

LA PERFECCIÓ ÉS UN DEFECTE

DESEMMASCARANT LA SÍNDROME DE KABUKI



Departament de Biologia

2n BATXILLERAT

Gener 2015

És fàcil admetre que tu ets una minoria, perquè el teu defecte singular és objectivament comprensible. Però la teva existència m'ha permès fer un pas avant —pensar una mica més enllà— i comprendre que tots som singulars comparats amb els altres. I que en relació amb ells tenim sempre una part deficient, com ells la tenen per a nosaltres. El teu univers és petit, però sempre hi ha lloc per als altres.

El teu nom és Olga, de Josep Maria Espinàs

ÍNDEX

PRÒLEG: TENIR UN FILL ÉS UNA DE LES COSES MÉS PRECILOSES QUE ET PASSEN A LA VIDA 5

1. INTRODUCCIÓ	7
1.1. OBJECTIUS	9
1.2. METODOLOGIA	9
1.3. INTRODUCCIÓ A LA SÍNDROME DE KABUKI	12
2. CARACTERÍSTIQUES FENOTÍPIQUES	13
2.1. TRETOS FACIALS CARACTERÍSTICS	13
2.2. PROBLEMES ESQUELÈTICS I MUSCULARS	15
2.3. TRASTORNS DERMATOLÒGICS	17
2.4. TRASTORNS INTEL·LECTUALS	18
2.5. PROBLEMES NEUROLÒGICS	18
2.6. PROBLEMES OFTALMOLÒGICS	19
2.7. DIFICULTATS D'AUDICIÓ	19
2.8. TRASTORNS DEL SISTEMA IMMUNOLÒGIC	20
2.9. PROBLEMES CARDIOVASCULARS	21
2.10. ANOMALIES VISCERALS	23
2.11. ALTRES ANOMALIES	25

3.	LA SÍNDROME DE KABUKI: UNA AFECCIÓ DE BASE GENÈTICA	26
3.1.	ESTRUCTURA DE L'ADN	26
3.2.	ESTRUCTURA DELS GENS	28
3.3.	FUNCIONAMENT DELS GENS	29
3.3.1.	<i>METILACIÓ</i>	29
3.4.	LA GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE KABUKI	31
3.4.1.	<i>PATRÓ D'HERÈNCIA</i>	32
3.4.2.	<i>EL GEN KMT2D / MLL2</i>	34
3.4.2.1.	EL GEN KMT2D EN EL CAS DE LA SÍNDROME DE KABUKI	35
3.4.3.	<i>EL GEN KDM6A</i>	38
3.4.3.1.	EL GEN KDM6A EN LA SÍNDROME DE KABUKI	39
3.5.	CORRELACIONS GENOTIP – FENOTIP	40
4.	HISTÒRIA DE LA DETECCIÓ DE LA SÍNDROME DE KABUKI	41
5.	DIAGNÒSTIC DE LA SK	57
5.1.	DIAGNÒSTIC INICIAL	58
5.2.	DIAGNÒSTIC DE GENÈTICA MOLECULAR	59
5.3.	AVALUACIÓ POSTERIOR AL DIAGNÒSTIC INICIAL	63
5.4.	PROVES DIAGNÒSTIQUES D'INDIVIDUS PORTADORS	65
6.	CAS CLÍNIC	66
7.	CONCLUSIONS	70
8.	AGRAÏMENTS	75
9.	BIBLIOGRAFIA	76

PRÒLEG: Tenir un fill és una de les coses més precioses que et passen a la vida

El juny de 2009 a casa nostra va entrar un terme nou: Kabuki. Per als entesos, el Kabuki és un tipus de teatre japonès; per als molt entesos, el Kabuki és una malaltia minoritària entre les minoritàries, d'ordre genètic, amb unes característiques facials determinades, amb hipotonia associada, amb possibles problemes renals, digestius, dermatològics. Vam passar al camp dels molt entesos en dècimes de segon, perquè el nostre fill Macià, de llavors 21 mesos, el van diagnosticar a l'Hospital de la Vall d'Hebron amb la síndrome de Kabuki.

Després d'un embaràs amb amniocentesi d'urgència incorporat, un part prematur i uns primers mesos d'infern (no sabia mamar, estava molt irritable, no fixava la mirada), una visita de rutina als dos primers mesos de vida ens va fer començar un peregrinatge de metges i especialistes que va tenir el seu punt d'inflexió a la visita en què ens van donar un diagnòstic clar, però llavors encara només sustentat per l'aparença i la simptomatologia. Més endavant es va confirmar amb l'anàlisi genètica que detectava una mutació en el gen MLL2. La visita a metges, terapeutes i especialistes serà una constant en la vida del nostre fill, i celebrem que l'Hospital de la Vall d'Hebron hagi engegat una unitat especial de malalties minoritàries.

Com a família, però, el zoom l'hem de posar en la construcció de la persona, més enllà de la malaltia. I en la construcció d'una família diferent a les famílies del nostre entorn més immediat. És clar que vam haver de passar un dol, que de tant en tant encara treu el cap, maliciós, però teníem un futur per edificar en base a l'estimulació precoç, la teràpia ocupacional, la psicomotricitat... Però sobretot en base a l'acceptació de la diferència com a valor fonamental en la pràctica de les nostres vides.

La solitud que comporta una malaltia minoritària la supleix una família excepcional i uns amics de luxe, que acompanyen en aquest viatge ple d'incerteses a què ens va conduir la síndrome de Kabuki. La capacitat de resiliència, de superar les dificultats, està acompanyada per la capacitat de reflexionar serenament i des d'una òptica quotidiana sobre aspectes que els professors de bioètica ensenyen a les seves

classes. Pensar sobre tenir un altre fill, les proves que hem hagut de fer, l'ús de les dades mèdiques per a estudis, l'efecte de possibles teràpies, han format part del nostre dia a dia. Però el que tenim al cap amb més força és la construcció d'una vida en llibertat, amb criteri i amb capacitat de poder triar per ell mateix quan en tingui la necessitat. O sigui, com qualsevol pare i mare.

MGL i EAF

1. INTRODUCCIÓ

Tot i que m'ha costat decidir-me, a finals de l'any passat ja tenia més o menys clar que havia de fer el treball de recerca de Biologia. A més, ara mateix la meva primera opció per continuar estudiant a la universitat és la Medicina, una carrera amb molta relació amb la Biologia. M'interessa especialment l'estudi del cos humà, el nostre propi cos, que és el que som.

La meva primera idea va ser fer un treball de recerca sobre la Medicina psicosomàtica, una branca de la Medicina també anomenada alternativa perquè fa servir mètodes diferents dels convencionals i es recolza en els postulats que deriven tant de la moderna experimentació científica com de la saviesa clínica mil·lenària.

La paraula "psicosomàtica" s'introdueix en la Medicina per indicar la influència que les experiències vitals i els estats emocionals tenen en la salut i en el funcionament del cos humà, tant per a bé com per a mal. El cervell i el sistema nerviós són el lloc físic o biològic on bull tot aquest seguit de vicissituds. Crec que el cervell és la part més enigmàtica del nostre cos, la seva capacitat és immensa i encara no se'n coneix la totalitat. De totes aquestes capacitats, n'hi ha una de referent a la patologia de les malalties: la part psicosomàtica, que produeix l'aparició de malalties que afecten la part psíquica del cos, però també malalties que afecten la part biològica.

Una part de la població pateix malalties psicosomàtiques i només aconsegueix trobar-hi remei en la medicina alternativa. El meu objectiu en aquest treball, doncs, es basava a descobrir més a fons aquest tema tan complex que actualment és estudiat per molts científics arreu del món, ja que cada cop va agafant més pes, i veure si realment fa servir mètodes que milloren "bioquímicament" la salut dels pacients o només els ho fa creure.

Pel que fa a la part pràctica del treball volia descriure algun cas; per això vaig anar algunes tardes a passar consulta al CAP amb un metge de família per veure si hi havia algun pacient que el o la professional pogués classificar com a psicosomàtic. Tot i que ja m'ho havien advertit, de seguida vaig veure que un cas d'aquest tipus

correspon a una afecció que es controla des de molt de temps enrere i, segurament ningú no arribarà a posar-hi aquest nom.

