиболее характерные фенотипические проявления СК представлены лицевым дизморфизмом (94 %), нарушением вскармливания в раннем возрасте (100 %), мышечной гипотонией (100 %). К дополнительным признакам СК относят брахидактилию, гиперрастяжимость суставов, дисплазию ногтей (80 %) [3, 7]. К другим аномалиям при СК относят гипертрихоз, левые пороки сердца, скелетные, урогенитальные и аноректальные врожденные аномалии [7, 8, 33]. Фенотипические признаки заболевания у мутации-негативных и мутации-позитивных пациентов не различаются [3].

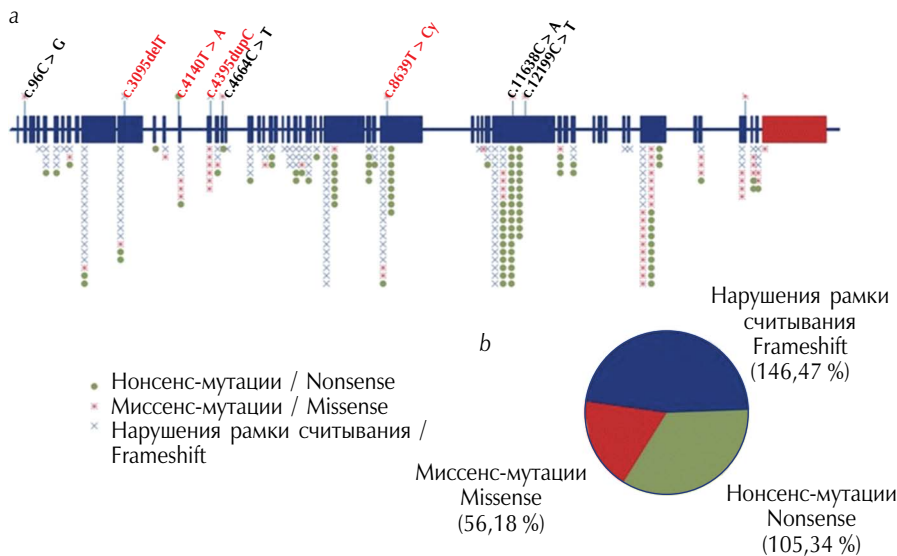


Рис. 10. Спектр мутаций гена *KMT2D*: *a* — схематическое изображение гена *KMT2D*. Каждый тип мутации иллюстрируется точкой с определенным сочетанием цвета и формы. Каждая вертикальная точка представляет генетическую мутацию, описанную в литературе. Красным цветом обозначена патогенная мутация; *b* — схематическое изображение мутаций в гене *KMT2D* (Liu S. et al, 2015)

Fig. 10. The spectrum of *KMT2D* gene mutations: *a* — schematic representation of the *KMT2D* gene. Each type of mutation is illustrated by a dot with a specific combination of color and shape. Each vertical point represents a genetic mutation described in the literature. Red color denotes pathogenic mutation; *b* — schematic representation of mutations in the *KMT2D* gene. Published by Liu S. et al., 2015

У мальчика М. наблюдается картина дизонтогенетической ранней энцефалопатии с признаками дисморфии. В этой связи был заподозрен генетический синдром. При проведении полного секвенирования экзона выявлена мутация chr 12:49433219 A>C в гене *KMT2D* в гетерозиготном состоянии, расположенном на хромосоме 12q13.12. Данный вид СК обусловлен нарушением функции лизинспецифической метилтрансферазы 2D (lysine-specific methyltransferase 2D) и обусловлен наследованием от отца (фенотипически здоров). Из дополнительных признаков заболевания у ребенка выявлены: гемолитическая кумбс-негативная анемия, дисфункция гепатобилиарного тракта (гепатомегалия, повышение альфа-ФП, цианокобаламина крови, щелочной фосфатазы), дисгаммаглобулинемия, пиелозектазия. К возрасту 12 мес. у мальчика развилась резистентная к терапии эпилепсия, проявляющаяся полиморфными парциальными эпилептическими приступами и инфантильными спазмами.

По данным литературы, у детей с синдромом кабуки в лечении синдрома Веста эффективен зонисамид [15]. В нашем случае зонисамид оказался неэффективен, но наблюдалась высокая чувствительность ЭП к вигабатрину. Несмотря на снижение индекса эпилептиформной актив-

ности на интериктальной ЭЭГ сна, у ребенка сохраняются сложно-парциальные ЭП во время дремоты и пробуждения, редкие инфантильные спазмы. У мальчика отмечается выраженная задержка психомоторного развития.

Выводы

Данный клинический случай демонстрирует молекулярно-положительный синдром кабуки 1-го типа. Большинство зарегистрированных мутаций *KMT2D* являются *de novo* и обнаруживаются в спорадических случаях. Анализ варианта chr 12:49433219 A>C в гене *KMT2D* по базам данных не зарегистрирован. Таким образом, в нашем случае у мальчика выявлена редкая мутация, унаследованная от отца, имеющего нормальный фенотип и интеллектуальное развитие. Не исключена передача мутации в мозаичной форме. Особенность данного случая заключается в развитии у мальчика резистентной младенческой эпилепсии, чувствительной к вигабатрину и кумбс-отрицательной гемолитической терапии. Ранняя диагностика СК имеет решающее значение для семейного и генетического консультирования, что определяет вид и сроки терапевтических вмешательств. Специалисты должны быть осведомлены, что

синдром кабуки имеет клинико-молекулярный полиморфизм, а база биологических и медицинских знаний будет ежегодно обновляться.

