

© Коталевская Ю.Ю., Демикова Н.С., 2009

Ю.Ю. Коталевская¹, Н.С. Демикова²

СИНДРОМ КАБУКИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
²ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», Москва

Синдром Кабуки (СК) – редкое врожденное заболевание, проявляющееся характерными чертами лица и умственной отсталостью. Описан случай СК из практики Московской областной медико-генетической консультации. Проведено сравнение фенотипических проявлений у пробанда с данными литературы. Обсуждаются проблемы клинической диагностики СК и важность описания фенотипа у различных пациентов для определения диагностической значимости клинических проявлений и повышения эффективности диагностики синдрома.

Ключевые слова: синдром Кабуки, фенотипические проявления, критерии диагностики.

Kabuki's syndrome (KS) is rare congenital disease presented as characteristic face features and mental retardation. Authors describe KS case from Moscow region (practice of regional genetic consultation centre) and compare clinical presentations of described patient with literature data. They discuss problems of KS clinical diagnosis and prove importance of phenotype description in different cases for improvement of clinical presentations diagnostic role and for better efficacy of KS diagnosis.

Key words: Kabuki's syndrome, phenotypical presentations, diagnostic criteria.

Синдром Кабуки (СК) (синонимы – синдром грима Кабуки, синдром Niikawa–Kuroki) (ОМIM 147920) – редкое врожденное заболевание, проявляющееся характерными чертами лица и умственной отсталостью. СК был впервые описан одновременно двумя группами ученых из Японии: Niikawa et al. [1] и Kuroki et al. [2] в 1981 г. К настоящему времени из зарубежной литературы известно чуть более 300 описаний СК у детей из разных стран мира. Частота СК колеблется в диапазоне от 1/32 000 до 1/100 000 рождений. Название СК обусловлено характерными лицевыми особенностями у больных, имеющими сходство с гримом актеров японского театра Кабуки. Лицевые аномалии включают длинные глазные щели, эктропион нижних век, арковидные брови с разреженной латеральной частью, длинные ресницы, иногда голубые склеры, широкую переносицу, приплюснутый кончик носа, большие оттопыренные ушные раковины, иногда с преаурикулярными выростами. Кроме этого, для больных с СК характерны скелетные аномалии, особенности дерматоглифики, низкий рост. Почти все больные отстают в умственном развитии от слабой до умеренной степени тяжести. Помимо часто встречающихся симптомов, в

отдельных случаях описаны многочисленные другие аномалии, включающие аномалии почек и мочевыводящих путей, крипторхизм и паховые грыжи у мальчиков, гирсутизм, нарушение пигментации кожи и др.

Этиология СК до сих пор остается неизвестной. Большинство случаев спорадические, но описаны семьи с передачей заболевания от родителей к детям, на основании чего предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [3]. Описаны различные цитогенетические аномалии у пациентов с клинически установленным СК, включающие кольцевую X хромосому [4], транслокации [5, 6], инверсии [7] и дубликации [9, 10]. У 6 неродственных пациентов обнаружена дубликация 8p22-8p23.1, а также субмикроскопическая инверсия в данном районе у всех 6 пациентов и у 2 матерей, чьи дети имели СК [11].

В настоящем сообщении представлено описание случая СК из практики и сравнительный анализ фенотипических проявлений СК на основе данных литературы.

В медико-генетическую консультацию обратилась семья с ребенком в возрасте 2 месяцев. Пробанд – мальчик, от II беременности (I беременность от другого партнера закончилась выкидышем в раннем сроке), настоя-

Контактная информация

Коталевская Юлия Юрьевна – врач-генетик медико-генетической лаборатории ГУ МОНИКИ

Адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

Тел.: (495) 631-32-81, E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Статья поступила 03.03.09, принята к печати 23.10.09

щая беременность протекала с угрозой прерывания в III триместре. Возраст матери на момент рождения ребенка 25 лет, отца – 28 лет, родители здоровы, брак неродственный. Роды I, в 38 недель путем операции кесарева сечения. Ребенок родился в асфиксии, масса тела при рождении 3860 г, рост – 52 см, окружность головы – 35 см. Выписан домой под наблюдение педиатра, невролога. Находился на естественном вскармливании до 1 месяца. В 2 месяца ребенок осмотрен врачом-неврологом по месту жительства и направлен к генетику.

