

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07.84-88>

Анализ фенотипического разнообразия синдрома Кабуки 1 типа в зависимости от генетического варианта

Попова В.М., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А.

Государственный научный центр Российской Федерации ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Научно-исследовательский институт педиатрии
119333, г. Москва, Россия, ул. Фотиевой, д. 10, стр 1.

Введение. Актуальной задачей современной медицины является изучение связи клинической картины у пациентов с данными молекулярно-генетического обследования.

Цель: анализ фенотипического разнообразия синдрома Кабуки 1 типа в зависимости от генетического варианта. В исследование включен 21 пациент с синдромом Кабуки тип 1.

Результаты. В зависимости от типа генетического варианта пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа – пациенты с нонсенс-вариантами ($n = 13$ (61,9%)), 2 группа – пациенты с вариантами, приводящие к сдвигу рамки считывания ($n = 6$ (28,6%)), 3 группа – пациенты с вариантами сайта сплайсинга ($n = 2$ (9,5%)). В результате исследования выяснилось, что иммунодефицит достоверно чаще встречался у пациентов в группе фреймшифт-вариантов по сравнению с детьми из группы нонсенс-вариантов. Впервые отмечено, что нефрокальциноз диагностируется у большого числа пациентов (33,3%). В результате исследования был выявлен пациент с синдромом Кабуки, тип 1 и инфантильной гиперкальциемией, тип 1, что существенно затрудняет его прогноз по развитию тяжелых нефрологических осложнений.

Ключевые слова: синдром Кабуки, *KMT2D*.

Для цитирования: Попова В.М., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А. Анализ фенотипического разнообразия синдрома Кабуки 1 типа в зависимости от генетического варианта. *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 84-88.

Автор для корреспонденции: Попова В.М.; e-mail: nikap1389@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2025

Принята: 30.07.2025

Analysis of the phenotypic diversity of Kabuki type 1 syndrome depending on the genetic variant

Popova V.M., Zhurkova N.V., Vashakmadze N.D., Babaikina M.A.

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery
10-1, Fotieva st., 10, Moscow, 119333, Russian Federation

Introduction. Currently, the task of modern medicine is to study the relationship between the clinical picture of patients and the data of a molecular genetic examination.

Aim. Analysis of the phenotypic diversity of Kabuki type 1 syndrome depending on the genetic variant. The study included 21 patients with Kabuki syndrome type 1.

Results. Depending on the type of genetic variant, patients were divided into 3 groups: group 1 –nonsense variants ($n = 13$ (61.9%)), group 2 – variants leading to a shift in the reading frame ($n = 6$ (28.6%)), group 3 – variants of the splicing site ($n = 2$ (9.5%)). As a result of the analysis of patients with Kabuki syndrome type 1 it was found that immunodeficiency is significantly more common among patients in the group of free-shift variants compared to children from the group of nonsense variants. For the first time it was discovered that nephrocalcinosis is diagnosed in a high number of patients (33.3%). The study revealed a patient with Kabuki syndrome, type 1 and infantile hypercalcemia, type 1, which poses significant obstacles for the prognosis of the development of severe nephrological complications.

Keywords: Kabuki syndrome, *KMT2D*.

For citation: Popova V.M., Zhurkova N.V., Vashakmadze N.D., Babaikina M.A. Analysis of the phenotypic diversity of Kabuki type 1 syndrome depending on the genetic variant. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 84-88. (In Russian).

Corresponding author: Popova V.M.; e-mail: nikap1389@gmail.com

Funding. The study was not supported by sponsorship.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.07.2025

Accepted: 30.07.2025

Введение

Синдром Кабуки — редкое наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *KMT2D* [1–3]. При данном заболевании описана вариабельность клинической картины, которая может быть обусловлена различными факторами. Актуальной задачей современной медицины является изучение связи клинической картины пациентов с данными молекулярно-генетического обследования, что может позволить разработать тактику ведения пациентов, спрогнозировать тяжесть течения заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений.

Цель: анализ фенотипического разнообразия синдрома Кабуки 1 типа в зависимости от генетического варианта.