Per altra banda, tot i descobrir força referències bibliogràfiques sobre aquesta qüestió, em vaig trobar amb un problema principal: la informació era força divergent, i fins i tot, de vegades contrària. Com que no hi havia manera de comprovar o decidir quina era la correcta, no sabia cap a quina banda tirar.

Per això, tornant de les vacances d'estiu, la tutora em va recomanar un replantejament del tema ja que no em seria rendible fer un treball en aquestes condicions. Em va proposar tres opcions a tenir en compte: continuar amb la qüestió escollida, enfocar el tema des del punt de vista de la medicina tradicional xinesa, que basa la salut en l'equilibri del Yin i el Yang, o canviar radicalment d'objecte d'estudi. Després de pensar-m'ho molt, vaig decidir que el millor era canviar i tornar a començar de nou.

Tot i que el primer intent de treball es pot considerar un cert fracàs, considero que també ha tingut la seva part positiva i d'aprenentatge, ja que m'ha fet comprovar que cada cosa té el seu límit: un treball de recerca tracta un tema de complexitat limitada i, evidentment, s'han de tenir presents les capacitats personals i recursos de què es disposa. Tot i així, personalment em continua interessant aquest vessant de la Medicina i penso que és un aspecte molt apassionant i en el qual encara queda molt de camí per avançar. En aquest moment, però, no he assolit prou coneixements ni dispo de prou recursos per tractar-lo.

Pensant en el canvi de tema, vaig recordar que ja feia una mica més de cinc anys havia descobert un nou terme mèdic que va posar nom a una preocupació que feia molts mesos que durava a la família i, sobretot en els meus tiets. Per fi podíem concretar en la simplicitat d'un sintagma nominal el seguit de trets que caracteritzaven el meu cosí; tot i així, no ens donava gaires pistes, ja que es tractava d'una denominació que no havíem sentit mai.

Des d'aquell moment sabia que la síndrome de Kabuki era present en la meua família, però, en el fons, per a mi només va significar un nom perquè no sabia què

implicava, de què es tractava i fins a quin punt influïa en el plantejament de vida del meu cosí. Per això vaig decidir que, tractant-se d'un tema que m'és tan pròxim, havia de fer el treball sobre aquesta malaltia per conèixer-lo més a fons.

1.1. OBJECTIUS

L'objectiu principal és desemmascarar la síndrome de Kabuki en diferents aspectes. Principalment, conèixer amb la màxima profunditat possible una malaltia minoritària diagnosticada de fa relativament molt poc temps i de la qual no es troba pràcticament cap referència bibliogràfica en la nostra llengua. Però també desemmascarar la síndrome de manera que surti de la ignorància de la societat, per aconseguir que es conegui i no sigui una malaltia tan rara, de la qual poca gent coneix l'existència.

Bàsicament s'ha plantejat el treball des d'un vessant mèdic, estructurant-lo en quatre aspectes principals d'estudi: trets característics, causa genètica de la síndrome, diagnòstic i història de la investigació. Finalment, es descriu un cas clínic real de síndrome de Kabuki.

1.2. METODOLOGIA

Les principals referències utilitzades han estat pàgines d'internet, sempre contrastant informació per extreure'n la correcta i adequada. He constatat una manca de documentació en paper sobre la síndrome, fins i tot després de visitar la biblioteca de la Facultat de Medicina de la URV, on només vam poder localitzar un estudi de malalties genètiques, entre les quals es feia referència a la síndrome de Kabuki. Cal tenir en compte que la malaltia va ser descrita per primer cop l'any 1981; per tant, es tracta d'una malaltia nova que ha avançat en els últims anys i encara hi ha molts interrogants oberts. A més, cada vegada es publiquen menys llibres en paper perquè es prioritza l'edició digital, a l'abast de tothom.

També he consultat molts articles científics que s'han publicat al llarg dels anys a mesura que s'han fet avenços en la investigació de la síndrome de Kabuki; malgrat que finalment he pogut aconseguir tots els articles que m'eren necessaris, he hagut de buscar diversos mètodes per adquirir-los, ja que la majoria d'aquests articles són tancats i s'ha de pagar per poder-hi accedir. En aquest sentit, ha estat molt útil l'accés a una pàgina web on, prèvia petició, algú amb accés a la revista on està publicat l'article te'ls envia al moment de manera totalment gratuïta.

El fet que m'ha resultat més difícil ha estat no trobar informació en la meua llengua, el català. Però tampoc n'he trobat gaire de fiable en castellà, que ja m'hauria estat una mica més fàcil. Per tant, quasi tota la documentació trobada és en anglès; malgrat tenir un nivell mitjà d'aquesta llengua m'ha resultat molt costós el fet d'anar traduint la informació, sobretot els termes mèdics, ja que mai no els havia estudiat i no sabia com s'havien d'utilitzar en català, cosa que m'ha alentit el fil de treball.

Resulta lent i difícil reconstruir la història fragmentada de la detecció de la SK a partir de la lectura dels articles en anglès, que, consultats seguint un fil cronològic, permeten establir-la. Alhora, també em proporcionaven informació sobre les característiques fenotípiques de la malaltia, que no es troben per igual en tots els individus afectats, i a partir d'aquí buscar el significat de cada trastorn, perquè la gran majoria no sabia què significaven.

Un dels apartats que m'han agradat més de fer ha estat l'estudi genètic de la malaltia, ja que és la causa i origen de la síndrome: aquest mínuscul i simple canvi en el material genètic que desenvolupa tota la sèrie d'anomalies. M'ha permès aprendre nous termes i conceptes genètics encara desconeguts per a mi. Per sort, he tingut la possibilitat de contactar amb la doctora Anna Maria Cueto González, genetista clínica i pediatra de l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular de l'Hospital de la Vall d'Hebron (Barcelona), que, tant per correu com en el seu lloc de treball, m'ha resolt els dubtes plantejats al llarg del treball.

La primera part del treball, on s'exposen les característiques fenotípiques de la síndrome, classificades segons l'afectació, pot fer la funció de glossari perquè

aclareix els termes mèdics que resulten difícils d'entendre en la interpretació de la resta del treball. La segona part aborda qüestions genètiques perquè la síndrome de Kabuki té una causa de base genètica, localitzada en els gens KMT2D i KDM6A, els dos gens de possible afectació fins ara diagnosticats.

En el tercer capítol es fa un repàs dels nous descobriments en la història de la investigació de la síndrome de Kabuki, sintetitzats a partir de diferents articles científics. A continuació es planteja el seguiment que es recomana en un cas de síndrome de Kabuki, des de la sospita fins a la confirmació, i a les revisions que cal seguir periòdicament. Finalment, es descriu un cas clínic real d'un pacient afectat de síndrome de Kabuki.

Un aspecte que ha resultat molt gratificant en l'elaboració del treball ha estat la possibilitat de parlar sobre la síndrome amb persones que hi conviuen dia a dia. I ha estat llavors quan m'he adonat que és una sort tenir el plaer de conviure-hi, tenir tan a prop una persona de gran delicadesa i sensibilitat extraordinària.

1.3. INTRODUCCIÓ A LA SÍNDROME DE KABUKI

Encara que els gens formen la part més important del genoma perquè codifica les proteïnes, només un 1 % del genoma humà en conté (aproximadament, 20.000 gens). Les proteïnes constitueixen enzims, que són els encarregats de realitzar les diverses funcions del cos. La integritat de la informació genètica és fonamental pel desenvolupament i el funcionament de l'individu. Tant si hi ha material genètic de més, com si en falta és molt possible que es produeixin anomalies físiques o mentals. Si alguna cosa no funciona o està desenvolupada de manera errònia, el gen és el causant d'aquesta malaltia o disfunció.

Les malalties minoritàries són degudes a alteracions moleculars, bioquímiques o cel·lulars, i en un 80 % dels casos són de base genètica coneguda. Poden afectar entre el 3 i el 4 % dels nadons, i es calcula que la incidència sobre la població europea se situa entre el 6 i el 8 %. Si bé el nombre d'afectats per cada malaltia minoritària és baix, el conjunt de malalts de totes les patologies suposa un grup nombrós. A Catalunya, per exemple, hi ha 400.000 persones afectades de malalties minoritàries diverses, el mateix nombre que pateixen diabetis.