При первичном осмотре генетиком в возрасте 2 месяцев отмечалось правильное телосложение, рост 55 см (10–25-я перцентиль), масса тела 5000 г (25–50-я перцентиль), субэпителиальность кожных покровов с мраморным рисунком, цианоз носогубного треугольника, пастозность лица, отечность век, пастозность кистей и стоп. Лицевые дисморфии включали грубые черты лица, длинные ресницы, гипертелоризм глаз, эпикант. Обращали на себя внимание множественные гемангиомы на волосистой части головы, в области затылка, на правой половине грудной клетки, на спине. Также при осмотре были выявлены пупочная грыжа, микропенис, водянка яичек. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. По данным нейросонографии – признаки гипоксии мозга. Карิโอтип пробанда 46,XY – нормальный мужской.

Повторный осмотр проводился в возрасте 1 год 3 месяцев. При осмотре: рост 78 см (25–50-я перцентиль), масса тела 11 кг (50–75-я перцентиль). Лицевые микроаномалии имели сходство с характерными для СК специфическими чертами лица: длинные глазные щели, длинные ресницы, гипертелоризм, эпикант, арковидные брови с разреженной латеральной частью, широкий приплюснутый кончик носа, оттопыренные кончики ушей (см. рисунок), а также выявлены сходящееся косоглазие и миопия средней степени.

У больного отмечаются характерные выпуклые подушечки (фетальные подушечки) на пальцах рук. На коже туловища и нижних конечностей отмечаются большое количество пятен цвета «кофе с молоком» разного размера, множественные мелкие гемангиомы, на

грудной клетке след от оперативного вмешательства по поводу удаления крупной гемангиомы. Со стороны половой системы – микропенис. По остальным системам без особенностей. К данному возрасту у ребенка отмечалась задержка психического развития. Таким образом, на основании указанных выше фенотипических проявлений ребенку был поставлен диагноз СК.

Проблема диагностики таких синдромов, как СК, заключается в отсутствии четких диагностических критериев и лабораторных методов, подтверждающих диагноз, и, следовательно, формирование диагностического заключения базируется в основном на фенотипическом сходстве больных, т.е. на основе так называемой «портретной» диагностики, т.е. безусловно, вносит большую долю субъективизма в постановку диагноза. В связи с этим с целью повышения эффективности диагностики в таких случаях особую важность приобретают изучение и детальный анализ фенотипических проявлений для выделения «ядра» признаков, т.е. наиболее характерных признаков синдрома. Учитывая редкость заболевания и широкий спектр фенотипических проявлений, очевидно, что каждый новый случай синдрома важен для уточнения клинической картины заболевания, в частности выделения частых и редких признаков с последующей оценкой их диагностической значимости.

Мы провели сравнение фенотипических признаков, выявленных у пробанда, с объединенными данными литературы. В таблице приведены клинические проявления у нашего пациента и частоты выявляемых при СК фенотипических признаков по результатам двух исследований, в одном из которых данные получены при обследовании 23 больных [12], а в другом частоты признаков определены по доступным данным литературы (около 300 больных) [9].

К частым признакам СК можно отнести лицевые аномалии (длинные глазные щели, эктропион нижнего века, арковидные брови с разреженностью боковых отделов, широкая переносица с приплюснутым кончиком носа, высокое арковидное небо и/или расщелина неба, большие оттопыренные уши), брахи-/клинодактилию V, гиперподвижность суставов, фетальные подушечки пальцев, умственную отсталость, склонность к инфекциям, постнатальную задержку роста.

Как видно, из 12 частых признаков у нашего пациента выявлены 7 признаков, что свидетельствует о высокой степени сходства фенотипов. Кроме типичных проявлений, у пробанда имеются и симптомы, встречающиеся при СК с более низкими частотами. К ним относятся голубые склеры, длинные густые ресницы, патология половой системы. В то же время у нашего больного отсутствуют неврологические нарушения, такие как мышечная гипотония, в основном в неонатальный период, нарушение питания, судороги, микроцефалия, пороки внутренних органов, нарушение слуха.