Методы

В исследование включен 21 пациент с синдромом Кабуки тип 1. Медиана возраста составила 6,9 [2,8; 13] лет. Медиана возраста постановки диагноза — 2 года [0,9–10,6]. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и данных молекулярно-генетического исследования, по результатам которого были выявлены ранее описанные патогенные (*c.8743C>T*, *c.11827C>T*, *c.11944C>T*, *c.16294C>T*, *c.11704C>T*) и прежде не описанные варианты в гене *KMT2D* (*c.6975dupT*, *c.2479C>T*, *c.776_780delCTCTG*, *c.7479delG*, *c.12203C>A*, *c.4236+2T>C*, *c.7201dup*, *c.16135C>T*, *c.8455C>T*, *c.49+1del*, *c.4039del*, *c.11269C>T*, *c.3564_3579del16*, *c.4660_4661delGT*, *c.2870delT*, *c.7411C>T*).

Результаты

В зависимости от типа генетического варианта, пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа — пациенты с нонсенс-вариантами ($n = 13$ (61,9%)), 2 группа — пациенты с вариантами, приводящие к сдвигу рамки считывания ($n = 6$ (28,6%)), 3 группа — пациенты с вариантами сайта сплайсинга ($n = 2$ (9,5%)). Все выявленные варианты в гене *KMT2D* возникли *de novo* и приводят к гаплонедостаточности. Относительная частота вариантов соотносилась с размером экзона и была самой высокой в экзонах 40 (19%), 31 (9,5%), 32 (9,5%), 51 (9,5%), 11 (9,5%) гена *KMT2D* (рис. 1).

Классический фенотип, характерный для синдрома Кабуки (монголоидный разрез глаз, удлиненная глаз-

ная щель с изогнутым внешним уголком нижних век и опущенным внутренним уголком, длинные загнутые ресницы, разреженная латеральная часть брови, диспластичные чашеобразные оттопыренные низко-расположенные ушные раковины, арковидные брови) встречался у всех пациентов (100%).

Важно отметить, что помимо частых проявлений, характерных для синдрома Кабуки, у пациентов отмечались другие особенности фенотипа (рис. 2): птоз век выявлен у пациентов 1 и 3 групп (15,40% и 50%), готическое небо чаще встречалось у пациентов 2 группы (66,7%), а расщелина мягкого/твердого неба — 1 группы (38,4%), аномалии зубов и прикуса — во всех группах, рот с опущенными вниз уголками — у всех пациентов 3 группы и у 30% 1 группы, аномалии ушных раковин (приросшая мочка, преаурикулярные свищи) выявлялись у половины пациентов из 2 группы, гипертрихоз — в 1 и 3 группах (23% и 50%), фетальные подушечки пальцев — у пациентов из 1 и 2 групп (30,8% и 50%).

Низкий рост и микроцефалия чаще встречались у пациентов в 1 группе — 53,8% и 38,4%. Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностированы во всех группах пациентов, наиболее часто встречались дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, бicuspidальный аортальный клапан, гипоплазия левых отделов сердца. Врожденные аномалии мочевыводящей системы встречались у 69,2% пациентов 1 группы, 66,7% — во 2 группе и у всех детей 3 группы (рис. 3). Наиболее часто наблюдались подковообразная почка, кистозная дисплазия, L-образная почка, гипоплазия и удвоение почки. Нефрокальциноз выявлен у 30% пациентов в 1 группе, у 16,7% во 2 группе и у 100% в 3 группе. Преждевременное половое развитие встречалось у 15,3% пациентов в 1 группе, у 33,3% во 2-й и у 50% в 3 группе. Изменения со стороны скелетной системы наблюдались у 100% пациентов, наиболее часто встречались воронкообразная деформация грудной клетки, кифосколиоз. Офтальмологическая патология была выявлена у 100% пациентов и включала в себя астигматизм, косоглазие, гиперметропию, миопию, нистагм, птоз, частичную атрофию зрительного нерва, частичную авитрию, врожденную катаракту. Тугоухость (кондуктивная, смешанная) чаще выявлялась у пациентов в 1 и 3 группах (76,9% и 100%). Нарушение интеллекта разной степени тяжести и задержка речи встречались в 100% случаев. Медиана IQ — 31 [10–79]. Нарушение поведения наблюдалось у большин-