La síndrome de Kabuki (SK), també coneguda com a Síndrome de la màscara de Kabuki –un terme que no es fa servir actualment perquè la denominació “màscara” es considera despectiu-, i inicialment anomenada síndrome de Niikawa-Kuroki (SNK), és una d'aquestes malalties genètiques minoritàries, descrita per primer cop el 1981. Provoca múltiples anomalies congènites i discapacitat intel·lectual. Actualment es coneixen dos possibles gens causants de la SK: el KMT2D, anteriorment anomenat MLL2 (situat al cromosoma 12), i el KDM6A (situat al cromosoma X).

L'esperança de vida de les persones afectades per aquesta malaltia minoritària depèn en gran part de les complicacions cardíaques i immunològiques que pateixin, ja que no s'ha demostrat una esperança de vida menor del normal en els casos de SK.

2. CARACTERÍSTIQUES FENOTÍPIQUES

Els individus que presenten característiques facials i una varietat d'anomalies congènites suggereixen la diagnosi. Aquestes són algunes de les característiques típiques detectades fins a l'actualitat en la Síndrome de Kabuki, encara que no tots els afectats les presentaran en la seva totalitat.

2.1. TRETS FACIALS CARACTERÍSTICS



Fig. 1

La síndrome de Kabuki va adquirir el seu nom a causa de la peculiar aparença facial dels afectats perquè recordava el maquillatge dels actors del teatre tradicional japonès anomenat Kabuki. Tot i que és el tret més característic de la síndrome i el que té una incidència més elevada en els afectats, sovint no és diagnosticada en el



Fig. 2

nouat i poden passar anys abans no sigui reconeguda com a tal.

Les característiques facials més freqüents són:

- Celles arquejades i àmplies amb el terç lateral dispers (Fig. 3).
- Eversió palpebral inferior del terç extern (Fig. 3).
- Fissura palpebral llarga (Fig. 3).
- Orelles grans, en forma de copa i sovint amb displàsia (alteració de mida, forma i organització de les cèl·lules que formen un teixit) (Fig. 3).

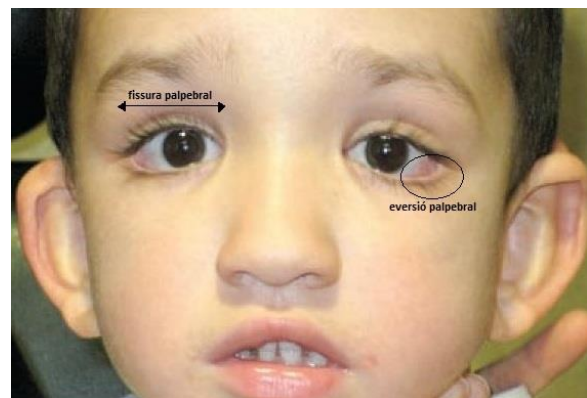


Fig.3: Individu amb SK. S'hi poden reconèixer diferents trets explicats: celles arquejades amb el terç lateral dispers, eversió palpebral inferior del terç extern, fissura palpebral llarga i orelles grans.

- Fístula preauricular: trajecte patològic, congènit o adquirit, que comunica una cavitat orgànica normal o patològica amb l'exterior o amb una altra cavitat, en aquest cas situada a la part anterior del pavelló de l'orella, generalment a l'hèlix (Fig. 4).



Fig. 4: Fístula preauricular.

- Columnel·la nasal curta: tira de pell que va des de la punta del nas fins al llavi superior, que separa les fosses nasals de menor llargada (Fig. 5).



Fig. 5: Anomalies en el nas: columel·la curta i punta del nas plana.

- Punta del nas plana (Fig. 5).
- Dentadura anormal (Fig. 6):
 - o Dents espaiades i desalineades.
 - o Hipodòncia: desenvolupament anormal de les dents, consistent en la falta d'una o més dents.
- Llavi fes / leporí.
- Paladar fes: dividit de manera incompleta. És un defecte congènit o de naixement, i sovint s'associa al llavi fissurat (Fig. 6).



Fig. 6: Dentadura anormal i paladar fes.

En algunes ocasions s'ha descrit:

- Pestanyes llargues i espesses.
- Ulls grans i ametllats.
- Blefaroptosi: caiguda de la parpella superior a causa del desenvolupament deficient o la paràlisi del múscul elevador palpebral (Fig. 7).
- Plec vertical sobre l'angle de la vora interna de l'ull.
- Escleròtica blava: l'escleròtica (membrana fibrosa externa del globus ocular) és de gruix variable i, si conserva la transparència fetal normal, l'úvea (capa pigmentària i vascular de l'ull situada entre l'escleròtica i la retina i integrada per la coroides, l'iris i el cos ciliar) blava és visible. Aquesta anomalia s'anomena escleròtica blava.
- Arrel nasal ampla.

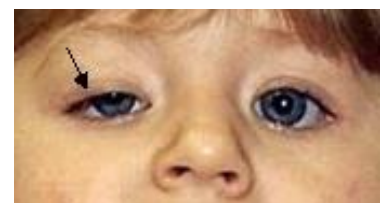


Fig. 7: Blefaroptosi.

- Dentadura anormal:
 - Dents amb malformacions.
 - Oligodòncia: absència de sis o més dents.
 - Anodòncia: absència dels incisius superiors.
- Llavi superior prim.
- Paladar ogival: paladar estret i en forma de volta a la part central. En condicions normals, la llengua, en íntim contacte amb el paladar, hi exerceix una pressió contínua donant-li la seva forma normal característica. Si per algun motiu la llengua no està en contacte amb el paladar, aquest es desenvolupa de forma anòmala, estret i en forma de volta.
- Micrognàtia: mandíbula inferior més petita del que és habitual. Pot provocar un alineament deficient de les dents.
- Implant posterior dels cabells.

2.2. PROBLEMES ESQUELÈTICS I MUSCULARS

Els problemes esquelètics més freqüents són:

- Estatura baixa.
- Deficiència de creixement postnatal, però a mesura que avança l'edat es mostren clares característiques de deficiència del creixement.
- Vèrtebres de forma irregular, com, per exemple:
 - Vèrtebra en papallona: resultat de la manca de la fusió de les meitats laterals del cos vertebral.
 - Esquerda sagital del cos vertebral (Fig. 8).
 - Escoliosi: desviació lateral de la columna vertebral, que adopta una forma sinuosa.
 - Espai de disc intervertebral reduït.
- Braquimesofalàngia V: les falanges mitjanes del cinquè dit són més curtes.
- Braquidactília V: malformació del cinquè dit, que presenta una longitud desproporcionadament curta (Fig. 9).



Fig. 8: Esquerda sagital.

- Clinodactília del cinquè dit: deformitat permanent del dit que adopta una curvatura central (Fig. 9).



Fig. 9: Clinodactília del cinquè dit (de la mà esquerra) i braquidactília V.

En algunes ocasions s'ha descrit:

- Hiperlaxitud: grau de flexibilitat superior a l'habitual en les articulacions, músculs, cartílags i tendons.
- Anomalies de les costelles.
- Espina bífida oculta: deformació congènita consistent en una fissura de la columna vertebral, deguda a la manca de soldadura d'un o més arcs vertebrals a través dels quals fan hèrnia les meninges i la medul·la espinal. La lesió també està coberta per pell. Les vèrtebres L5 (última vèrtebra lumbar) i S1 (primera vèrtebra del sacre) són les més afectades.
- Quist pilonidal: acumulació de pus que es produeix en l'esquerda de la part superior de les natges. Pot causar dolor sever i sovint s'infecta.
- Dislocació i anormalitats del maluc.
- Dislocació de la ròtula.
- Ossos metacarpians curts (ossos que constitueixen l'esquelet de la regió de la mà entre el carp i els dits).
- Ossos carpians amples (conjunt de vuit ossos que formen part de l'esquelet de la mà i s'articulen amb el cúbit i el radi i amb els metacarpians).
- Deformitat dels peus.
- Hèrnia diafragmàtica: anomalia congènita que es dona quan el nadó es forma a l'úter consistent en una obertura anormal en el diafragma, el múscul entre el pit i l'abdomen que ajuda a la respiració. Aquesta obertura provoca que alguns dels òrgans abdominals pugin fins a la cavitat toràcica a prop del pulmó, fet que impedeix que els pulmons es desenvolupin correctament.

