

УДК 616.097-07  
**СИНДРОМ КАБУКИ**

И.С. Долгополов, А.А. Котова  
кафедра педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ  
Минздрава России, Тверь, Россия  
Научный руководитель: д.м.н. И.С. Долгополов

**Абстракт**

**Введение.** Синдром Кабуки – редкое генетическое заболевание, проявляющееся рецидивирующими бактериальными инфекциями, характерными чертами лица (схожесть с гримом японского театра Кабуки), гипогаммаглобулинемией, чаще всего с выраженной непрогрессирующей умственной отсталостью. Причиной данного синдрома является мутация в генах KMT2D или KDM6A.

**Цель исследования.** Продемонстрировать сложность диагностики синдрома Кабуки на раннем этапе.

**Материалы и методы.** У ребенка 18-ти месяцев, без классического для синдрома Кабуки фенотипа, наблюдались рецидивирующие бактериальные инфекции резистентные к антибактериальной терапии, расстройства аутистического спектра, неврологические нарушения по типу гиперкинезов, что заставило заподозрить генетически обусловленный иммунодефицит.

**Результаты.** При проточной цитометрии в периферической крови выявлено отсутствие Т-регуляторных клеток (CD4+CD25++CD127-) и эффекторных НК-клеток (CD16+CD56+CD3-), снижение уровня CD4+CD3+ Т-лимфоцитов. Подтвердить диагноз помогло полноэкзомное секвенирование ДНК, выявлен ранее не описанный в литературе вариант мутации в гетерозиготном состоянии в экзоне 24 из 55 гена KMT2D.

**Заключение.** У представленного пациента нет характерных особенностей фенотипа, нет характерной дерматоглифики, нет гипогаммаглобулинемии и плохого ответа на вакцинацию. Поставить правильный диагноз помогло обнаружение ранее не описанной мутации гена KMT2D, а также Т- и НК-клеточный иммунодефицит.

**Ключевые слова** синдром Кабуки, клеточный иммунодефицит, рецидивирующая инфекция.

**KABUKI SYNDROME**

I.S. Dolgoplov, A.A. Kotova  
Department of Pediatrics of the Pediatric Faculty of the Tver State Medical University of the  
Ministry of Health of Russia, Tver, Russia  
Scientific supervisor: MD, I.S. Dolgoplov

**Abstract**

**Introduction.** Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic disorder includes recurrent bacterial infections, characteristic facial features (similar to the makeup of the Japanese Kabuki theater), low gammaglobuline level, non–progressive mental retardation. Mutations in the KMT2D or KDM6A genes are the most common cause of KS.

**The purpose of the study.** To demonstrate the difficulty to diagnose KS in infants.

**Materials and methods.** The 18-month-old boy without the classic KS phenotype presented with recurrent bacterial infections resistant to antibacterial therapy, autistic and neurological disorders, which made to assume a genetically determined immunodeficiency.

**Results.** Flow cytometry revealed the absence of T-regulatory cells (CD4+CD25++CD127-) as well as effector NK cells (CD16+CD56+CD3-), decreasing level of CD4+CD3+ T-lymphocytes in peripheral blood. Full-exome DNA sequencing revealed a previously undescribed mutation variant in the heterozygous state in exon 24 of the 55 KMT2D gene.

**Conclusion.** The patient had no characteristic features of the phenotype, no characteristic dermatoglyphics, no hypogammaglobulinemia and a poor response to vaccination. The detection of a previously undescribed mutation of the *KMT2D* gene, as well as T- and NK-cell immunodeficiency, helped to make the correct diagnosis

**Keywords** Kabuki syndrome, cellular immunodeficiency, recurrent infection.

### **Введение**

Синдром Кабуки — редкое генетическое заболевание, распространенность которого варьирует от 1/32 000 человек в азиатской популяции до 1/86 000 в европейской популяции [1,3-6]. Заболевание является генетически гетерогенным. При аутосомно-доминантном типе наследования патогенные мутации в гене *KMT2D* приводят к развитию синдрома Кабуки 1 типа. Ген *KMT2D* расположен на хромосоме 12 и кодирует лизин-специфическую метилтрансферазу [7]. Патогенные мутации в гене *KDM6A* ответственны за синдром Кабуки типа 2, связанный с X-сцепленным рецессивным типом заболевания [2,4].

**Цель исследования:** продемонстрировать сложность диагностики синдрома Кабуки на ранних стадиях.

### **Клиническое наблюдение**

#### **Материалы и методы**

Мальчик от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1 половины, вторых срочных физиологических родов на 39 неделе. Вес при рождении – 3290 г, длина – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Получил вакцинацию БЦЖ и против гепатита В. Вторая вакцинация против гепатита В в возрасте 1 мес. В возрасте 3 мес. перенес острую вирусную инфекцию и отит. Прорезывание зубов – в 8 мес. Самостоятельно начал ходить в возрасте 14 мес. Патологии со стороны внутренних органов, костно-мышечной системы и нарушения нервно-психического развития на первом году жизни не отмечено. Ребенок от неродственного брака, в семье генетических заболеваний не наблюдается. Родная сестра 12 лет практически здорова, учится в средней школе.