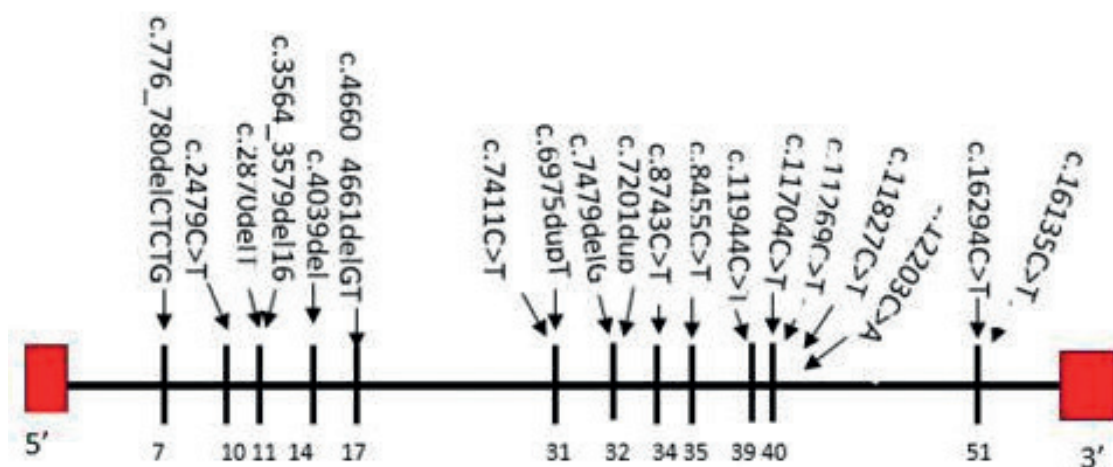


Рис. 1. Схема, отображающая распределение нуклеотидных вариантов в гене *KMT2D*.

Fig. 1. A scheme revealing the distribution of nucleotide variants in the *KMT2D* gene.