2.3. TRASTORNS DERMATOLÒGICS

Els patrons inusuals dermatològics més freqüents són:

- Presència de la part inferior carnosa de l'extrem del dit (coixinet de la punta dels dits): possibles restes de coixinets fetals. S'utilitza la nomenclatura anglesa de *fetal pads* (Fig. 10).
- Anomalies en el dermatoglif: empremta dactilar anormal.

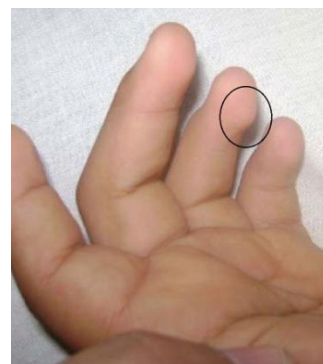


Fig. 10: Fetal pads.

En algunes ocasions s'ha descrit:

- Anormalitats en els cabells: com ara irregularitat del diàmetre del cabell o tricoclàsia (fragilitat dels cabells).
- Pell hiperelàstica a causa d'un trastorn del teixit connectiu.
- Sindactília lleu: persistència de la pell o el teixit tou entre els dits adjacents (Fig. 11).
- Anormalitats cutànies, com per exemple:



Fig. 11: Sindactília lleu.

- Nevus hiperpigmentat. Un nevus és la denominació genèrica de les taques de la pell i de les mucoses, vasculars o no, benignes però susceptibles de sofrir degeneracions canceroses; per tant, una zona de la pell amb una elevada pigmentació.
- Hirsutisme generalitzat: és l'excés de pèl corporal amb patró de distribució masculí adult, com, per exemple, en àrees facials i pectorals, freqüent en dones o nens.

2.4. TRASTORNS INTEL·LECTUALS

- Discapacitat intel·lectual de lleu a moderada¹ (trastorn més freqüent).
- Dificultat de la parla.
- Dificultat en la destresa motora fina.
- Trastorn de l'espectre autista: trastorn del processament sensorial.
- Dificultats d'aprenentatge.
- Retard psicomotor.

2.5. PROBLEMES NEUROLÒGICS

- Convulsions: contracció violenta, involuntària i patològica dels músculs esquelètics, que determina moviments irregulars localitzats en un o en diversos grups musculars o bé generalitzats per tot el cos. Les convulsions són el problema neurològic més freqüent en la SK.
- Hipotonia muscular: disminució del to habitual dels músculs esquelètics. Pot destorbar el desenvolupament motor i l'alimentació.
- Microcefàlia: mida del perímetre cefàlic menor de -2dS o -3dS (menys desviacions estàndards que el promig corresponent a l'edat i al sexe), que impedeix el desenvolupament normal del cervell i que freqüentment va acompanyada de discapacitat intel·lectual.
- Dificultats en la coordinació.
- Trastorn del processament sensorial. Aquesta incapacitat per organitzar amb precisió la informació sensorial pot conduir a problemes de conducta. Alguns dels problemes sensorials més comuns són la necessitat d'estimulació oral, defensa tàctil cap a diverses sensacions i estímuls, reaccions similars a l'angoixa a certs sorolls i l'aversion a les textures i les olors d'aliments selectes. L'ansietat, els trets obsessius/compulsius i de

¹ La capacitat intel·lectual es representa mitjançant el quocient intel·lectual (QI), una xifra que s'obté a partir de la divisió entre l'edat intel·lectual d'un individu (aconseguida per mitjà de determinats tests d'intel·ligència) i la seva edat cronològica, multiplicada per cent. El concepte fou introduït per W. L. Stern l'any 1912 i adaptat per L. Terman a la revisió de l'escala de Binet-Simon. Aquesta relació té una extensa gamma de valors: es considera 100 com a punt mitjà; discapacitat lleu, entre 50-55 i 70; discapacitat moderada, entre 35-40 i 50-55, i discapacitat greu, xifres menors de 35.

comportament de tipus autista també es troben sovint. Els individus amb síndrome de Kabuki tenen sovint una necessitat obsessiva de rutina.

2.6. PROBLEMES OFTALMOLÒGICS

- Estrabisme: defecte visual en què els eixos visuals no són paral·lels en la posició primària de la mirada o en què un ull no pot seguir l'altre en els seus moviments. L'estrabisme és el problema oftalmològic més freqüent en la SK.
- Nistagme: espasme clònic dels músculs motors del globus ocular, que produeix moviments involuntaris del globus en diferents sentits.
- Coloboma: defecte congènit que afecta una o diverses parts del globus ocular (iris, retina, cos ciliar, cristal·lí). És causat per una deficiència de la soldadura de les vores de la fenedura òptica fetal.
- Microfàcia: petitesa anormal del cristal·lí.
- Hipoplàsia del nervi òptic: desenvolupament incomplet o deficient, normalment a causa de la disminució del seu nombre de cèl·lules.

2.7. DIFICULTATS D'AUDICIÓ

La pèrdua d'audició és molt freqüent en la síndrome de Kabuki. Trobem diferents afectacions de la oïda:

- Otitis recurrent o crònica: infecció de l'orella que s'inflama i s'omple de líquid a causa del paladar fes, del desenvolupament anormal de la trompa d'Eustaqui (conducció osteofibromembranós que comunica la caixa del timpà amb la faringe) o de la immunodeficiència (defecte del sistema immunitari que té com a conseqüència una resposta immunitària deficient i, per tant, comporta infeccions reiterades). Més freqüent durant la infància.
- Pèrdua d'audició conductiva: es produeix quan el so no es transmet adequadament a través de l'orella externa, l'orella mitjana, o ambdues, com per exemple en l'obstrucció del canal auditiu. És generalment un

deteriorament de lleu a moderat perquè el so encara es pot detectar per l'oïda interna. En general, amb la pèrdua d'audició conductiva pura, la qualitat de l'audició (discriminació de la parla) és alta sempre i quan el so s'amplifiqui prou fort per ser escoltat fàcilment. En els pacients amb SK, la pèrdua d'audició conductiva és molt freqüent i és causada per otitis recurrent.

- Pèrdua de l'audició neurosensorial: es deu al dany de l'oïda interna, de la còclea (conduïte de l'orella interna, enrotllat en espiral format pel conduïte espiral de la còclea i el conduïte coclear) o del deteriorament del nervi auditiu. La pèrdua pot ser lleu, moderada, severa o profunda, fins al punt de la sordesa total. És una pèrdua permanent i no només afecta la intensitat del so (com ara la capacitat de sentir sons febles), sinó que també dificulta reconèixer sons complexos, entendre la parla i sentir-hi amb claredat. És poc freqüent en els pacients amb SK, però els casos reportats són causats principalment per anomalies de l'oïda interna.

2.8. TRASTORNS DEL SISTEMA IMMUNOLÒGIC

- Deficiència immunològica que causa infeccions freqüents. Les infeccions més freqüents són l'otitis, és a dir, la inflamació de l'orella, i les infeccions del tracte respiratori. En alguns casos també s'han descrit infeccions recurrents sinopulmonars i trastorns sanguinis com:
 - Púrpura trombocitopènica idiopàtica (ITP): trastorn hemorràgic en el qual el sistema immunitari destrueix les plaquetes, que són necessàries per a la coagulació normal de la sang, fet que causa una disminució de plaquetes a la sang.
 - Hipogammaglobulinèmia: dèficit d'immunoglobulines en el sèrum com a conseqüència d'una manca de producció, d'una pèrdua excessiva o de tots dos processos alhora, a causa d'una alteració sobreenvenuda o d'un defecte congènit en els limfòcits.