Особого внимания с точки зрения изучения и расширения наших представлений о клинической картине СК заслуживают редко встречающиеся признаки. У нашего больного к ним относятся изменения на коже в виде нарушения пигментации (пятна цвета «кофе с



Рисунок. Фенотип пробанда (пояснения в тексте).

Таблица

Основные клинические проявления при СК

Признаки	Частота признака, %		Собственное наблюдение
	23 больных [12]	все известные случаи [9]	
Пол (М/Ж)	52/48	54/46	мужской
Длинные глазные щели	96	99	+
Эктропион нижних век	65	94	–
Арковидные брови с разреженной латеральной частью	83	85	+
Густые ресницы	н/д	н/д	+
Голубые склеры	29	25	+
Широкая переносица/приплюснутый кончик носа	83	79	+
Большие оттопыренные уши	83	80	+
Расщелина нёба и/или языка	63	56	–
Высокое арковидное нёбо	63	60	+
Патология зубов	н/д	56	–
Постнатальная задержка роста	54	68	–
Умственная отсталость, задержка психического развития	100	88	+
Гипотония в неонатальный период	79	43	–
Постнатальная задержка роста	54	68	–
Судороги	14	13	–
Микроцефалия	48	27	–
Брахидактилия/клинодактилия V	100	79	–
Врожденный вывих бедра	29	15	–
Гипермобильность суставов	75	67	–
Сколиоз/аномалии позвоночника, ребер	50	29	–
Фетальные подушечки пальцев	96	79	+
Врожденные пороки сердца	35	40	–
Патология половой системы	29	13	+
Патология почек и мочевой системы	30	20	–
Глухота	41	18	–
Частые инфекции	52	61	–
Пятна цвета «кофе с молоком»	–	н/д	+
Преждевременное телархе у девочек	17	25	–

н/д – нет данных.

молоком») и множественные гемангиомы на различных участках тела. Этот признак отмечается только в описании синдрома в каталоге менделирующих заболеваний МакКьюсика (ОММ) [13]. Надо сказать, что в литературе регулярно регистрируются новые редкие признаки, встречающиеся у пациентов с СК. Так, во Франции описаны 20 пациентов с редко встречающимися и атипичными признаками СК. У 4 из 20 (4/20) пациентов была описана хроническая и/или тяжелая диарея, дефекты диафрагмы (3/20), псевдоартрозы ключицы (2/20), витилиго (2/20) и устойчивая гипогликемия (2/20) [14]. К другим редким находкам относятся тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения, атрофия червя мозжечка, микрополигрия (большое число мелких и аномально расположенных извилин больших полушарий), врожденный гипотиреоз, врожденные пороки сердца, гипогаммаглобулинемия и признаки миопатии [14], преждевременное телархе, раннее половое раз-

витие и эпилепсия [15, 16]. В 2008 г. впервые у пациента с СК из Бразилии описано наличие лишних зубов на верхней челюсти, тауродантизм и другая патология зубов [17]. В единичных случаях описаны мезокардия [17], онкопатология (острый лейкоз, лимфома Беркитта) [18]. Очевидно, что только накопление данных по фенотипическим проявлениям СК поможет понять, входят ли эти симптомы в клиническую картину болезни или являются сочетанной патологией.

В заключении следует подчеркнуть, что тщательное описание фенотипов пациентов с СК может быть полезным для изучения клинической картины СК, подтверждения диагноза у детей с сочетанием часто встречающихся и характерных симптомов с редкими и/или минимальными клиническими проявлениями заболевания, а также для дифференциальной диагностики и определения тактики ведения больного.