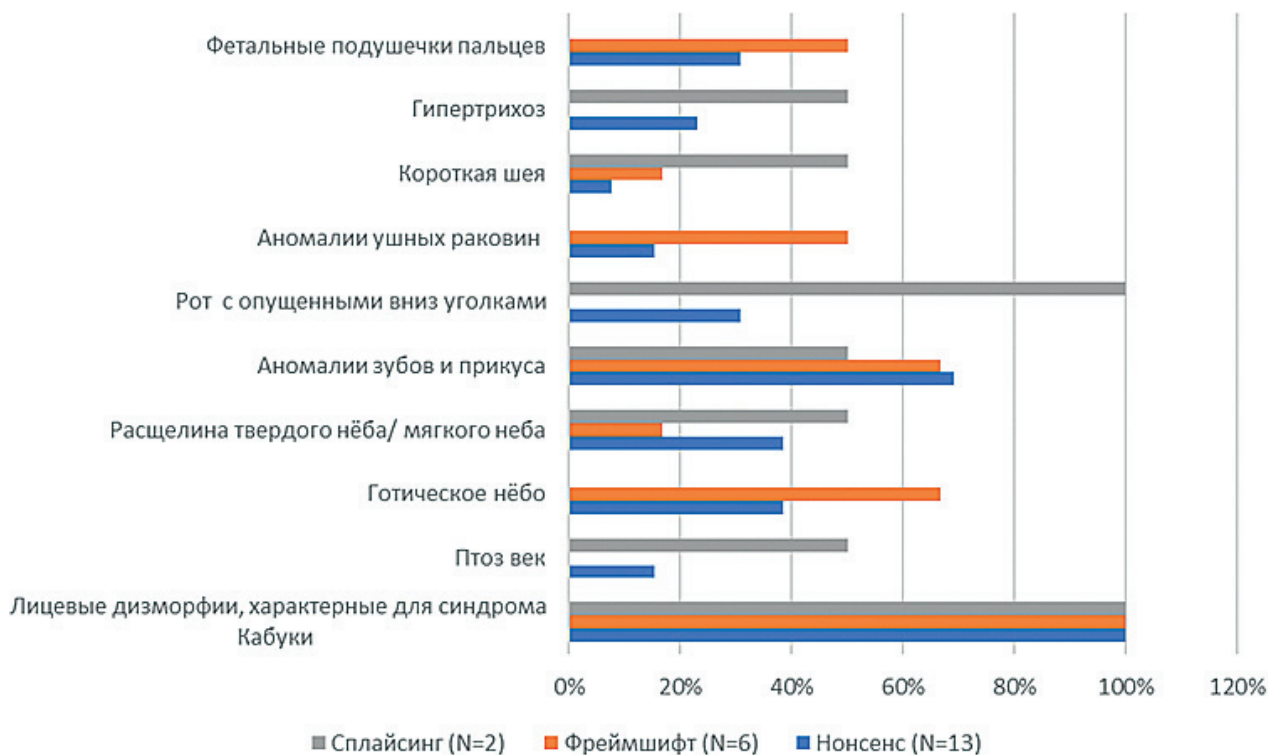


Рис. 2. Особенности фенотипа синдрома Кабуки в зависимости от данных молекулярно-генетического анализа

Fig. 2. Features of the Kabuki syndrome phenotype depending on the data of molecular genetic analysis

ства пациентов. Аутистические черты чаще выявлялись у пациентов в 1 группе – 53,8%. Иммунодефицит достоверно чаще встречался у пациентов во 2 группе по сравнению с детьми 1 группы ($p < 0,05$). Тромбоцитопения встречалась только у пациентов в 1 группе – 15,3% (снижение тромбоцитов до $118-124 \times 10^9/\text{л}$).

Гипогликемия диагностировалась у 15,3% пациентов в 1 группе и 33,3% во 2-й.

У одного пациента с синдром Кабуки было установлено второе генетическое заболевание – инфантильная гиперкальциемия, тип 1, тип наследования – аутосомно-рецессивный.