- Deficiència selectiva de IgA: absència o baix nivell d'immunoglobulina A (proteïna sanguínia).
- Anèmia hemolítica autoimmune: formació d'anticossos contra els glòbuls vermells del propi cos i autodestrucció a causa que el sistema immunitari els reconeix erròniament com a estranys.

2.9. PROBLEMES CARDIOVASCULARS

Els problemes cardiovasculars són una de les característiques més determinants en la supervivència, ja que hi pot haver moltes complicacions. Els problemes cardiovasculars més freqüents són les anomalies congènites. La majoria de problemes cardíacs són les anomenades “lesions de derivació”, anomenades així perquè hi ha una comunicació entre els costats dret i esquerre del cor i es crea una derivació de flux de sang als pulmons. Alguns dels més significatius són:

- Defecte del septe o envà ventricular (VSD): perforació en la paret que separa les dues cambres inferiors del cor, els ventricles (Fig. 12).

Normalment la sang del cos arriba a l'aurícula dreta per les venes cava superior i inferior, per on, a través de la vàlvula tricúspide, passa al ventricle

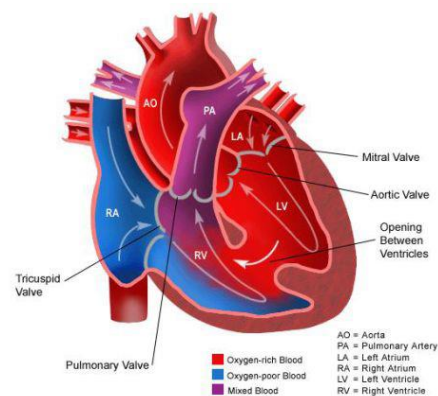


Fig. 12: VSD

dret, que s'encarrega d'enviar la sang “bruta” cap als pulmons mitjançant l'artèria pulmonar; als pulmons s'hi produeix l'intercanvi de gasos. La sang oxigenada entra a l'aurícula esquerra del cor per les venes pulmonars i passa al ventricle esquerre per la vàlvula mitral; aquest bombeja la sang oxigenada cap al cos a través de l'artèria aorta. En els casos de VSD greus, com que la sang pot traspasar d'un ventricle a l'altre o a les artèries pulmonars a través de la perforació, provoca un augment de capacitat del

cor i els pulmons i fins i tot pot causar una congestió dels pulmons. Pot causar una pressió més elevada en el cor o la reducció d'oxigen del cos.

- Defecte del septe o envà auricular (ASD): perforació en la paret que separa les dues cambres superiors del cor, les aurícules. En el cas d'ASD, la sang pot traspasar, a través del forat, des de la cambra superior esquerra del cor (aurícula esquerra) a la cambra superior dreta (aurícula dreta) (Fig. 13).

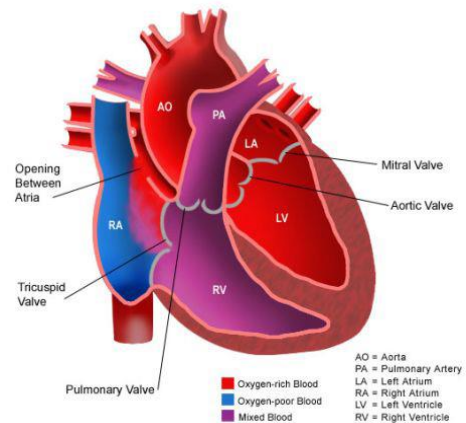


Fig. 13: ASD

Si el forat és petit, pot tenir un efecte mínim sobre la funció del cor. Quan hi ha un defecte greu en el septe de les aurícules, una gran quantitat de sang rica en oxigen s'escapa des del costat esquerre del cor cap al costat dret i és bombada cap als pulmons. Malauradament, això genera sobreesforç en el costat dret del cor que pot causar danys graduals.

- Persistent conducte arteriós (PDA): forat que no s'ha tancat situat a l'aorta. El conducte arteriós és una artèria fetal normal que connecta l'artèria principal del cos, l'aorta (surts del ventricle esquerre del cor i transporta sang oxigenada a totes les parts del cos), i l'artèria pulmonar principal (conduïx la sang venosa que surt del ventricle dret cap als pulmons), ja que no cal que la sang sigui oxigenada als pulmons i, per tant,

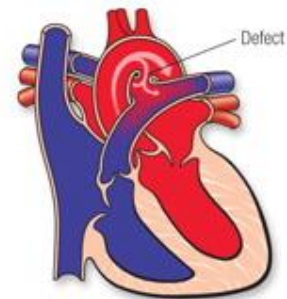


Fig. 14: PDA

permet el desviament de la sang dels pulmons abans del naixement. Un cop neix el nadó, el conducte es tanca perquè ja és necessari que la sang passi pels pulmons a oxigenar-se. La persistència d'aquest conducte pot causar un excessiu esforç per part del cor i els pulmons es poden congestionar a causa de la sang extra que es bomba en l'artèria pulmonar (Fig. 14).

- Coartació de l'aorta (CoA): estrenyiment de la principal artèria (l'aorta) que proporciona la sang oxigenada del cor a tot el cos. Això afecta el flux sanguini en les artèries que es ramifiquen per portar la sang al llarg de

recipients separats a les parts superior i inferior del cos. Pot causar pressió arterial alta, sobretot al ventricle esquerre, que provoca un augment de treball del cor i hi provoca hipertrofia ventricular, és a dir, la saturació del ventricles ja que el cor ha de bombejar sang amb més esforç a causa de l'augment de tensió; això provoca la hipertrofia del múscul (es fa més gruixut) (Fig. 15).

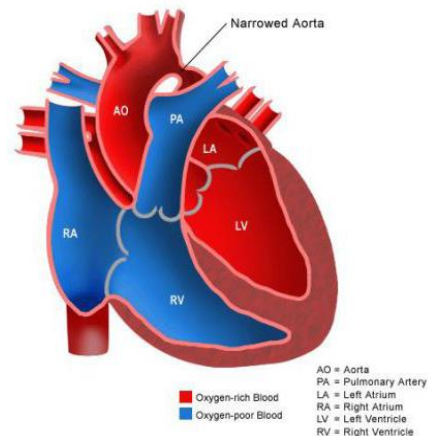


Fig. 15: CoA

- Transposició de grans vasos: la secció inferior del cor està totalment invertida.

Aquesta malformació provoca un canvi en el patró de flux normal de la sang a causa que les cambres inferiors (els ventricles) s'inverteixen. En aquesta condició, la sang es dirigeix normalment però el ventricle dret ha de bombar a més pressió del que és habitual. La funció ventricular dreta pot disminuir amb el temps.

- Defectes de la comunicació interauricular (orificis entre les cavitats dretes i esquerres).
- Anomalies sanguínies:
 - Policitemia: malaltia de la medulla òssia que produeix un augment de la massa del nombre total dels eritròcits de la sang.
 - Hiperbilirubinèmia neonatal: excés de bilirubina en sang. La bilirubina és un pigment produït pel fetge que es troba a la bilis; la seva funció és eliminar els glòbuls vermells que han estat reposats per glòbuls nous.

2.10. ANOMALIES VISCERALS

Les anomalies visceralis més freqüents són els problemes del tracte genitourinari, els problemes endocrins i les anomalies gastrointestinals. Tot i així, en altres ocasions s'han descrit altres anomalies.