#### **Результаты**

Заболел в феврале 2021 г. (возраст 14 мес.), появились симптомы острого гнойного конъюнктивита, фарингита, ринита. Проводимая терапия без положительной динамики. Позднее присоединились осиплость голоса, малопродуктивный кашель. В 16 мес. матерью отмечена шаткая походка, мышечная слабость, сниженная двигательная активность, периодические навязчивые движения кистями рук, сонливость. Также родной тетей ребенка (по профессии психиатром) были отмечены расстройства аутического спектра.

С апреля по июль 2021 года получал амбулаторно терапию антибиотиками (амоксиклав, азитромицин) и муколитиками, однако без положительной динамики, по-прежнему сохранялись гнойный конъюнктивит, ринит, кашель. Присоединился колит; с момента начала заболевания потеря массы тела составила 2 кг.

Первое повышение температуры до 38°C – в возрасте 18 мес. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены инфильтративные изменения в нижних долях обоих лёгких. На КТ грудной клетки определяется значительное обогащение и деформация легочного рисунка как за счёт сосудистого, так и за счёт интерстициального компонентов, снижение пневматизации легочной ткани.

Мальчик госпитализирован в стационар с диагнозом: двусторонняя пневмония, гнойный левосторонний отит, конъюнктивит, увеит, колит. Ребенок истощен, черты лица заостренные.

При осмотре были выявлены особенности фенотипа: гипертрихоз, антимонголоидный разрез глаз со слегка удлинненными глазными щелями, низкая линия роста волос, короткая шея с крыловидными складками, диспластические низкорасположенные ушные раковины нормального размера, брахидактилия.

$20 \times 10^9$ /л, тяжелая анемия (68 г/л). Биохимический анализ крови: снижение уровня альбуминов; повышение уровня АСТ, АЛТ до 6-8 раз выше N; повышение уровня СРБ – 24 мг/л. На ЭхоКГ: дефект средней части межпредсердной перегородки, выпот в полости перикарда. ЭКГ: ЧСС 150 – 170 уд. мин., нарушений ритма и проводимости нет. Консультирован неврологом: отмечается тремор кистей рук, аутизм. Консультирован генетиком: нормальный мужской кариотип. Заподозрена синдромальная патология. Исключены отдельные формы нарушения обмена веществ. Выявлены изменения на МРТ головного мозга: расширение ликворных пространств; пансинусит.

В конце августа 2021 г. ребенок переведен в отделение интенсивной терапии в связи с ухудшением состояния. Выявлены IgG к токсоплазме и вирусу Эпштейна-Барр. Антитела к ВИЧ, гепатиту С, герпесу 1, 2 и 6 типов, IgM и G к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia* не обнаружены. Общие иммуноглобулины Ig A, M и G повышены. Выявлены IgG в позитивном титре к Covid-19. Исключены муковисцидоз, туберкулез, лейкоз, острые диффузные заболевания суставов и соединительной ткани. На КТ грудной клетки: признаки гранулематозного лимфоцитарного интерстициального заболевания легких, фиброз, бронхоэктазы единичные. Биопсия ткани левого легкого: имеется массивная перибронхиальная инфильтрация В-лимфоцитами, а также скопления Т лимфоцитов и макрофагов, что характерно для гранулематозного процесса.

Пациент получал массивную и длительную антибиотикотерапию со слабopоложительной динамикой. Проводилась трансфузия эритроцитарной массы вследствие тяжелой анемии. В связи с развитием пневмонии и бронхоспастического синдрома в течение 36 часов находился на ИВЛ. На фоне терапии состояние стабилизировано. Стал набирать массу тела. Изменения в крови сохранялись.

При иммунофенотипировании выявлено отсутствие среди лимфоцитов периферической крови популяции Т-регуляторных клеток ( $CD4+CD25++CD127-$ ) и эффекторных NK-клеток ( $CD16+CD56+CD3-$ ). Среди В-клеток присутствует популяция  $CD19+CD20$ -В-клеток, не типичных для периферической крови. Снижены уровни  $CD4+CD3+$  Т-лимфоцитов. Кроме того, на клетках гранулоцитарного ряда отсутствует экспрессия интегрина-бета 2 ( $CD18$ ).

Был диагностирован синдром врожденного комбинированного иммунодефицита с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток и NK-клеток и возникшее на этом фоне гранулематозно-лимфоцитарное интерстициальное заболевание лёгких.