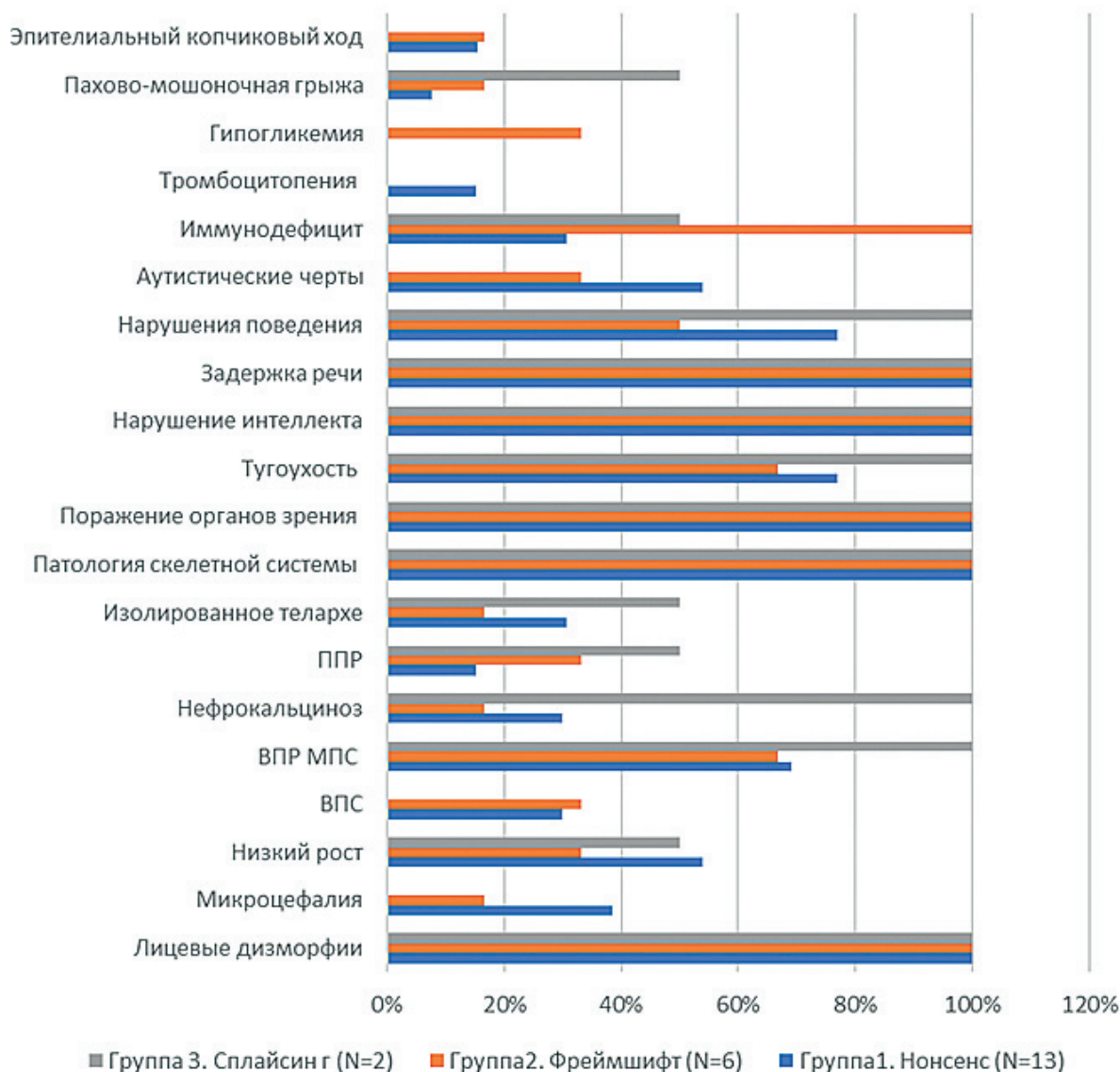


Рис. 3. Клинические проявления синдрома Кабуки в зависимости от данных молекулярно-генетического обследования

Fig. 3. Clinical manifestations of Kabuki syndrome depending on the data of molecular genetic examination

Важно отметить, что судорожный синдром встречался у 3 (14,3%) пациентов, из них 2 были из 1 группы и 1 из 2 группы.

Обсуждение

С синдромом Кабуки связан широкий спектр клинических проявлений с заметной вариабельностью у разных пациентов. Частоты встречаемости задержки роста, ВПС, аномалий мочеполовой системы, эпилепсии, офтальмологической патологии при синдроме Кабуки согласуются с общемировыми данными. В то же время частота иммунодефицита в нашей выборке меньше, а средние цифры IQ ниже, чем описано ранее [4–6]. В обследуемой нами группе пациентов была выявлена высокая (33,3%) доля нефрокальциноза, который не описан в литературе в связи с синдромом Кабуки и является важным для предотвращения развития тяжелых осложнений.

Отсутствие наблюдения за пациентами с данным синдромом в течении жизни и небольшое количество пациентов в связи с редкостью синдрома ограничивает наше понимание течения заболевания, что требует дальнейших исследований. К сожалению, лечение в основном ориентировано на симптомы, понимание клиники позволит предотвратить осложнения и улучшить качество жизни пациентов.

По данным молекулярно-генетического обследования наиболее часто патогенные варианты в гене *KMT2D* встречались в экзоне 40, что соответствует данным литературы

Литература/References

1. Murakami H., Tsurusaki Y., Enomoto K., et al. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2020;182:2333–2344. doi: 10.1002/ajmg.a.61793.
2. Baldridge D., Spillmann R.C., Wegner D.J., et al. Phenotypic expansion of KMT2D-related disorder: Beyond Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2020;182:1053–1065. doi: 10.1002/ajmg.a.61518.
3. Frediani T., Lucarelli S., Bruni L. Niikawa-Kuroki (Kabuki) syndrome in two siblings. *Minerva Pediatr.* 2001;53:43–48.
4. Barry K.K., Tsapalis M., Hoffman D., et al. From Genotype to Phenotype-A Review of Kabuki Syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1761. doi: 10.3390/genes13101761.
5. Yoon J.H., Hwang S., Bae H. et al. Clinical and molecular characteristics of Korean patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet.* 2024; 69: 417–423.
6. Adam M. Insights into the molecular genetics of Kabuki syndrome. *Advances in Genomics and Genetics.* 2015;5:121–129. <https://doi.org/10.2147/AGG.S58588>