- Problemes genitourinari:
 - Criptorquídia: el testicle és normal, però es caracteritza per l'absència de descens d'un o dels dos testicles de la bossa escrotal ja que queden retinguts dins l'abdomen o el conducte inguinal. El descens testicular és essencial per a una normal espermatogènesi, ja que requereix una temperatura inferior a la del cos. La criptorquídia és el problema genitourinari més freqüent de la síndrome de Kabuki.
 - Penis petit.
 - Anomalies a l'urèter inclouen l'obstrucció, el reflux i la duplicació.
- Problemes endocrins:
 - Pubertat precoç: en les nenes es presenta de manera molt freqüent la telarquia prematura, és a dir, el desenvolupament prematur de les glàndules mamàries.
 - Hipoglucèmia: baix nivell de sucre en sang.
 - Deficiència de l'hormona de creixement.
 - Hipotiroïdisme congènit: insuficiència funcional de la glàndula tiroide (glàndula endocrina que controla la rapidesa amb què crema l'energia, mitjançant la producció de les hormones tiroïdals i regulant la sensibilitat del cos a altres hormones). Pot provocar augment de pes, hipotèrmia, infertilitat, pèrdua de pèl o insuficiència del desenvolupament.
- Anomalies gastrointestinals:
 - Atrèsia anal: obertura de l'anús absent o obstruïda.
- Anomalies renals més comunes són:
 - Displàsia renal: les estructures internes d'un o dels dos ronyons no es desenvolupen normalment en el nadó. Sacs plens de líquid, és a dir, quists, reemplacen el teixit normal del ronyó.
 - Agenèsia renal: absència d'un o dels dos ronyons.
 - Ronyó en ferradura: unió d'ambdós ronyons, habitualment pel pol inferior. Pot no produir símptomes o cursar amb certes manifestacions d'infeccions urinàries, hematúria, massa abdominal o dolor abdominal inespecífic.

- Ronyó ectòpic: anomalia en què un ronyó es troba per sota, per sobre o al costat oposat de la seva posició habitual.
- Atrèsia biliar extrahepàtica: és una malaltia dels conductes biliars (colangiopatia) obstructiva neonatal, conseqüència d'un procés inflamatori destructiu que afecta el conducte biliar extrahepàtic i en provoca la seva absència.

2.11. ALTRES ANOMALIES

Alguns casos també presenten les anomalies següents:

- Estenosi de la via aèria central: estrenyiment patològic de les vies aèries superiors, formada per la boca, la faringe, la laringe i la tràquea.
- Problemes d'alimentació: molts individus amb SK tenen reflux gastrointestinal. Altres requereixen el tub de gastrostomia a causa de la mala coordinació de succió i deglució.
- Obesitat.

3. LA SÍNDROME DE KABUKI: UNA AFECCIÓ DE BASE GENÈTICA

3.1. ESTRUCTURA DE L'ADN

L'ADN està format per dues cadenes de polinucleòtids antiparal·leles (orientades en sentit contrari), complementàries (no són iguals ja que les bases nitrogenades es complementen i, per tant, la seqüència de cada cadena és diferent) i enrotllades entre si formant una doble hèlix.

Químicament l'ADN (àcid desoxiribonucleic) està format per cadenes de polinucleòtids. Cada nucleòtid està constituït per una pentosa (2-desoxiribosa), una base nitrogenada (adenina, citosina, guanina i timina) i un grup fosfat (H_3PO_4) (Fig. 16).

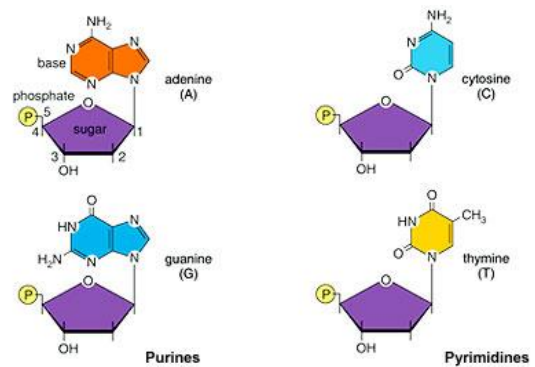


Fig.16: Estructura química dels nucleòtids.

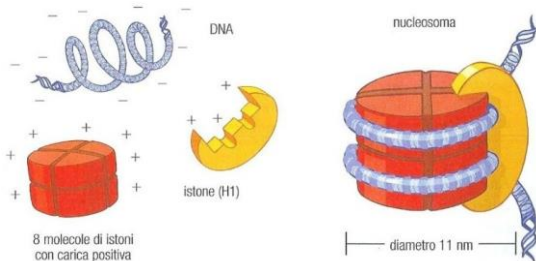


Fig. 17: Estructura d'un nucleosoma.

La fibra de cromatina, que és el primer nivell d'empaquetament de l'ADN, associat a histones, que són proteïnes bàsiques, està composta per un conjunt de milers de nucleosomes (Fig. 17), unes estructures formades per un octàmer

d'histones (vuit molècules de quatre tipus diferents d'histones) i una fibra d'ADN d'uns dos-cents parells de bases de longitud. L'ADN que hi ha entre un octàmer i un altre s'anomena ADN espaiador. Si es troba en forma condensada, el nucleosoma s'associa a un cinquè tipus d'histona (anomenada H1).

Els cromosomes són els orgànuls cel·lulars que contenen el material portador de l'herència biològica, l'anomenat missatge biològic o informació genètica, i es troben principalment en el nucli de la cèl·lula eucariota (les cèl·lules humanes són eucariotes). Estan formats per cadenes d'ADN i proteïnes associades.

Estructuralment, els cromosomes són la condensació d'una fibra de cromatina sobre si mateixa que adopta la forma de dos corpuscles cilíndrics, anomenats cromàtides, amb un estrenyiment central, el centròmer, que els divideix en dos braços. Però el material genètic no sempre es troba en aquesta estructura: només es pot veure clarament l'estructura de cromosoma durant els processos de divisió cel·lular; si no, aquest material genètic es troba dispers i granulat en forma de cromatina (Fig. 18).

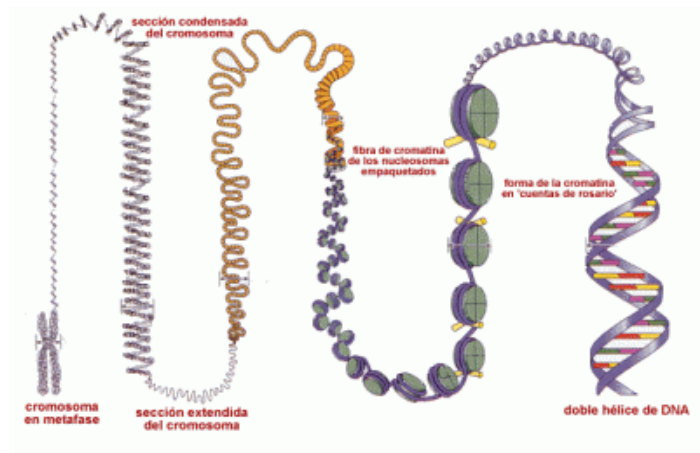


Fig.18: Condensació de la cromatina.

Els bacteris solen tenir un sol cromosoma, però en els organismes superiors, com en els humans, la quantitat de material genètic és molt gran i l'ADN es reparteix entre diversos cromosomes. Tret dels casos en què hi ha anomalies, el nombre de cromosomes és el mateix en tots els individus d'una espècie.

Cada espècie és diferent pel determinat nombre de cromosomes i pel material genètic contingut en ells, ja que la informació genètica en els cromosomes marca tots i cadascun dels caràcters de l'ésser viu.

En el gènere humà, els quaranta-sis cromosomes determinen el color dels ulls, el grup sanguini, el color dels cabells, l'alçada potencial, la forma de les orelles..., però també aspectes tan bàsics com tenir dos pulmons, un cor dividit en quatre cavitats, glòbuls blancs que ens defensin dels microorganismes...

En el cas d'éssers vius amb reproducció sexual (mascle i femella) el nombre de cromosomes és parell, la meitat proporcionada per l'espermatozoide del pare i l'altra meitat, per l'òvul de la mare. Per això es parla de parelles de cromosomes (els humans tenim vint-i-tres parelles de cromosomes).

La combinació dels cromosomes també determina el sexe dels individus: en el cas del gènere humà, els homes i les dones tenen els mateixos cromosomes excepte un, que és el que el determina. A la parella número vint-i-tres de les dones els cromosomes són iguals (XX); en canvi, en els homes la parella vint-i-tres està formada per dos cromosomes diferents (XY). Els altres quaranta-quatre cromosomes són iguals entre dones i homes.