ЛИТЕРАТУРА

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. Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 33: 376–381.
4. McGinniss MJ, Brown DH, Burke LW et al. Ring chromosome X in a child with manifestations of Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 70: 37–42.
5. Donadio A, Garavelli L, Banchini G et al. Kabuki syndrome and diaphragmatic defects: a frequent association in non-Asian patients? *Am. J. Med. Genet.* 2000; 91: 164–165.
6. Galan-Gomez E, Cardesa-Garcia JJ, Campo-Sampedro FM et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 59: 276–282.
7. Fryns JP, Van den Berghe H, Schrander-Stumpel C. Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome and paracentric inversion of the short arm of chromosome 4. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 53: 204–205.
8. Shah Maulik, Bogucki Brian, Mavers Melissa et al. Cardiac conduction abnormalities and congenital immunodeficiency in a child with Kabuki syndrome: Case report. *BMC Medical Genetics.* 2005; 6: 28.
9. Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 117: 57–65.
10. Lo IF, Cheung LY, Ng AY et al. Interstitial Dup(1p) with findings of Kabuki make-up syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 78: 55–57.
11. Milunsky JM HXL. Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet.* 2003; 64: 509–516.
12. Sanlaville D, Genevieve D, Bernardin C et al. Failure to detect an 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 690–693.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgiid=147920>
14. Genevieve D, Amiel J, Viot G et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 129A (1): 64–68.
15. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin. Genet.* 2004; 67: 209–219.
16. Rocha CT, Peixoto IT, Fernandes PM et al. Dental findings in Kabuki make-up syndrome: a case report. *Spec. Care Dentist.* 2008; 28 (2): 53–57.
17. Sert Ahmet, Atabek Mehmet Emre, Pirgon Ozgur. Two new Kabuki cases of Kabuki make-up syndrome. *Marmara Medical Journal.* 2006; 19 (2): 86–89.
18. Ijichi O, Kawakami K, Matsuda Y et al. A case of Kabuki make-up syndrome with EBV+Burkitt's lymphoma. *Acta Paediatr. Jpn.* 1996; 38 (1): 66–68.

РЕФЕРАТЫ

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ПОДАВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Аллергический ринит (АР) – часто встречающееся заболевание, которое нередко сочетается с бронхиальной астмой (БА) и atopическим дерматитом (АД). Часто АР лечится интраназальными кортикостероидами (ИНКС), что может ускорить начало проявления побочных эффектов некоторых лекарств, которые используются для лечения других аллергических заболеваний. Одним из методов, позволяющих оценить системные эффекты кортикостероидов, является оценка их воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Однако неизвестно, какой из тестов является наилучшим для обнаружения клинически значимой супрессии ГГНС у детей. У детей, получавших ингаляционные кортикостероиды, уровень кортизола в плазме по утрам был вдвое выше, чем днем или вечером, и время начала пикового уровня кортизола запаздывало. Утреннее определение уровня кортизола в плазме – слишком малочувствительный метод для определения надпочечниковой недостаточности у детей. 24-часовое определение кортизола в плазме – хороший тест, поскольку это неинвазивное определение уровня биологически активного свободного кортизола за целый день. Для исследовательских целей предпочтительно интегрированное 24-часовое определение концентрации кортизола в плазме. Исследования, где изучалось подавление ГГНС интраназальными кортикостероидами,

показывают что в целом ИНКС оказывают минимальное воздействие на ГГНС. Обзор литературы обнаружил одно исследование, где констатировалось уменьшение экскреции кортизола с мочой при лечении взрослых как будесонидом, так и флютиказона пропионатом. Другие исследования с флютиказона пропионатом или будесонидом не показали их воздействия на ГГНС у детей. В исследовании на здоровых добровольцах бекламетазона пропионат вызывал снижение экскреции кортизола с мочой. Однако при длительном наблюдении за детьми не было выявлено воздействия на ГГНС. Мометазона фуруат интенсивно изучался в 20 недавних исследованиях на взрослых и детях. Никакого воздействия на ГГНС ни у взрослых, ни у детей не было отмечено. Применение назального спрея флютиказона фуруата не было ассоциировано с подавлением ГГНС. Маловероятно, чтобы дети были более чувствительными к кортикостероидам, чем взрослые. Нет смысла проводить рутинный мониторинг функции надпочечников у детей, которые лечатся ИНКС, если только эти препараты не используются одновременно с ингаляционными кортикостероидами или с гормональными мазями при возможном сочетании АР с БА и/или АД.

Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16(5): 353–362.