Литература

- Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y. Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatrics*. 1981;99(4):565-569. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80255-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80255-7).
- Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatrics*. 1981;99(4):570-573. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80256-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80256-9).
- Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited. *J Hum Genet*. 2012;57(4):223-227. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.28>.
- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*. 2010;42(9):791-793. <https://doi.org/10.1038/ng.646>.
- Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *AJHG*. 2012;90(1):119-124. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.021>.
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, et al. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(1):108-110. <https://doi.org/10.1002/humu.22229>.
- Banka S, Lederer D, Benoit V, et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). *Clin Genet*. 2014;87(3):252-258. <https://doi.org/10.1111/cge.12363>.
- Kawame H, Hannibal MC, Hudgins L, et al. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr*. 1999;134(4):480-485. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70207-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70207-6).
- Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: A review. *Clin Genet*. 2004;67(3):209-219. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00348.x>.
- McVeigh TP, Banka S, Reardon W. Kabuki syndrome: expanding the phenotype to include microphthalmia and anophthalmia. *Clin Dysmorphol*. 2015;24(4):135-139. <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000092>.
- Kim NG, Kim HJ, Hwang JM. Strabismus and poor stereoacuity associated with Kabuki syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(2):136-137. <https://doi.org/10.3341/kjo.2011.25.2.136>.
- Grunseich C, Fishbein TM, Berkowitz F, et al. Tremor and deep brain nuclei hyperintensities in Kabuki syndrome. *Pediatr Neurol*. 2010;43(2):148-150. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.019>.
- Kurahashi N, Miyake N, Mizuno S, et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations. *Brain Dev*. 2017;39(8):672-677. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.025>.
- Lodi M, Chifari R, Parazzini C, et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome. *A Brain Dev*. 2010;32(10):829-834. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.12.006>.
- Ito H, Mori K, Inoue N. A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome. *Brain Dev*. 2007;29(6):380-382. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.11.005>.
- Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki Make-up Syndrome: A Review. *J Med Genet*. 2003;117(1):57-65. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.10020>.
- Parisi L, Di Filippo T, Roccella M. Autism spectrum disorder in Kabuki syndrome: clinical, diagnostic and rehabilitative aspects assessed through the presentation of three cases. *Pediatr*. 2015;67(4):369-375.
- Morgan AT, Mei C, Da Costa A, et al. Speech and language in a genotyped cohort of individuals with Kabuki syndrome. *J Med Genet*. 2015;167(7):1483-1492. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37026>.
- Caciolo C, Alfieri P, Piccini G, et al. Neurobehavioral features in individuals with Kabuki syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2018;6(3):322-331. <https://doi.org/10.1002/mgg3.348>.
- Verrotti A, Agostinelli S, Cirillo C, et al. Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome. *Seizure*. 2011;20(8):650-654. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.005>.
- Liu S, Hong X, Shen C, Shi Q, et al. Kabuki syndrome: a Chinese case series and systematic review of the spectrum of mutations. *BMC Med Genet*. 2015;16(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0171-4>.
- Dentici ML, Di Pede A, Lepri FR, et al. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(2):158-64. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305858>.
- Topcu Y, Bayram E, Karaoglu P, et al. Kabuki syndrome and perisylvian cortical dysplasia in a Turkish girl. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8(3):259-260. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.123710>.
- Yoshioka S, Takano T, Matsuwake K, et al. Japanese patient with Kabuki syndrome and unilateral perisylvian cortical dysplasia. *Brain Dev*. 2011;33(2):174-176. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.001>.
- Kasuya H, Shimizu T, Nakamura S. Kabuki make-up syndrome and report of a case with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 1998;14(6):230-235. <https://doi.org/10.1007/s003810050218>.
- Yuan SM. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Cardiol J*. 2013;20(2):121-124. <https://doi.org/10.5603/cj.2013.0023>.
- Shah M, Bogucki B, Mavers M. Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: case report. *BMC Med Genet*. 2005;6(1):28. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-6-28>.
- Lin JL, Lee WI, Huang JL, et al. Immunologic assessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syndrome.

- Clin Genet.* 2015;88(3):255-60. <https://doi.org/10.1111/cge.12484>.
29. Stagi S, Gulino AV, Lapi E, et al. Epigenetic control of the immune system: A lesson from Kabuki syndrome. *Immunol Res.* 2015;64(2):345-359. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8707-4>.
 30. Lindsley AW, Saal HM, Burrow TA, et al. Defects of B-cell terminal differentiation in patients with type-1 Kabuki syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):179-187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.002>.
 31. Кондратенко И.В., Суспицын Е.Н., Вахлярская С.С., и др. Синдром Кабуки // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 75–83. [Kondratenko IV, Suspitsyn EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Sindrom Kabuki. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2017;16 (4):75-83. (In Russ.)]
 32. Oto J, Mano A, Nakataki E, et al. An adult patient with Kabuki syndrome presenting with Henoch-Schönlein purpura complicated with pulmonary hemorrhage. *J Anesth.* 2008;22(4):460-463. <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0656-9>.
 33. Atalay Y, Kaya C, Ustun Y, et al. Anesthesia management in a patient with Kabuki syndrome. *Med Arch.* 2014;68(5):359-360. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.359-360>.
 34. Cheon C, Sohn Y, Ko J, et al. Identification of *KMT2D* and *KDM6A* mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet.* 2014;59(6):321-325. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.25>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Оксана Васильевна Потешкина / *Oksana Poteshkina*

Тел. / Tel.: +7(921)3352637

E-mail: ovpoteshkina@gmail.com

SPIN-код: 9407-5169