3.2. ESTRUCTURA DELS GENS

Es considera gen cadascuna de les unitats bàsiques hereditàries elementals de funció fisiològica (caràcter hereditari) que químicament correspon a un segment d'ADN (o ARN en determinats virus) que conté informació per sintetitzar una cadena polipeptídica o un ARN (àcid ribonucleic). Està compost per unes regions sense informació, que s'anomenen introns, i unes altres que sí que en contenen, els exons, que seran els encarregats de codificar les diferents proteïnes.

La teoria "un gen - un enzim" estableix un paral·lelisme entre gens i enzims i afirma que cada seqüència de nucleòtids d'un gen regula la producció d'un enzim específic (proteïnes). Aquests enzims són els encarregats de dur a terme totes les activitats metabòliques de l'organisme, de les quals depèn l'estructura i la seva fisiologia característica, és a dir, el fenotip de l'organisme. Per tant, si s'altera un gen, faltará un enzim i això impossibilitarà el desenvolupament normal de les característiques de l'organisme.

La transcripció de l'ADN és un procés pel qual la informació genètica codificada en un gen és copiada en una fibra d'ARN missatger (ARNm) mitjançant la seqüència de nucleòtids que el componen. Es passa d'una seqüència de bases nitrogenades d'un gen a una de bases nitrogenades complementàries d'un ARNm.

En la traducció o biosíntesi de les proteïnes, etapa posterior a la transcripció, es transmet la informació de la seqüència de ribonucleòtids de la cadena d'ARNm a una seqüència d'aminoàcids, que són els corresponents monòmers que constitueixen les proteïnes.

La clau genètica és una teoria universal que estableix la relació que hi ha entre la seqüència de nucleòtids i la d'aminoàcids de l'enzim que el gen codifica, per la qual un triplet de nucleòtids estableix un aminoàcid diferent. A partir dels quatre tipus de bases nitrogenades possibles (A, C, G, T) s'estableixen seixanta-quatre triplets, dels quals:

- Un, AUG, anuncia l'inici de la traducció: és el primer triplet que es tradueix i correspon a l'aminoàcid metionina.
- Tres, UAA, UAG i UGA, són triplets stop i indiquen el final de la síntesi de la proteïna. En la traducció de l'ADN, quan entra un dels triplets sense sentit al ribosoma, un factor proteic d'alliberació el reconeix i provoca que l'enzim peptidil transferasa, que és l'encarregat de catalitzar la unió d'aminoàcids mitjançant l'enllaç peptídic, reaccioni amb el radical $-COOH$ de l'últim aminoàcid i quedi alliberada la cadena polipeptídica.
- La resta codifiquen vint aminoàcids diferents: la seva acció és redundant, és a dir, diversos triplets poden sintetitzar el mateix aminoàcid.

3.3. FUNCIONAMENT DELS GENS

Un organisme pluricel·lular està constituït per diferents tipus de cèl·lules, cadascuna de les quals hi fa una funció diferent; tot i així, totes les cèl·lules contenen el mateix material genètic, un conjunt de cromosomes i gens idèntics: l'única diferència que existeix entre els diferents tipus de cèl·lules és l'activació d'uns gens determinats, és a dir, s'activen una sèrie de gens depenent de la funció de cada cèl·lula.

La metilació o la desmetilació permet d'activar o desactivar un determinat gen.

3.3.1. METILACIÓ

La metilació dels gens consisteix en l'addició d'un grup metil ($-CH_3$) a l'ADN, concretament a les bases citosina (C), les quals s'uneixen al nucleòtid amb la seva

base nitrogenada complementària, la guanina (G). Aquests dinucleòtids s'anomenen CpG.

La metilació és un sistema de regulació de l'expressió dels gens, un marcatge que indica al cos quan s'ha d'activar o desactivar el mecanisme. Durant la transcripció de l'ADN, l'ADNtranscriptasa s'atura i deixa de transcriure quan arriba a un grup metil. Per tant, la metilació és un sistema de silenciament de gens que produeix alteracions en la transcripció genètica sense necessitat d'alterar la seqüència d'ADN.

Aquests llocs CpG no estan distribuïts a l'atzar en el genoma humà; les regions riques en CpG, conegudes com a illes CpG, sovint s'associen amb la regió reguladora de molts gens i generalment

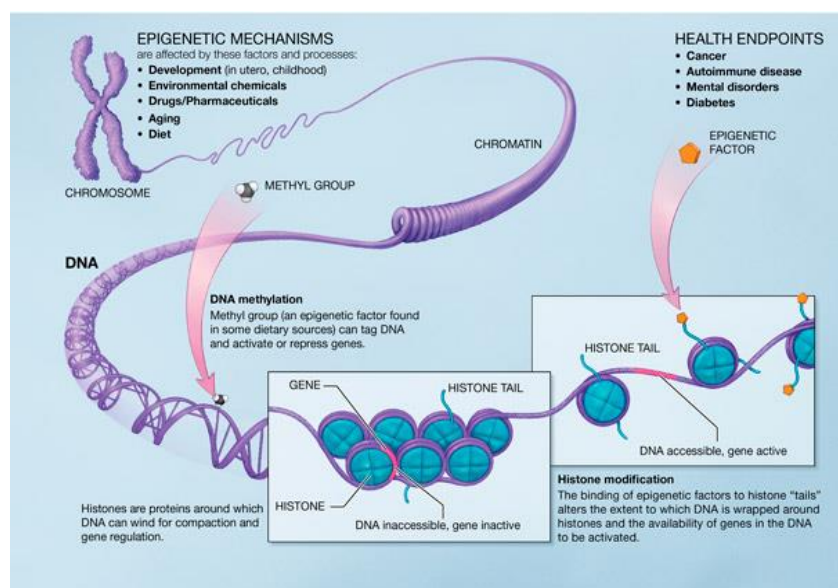


Fig.19: Metilació.

no estan metilades en cèl·lules normals. L'estat no metilat es correspon amb la capacitat de l'illa CpG de transcriure els seus gens associats en presència dels activadors necessaris de la transcripció. No obstant això, hi ha un subconjunt d'illes CpG que estan fortament metilades en els teixits no especialitzats, que sovint s'associen amb els gens específics de teixit, els gens amb empremta genètica i els gens que se sotmeten a la inactivació del cromosoma X en les dones.

A més, les seqüències repetitives del genoma també estan molt metilades. El manteniment d'aquest estat de metilació pot tenir un paper important en la protecció de la integritat de l'ADN mitjançant la prevenció de la inestabilitat cromosòmica.

La metilació de l'ADN no és una marca epigenètica aïllada, sinó que sovint s'associa amb modificacions químiques a les cues N-terminals de les proteïnes histones. Anys enrere, les histones es consideraven només meres proteïnes empaquetadores de l'ADN, mentre que ara es considera que ocupen un lloc central com a dipòsits d'informació epigenètica a través d'un complex conjunt de modificacions post-traduccionals, com ara l'acetilació i metilació de la lisina, arginina i fosforilació de la serina, entre d'altres. Probablement, els diferents patrons de modificacions presentades a les cues de les histones formen un codi d'histones que determina l'activitat del gen.

El patró de metilació de l'ADN es passa de les cèl·lules mare a les cèl·lules filles. Quan les dues cadenes de doble hèlix de l'ADN se separen, cada una es copia seguint el principi de parell de bases.

3.4. LA GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE KABUKI

La síndrome de Kabuki és una malaltia minoritària caracteritzada per anomalies congènites múltiples, causades per mutació genètica a nivell de dos gens específics. La incidència en la població ha estat descrita com 1 afectat respecte de 86.000 aproximadament en les regions d'Austràlia i Nova Zelanda. En canvi, s'estima un predomini d'1 afectat respecte de 32.000 aproximadament al Japó. Possiblement, a nivell general, es preveu una incidència semblant a la del Japó.

La SK presenta una base genètica heterogènia, és a dir, diferents mutacions en diferents gens capaces de causar la mateixa síndrome. Actualment es coneixen dos gens diferents que poden causar la malaltia: KMT2D o KDM6A. Però en un 30 % dels casos diagnosticats no s'han identificat mutacions en els gens coneguts, és a dir, la causa de la malaltia en aquests individus encara és una incògnita per resoldre.