Полноэкзомное секвенирование ДНК выявило ранее не описанный в литературе вариант мутации в гетерозиготном состоянии в экзоне 24 из 55 гена KMT2D, приводящий к делеции одной аминокислоты без сдвига рамки считывания.

Таким образом, у пациента при первичной диагностике не было характерных фенотипических особенностей, характерной дерматоглифики, снижения уровня гамма-глобулинов и плохого ответа на вакцинацию, что, вероятно, связано с ранней диагностикой, как и в случае фенотипа. Однако спустя 6 месяцев у пациента появилась тенденция к снижению уровня сывороточного IgG до 6,8 г/л, что потребовало назначения заместительной терапии. Имели место не описанный ранее Т и NK-клеточный иммунодефицит с нарушением экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах и мутация гена KMT2D, рецидивирующие резистентные инфекции, гранулематозное лимфоцитарное интерстициальное заболевание легких, гиперкинезы, аутистическое поведение, микроцефалия, пороки развития (ДМПП).

### **Обсуждение**

В представленном нами случае на фоне выраженной гипотрофии и тяжелого состояния, обусловленного инфекцией, не были сразу отмечены типичные морфологические и функциональные признаки заболевания, кроме того, до 14 месяцев у ребенка не было отмечено нарушений в физическом и нервно-психическом развитии, как не было и эпизодов рецидивирующих инфекций. В литературе практически не описаны случаи синдрома Кабуки

у детей раннего возраста, а имеющиеся базируются на наличии характерных, ранее описанных мутаций в гене KMT2D.

Характерной особенностью синдрома Кабуки является повышенная восприимчивость к инфекциям, вызванная врожденным иммунодефицитом. У нашего пациента заболевание манифестировало с гнойного отита и конъюнктивита, которые плохо поддавались лечению антибактериальными препаратами и часто рецидивировали. В дальнейшем ребенок был госпитализирован в стационар с двусторонним инфильтративным поражением легких, ошибочно принятым за атипичную двустороннюю пневмонию. При проведении КТ органов грудной клетки были обнаружены признаки гранулематозного лимфоцитарного интерстициального заболевания легких. Гранулематозное лимфоцитарное интерстициальное заболевание легких является редким тяжелым неинфекционным поражением легких, связанным с общим вариабельным иммунодефицитом.

Для пациентов с СК характерен иммунодефицит различной степени тяжести, проявляющийся в основном гипогаммаглобулинемией и плохим ответом на вакцинацию. У нашего пациента не наблюдалось гипогаммаглобулинемии, количественного или качественного дефицита В-лимфоцитов, о чем свидетельствует их поликлональность и сохранение хорошего антительного ответа на вакцинацию против гепатита В, проведенную в раннем детстве. Данные изменения не описаны в литературе, но связаны с ранее не описанной мутацией гена KMT2D и ранней диагностикой заболевания.

### **Заключение**

Впервые описываемый вариант нарушения функционирования гена KMT2D, вызванный делецией одной аминокислоты, сопровождается всеми основными патологическими изменениями, характерными для синдрома Кабуки.

Отличием данного варианта является отсутствие снижения уровня гамма-глобулина при наличии выраженного Т- и НК-клеточного иммунодефицита, нарушений на уровне гранулоцитарного ростка. Скорее всего, данные изменения не успели сформироваться, так как заболевание было обнаружено рано. На данный момент пациенту проводится заместительная терапия гамма-глобулином, на фоне которой не отмечается повышения частоты и тяжести инфекционных эпизодов.

У детей в возрасте до 2 лет с выраженной гипотрофией синдром Кабуки может представлять трудности в диагностике в связи с отсутствием у них классически сформированных фенотипических признаков. Ориентиром могут служить наличие у ребенка ментальных нарушений, аномалий развития внутренних органов и нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунной системы.

### **Список литературы**

1. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, et al. Kabuki syndrome medical advisory board (2019). Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 56:89–95.
2. Banka S. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum / Banka S, Veeramachaneni R, Reardon W, et al. // *EJHG*. – 2012. - №20. – P. 381-388.
3. Cheon CK. Identification of KMT2D and KDM6A mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome / Cheon CK, Sohn YB, Ko JM, et al. // *J Hum Genet*. - 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 321–325.
4. Khodaeian M. Kabuki syndrome: identification of two novel variants in KMT2D and KDM6A / Khodaeian M, Jafarina E, Bitarafan F, Shafeii S, Almadani N, Daneshmand MA, Garshasbi M // *Mol Syndromol*. – 2021.- Vol. 12? № 2/ - P. 118-126.
5. Lederer D. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome / Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. // *Am J Hum Genet*. – 2012. - Vol 90. – P. 119–124.

6. Ng SB. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome / Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. // Nat Genet. – 2010. - №42. – P.790-793.
7. White SM. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome / White SM, Thompson EM, Kidd A, et al. // Am J Med Genet A. – 2004. – №127a. – P. 118-27.