Les mutacions en el gen KMT2D, localitzat en el cromosoma 12, han estat confirmades com a responsables de la síndrome en gairebé dos terços dels casos diagnosticats clínicament (52 % – 76 %). En canvi, el gen KDM6A, situat en el

cromosoma X, és responsable únicament d'un petit percentatge dels casos diagnosticats.

Les funcions dels gens KMT2D i KDM6A es complementen. Aquests gens funcionen:

- Afegint un grup d'aminoàcids que són activadors de la metilació en la proteïna histona H3 (en el cas del gen KMT2D).
- Mitjançant un grup d'aminoàcids que són inhibidors de la metilació en la proteïna histona H3 (en el cas del gen KDM6A).

La proteïna H3 també pot ser modificada per grups metílics inhibidors (H3K27me3) o per grups metílics activadors (H3K4me3). Com que en aquests pacients es detecten mutacions en els gens KMT2D i KDM6A, el primer gen no incorporaria els grups metílics activadors i el segon no aportaria els grups metílics inhibidors.

Per tant, tot i que la seva funció és oposada, el resultat dels casos és el mateix: inhibir (tancar la fibra de cromatina) l'estat de cromatina oberta de la proteïna H3. La modificació en aquests gens comporta que les cèl·lules del cos que requereixen la proteïna H3 per a l'activació del gen actuïn sense la seva presència.

3.4.1. PATRÓ D'HERÈNCIA

El primer cas de la família es pot confirmar com un cas esporàdic si la mutació la presenta el cas afectat i els pares no (anomenada mutació *de novo*). Per tant, les mutacions *de novo* són aquelles que apareixen per primera vegada a la família, sense cap antecedent que presenti aquesta alteració genètica. Però també s'han descrit alguns casos de transmissió familiar, amb diferents patrons d'herència genètica per a cada gen afectat.

El patró d'herència en el cas de la mutació en el gen KMT2D (situat en el cromosoma 12) és autosòmica dominant, és a dir, l'al·lel alterat pertany a un dels vint-i-dos parells de

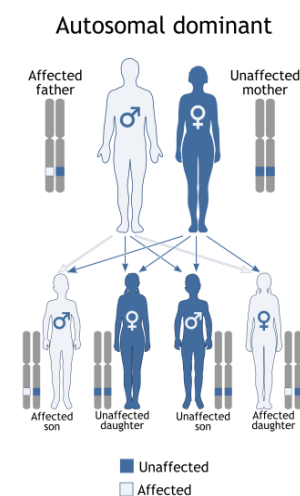


Fig. 20: Patró d'herència autosòmica dominant.

cromosomes no sexuals i és dominant sobre l'al·lel que no ha sofert cap alteració (Fig. 20). La malaltia ja s'evidencia amb només amb una còpia de l'ADN alterat en cada cèl·lula del cos.

Si la mutació es troba en el gen KMT2D, incideix de la mateixa manera tots dos sexes perquè afecta als cromosomes no sexuals. D'acord amb el patró d'herència autosòmica dominant, un afectat amb aquest tipus de mutació té un 50 % de possibilitats de transmetre-la a la descendència, tant en fills com en filles.

Hi ha un percentatge molt baix de casos diagnosticats no qualificats com a *de novo*, és a dir, amb ascendència afectada per la mutació d'aquest gen i, consegüentment, amb manifestació de símptomes. No obstant aquest baix percentatge, la detecció d'alguns casos demostra que la mutació genètica no afecta els òrgans reproductors i que els individus afectats de SK són fèrtils. Tot i tenir familiars amb el trastorn genètic, la mutació també pot ser resultat d'una mutació *de novo*.

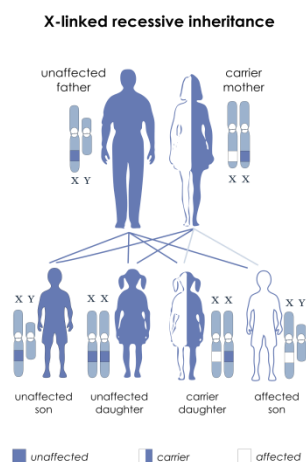


Fig. 21: Patró d'herència recessiu lligat a un cromosoma X.

En canvi, la mutació en el gen KDM6A es tracta d'un patró d'herència lligat a un cromosoma X recessiu (Fig. 21). Els trastorns genètics lligats al sexe es produeixen quan el gen mutat es localitza en el cromosoma X. Si una dona té un gen alterat en un dels dos cromosomes X, es converteix en portadora, ja que la còpia sana del mateix gen en l'altre cromosoma X compensa el mutat; però, a vegades, si s'activa el cromosoma X del gen mutat, una dona presentarà simptomatologia. De totes maneres no s'ha detectat fins ara cap cas de dona heterozigot, és a dir, amb diferents al·lels per a un determinat caràcter, portadora (però no afectada) per la SK amb la mutació lligada al cromosoma X.

En canvi, si es tracta d'un home, resulta sempre afectat perquè només té un cromosoma X i no disposa d'una altra còpia sana del gen; per això si se li transmet el cromosoma afectat, segur que es manifesta la síndrome. Per tant, en aquest tipus de mutació es preveu una major afectació en el sexe masculí.

3.4.2. EL GEN KMT2D / MLL2

El gen KMT2D (*lysine (K)-specific methyltransferase 2D*), amb antiga nomenclatura de MLL2 (*mixed-lineage leukemia protein 2*), està localitzat al braç llarg del cromosoma 12, en la posició 12q13.12 (Fig. 22). Comprèn 54 exons i codifica una proteïna amb 5.537 aminoàcids.

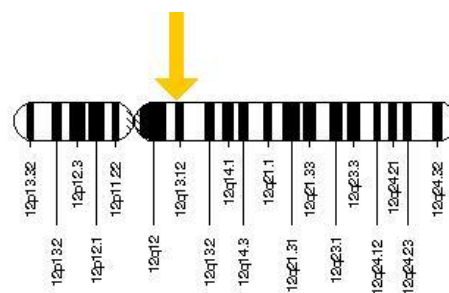


Fig.22: Localització del gen KMT2D al braç del cromosoma 12.

Aquest gen pertany a la família de gens PHF, encarregats de proveir informació per a la síntesi de les proteïnes “*PHD-type zinc fingers*”. Es tracta d’un subconjunt d’un grup anomenat proteïnes de zinc, implicades en moltes funcions cel·lulars gràcies als dominis de “*zinc finger*”, que inclouen un patró específic de blocs de construcció de proteïnes (seqüència d’aminoàcids) i un o més ions de zinc en una configuració plegada que estabilitza la proteïna i permet que s’adjunti a altres molècules.

En els éssers humans, les mutacions en els gens d’aquesta família poden estar associats amb molts tipus de trastorns, incloent defectes en el desenvolupament abans del naixement, problemes immunològics i diferents tipus de càncers.

El gen KMT2D també pertany a la família de gens “*chromatin-modifying enzymes*”, que són els encarregats de proveir informació per a sintetitzar les histones que modifiquen la cromatina i ajuden a organitzar l’ADN empaquetant-lo en cromosomes, cadenes més compactes. Els enzims modificadors de cromatina tenen la capacitat d’alterar la histona afegint o eliminant determinades molècules per regular l’estructura de la cromatina influent en la transcripció del gen.

En la família “*chromatin-modifying enzymes*” el gen KMT2D forma part del tipus K-methyltransferases o KMTs (també conegut com a histones lisina metiltransferasa) perquè altera la histona a partir de l’addició de grups metil mitjançant la metilació.

El gen KMT2D proporciona informació per fabricar l’enzim lisina metiltransferasa 2D específica que es troba en molts òrgans i teixits del cos. És una de les deu proteïnes que han estat identificades per modificar específicament el residu de

lisina (anticòs que pot causar la citòlisi, és a dir, el trencament de la cèl·lula) en la quarta posició de l'aminoàcid de la proteïna histona H3. Per tant, aquest enzim modifica les histones mitjançant l'addició d'un grup metil (metilació) per controlar l'activació o la desactivació de determinats gens. Permet desenrotllar la fibra d'ADN de les proteïnes histones quan sigui necessari, per exemple, a l'hora de sintetitzar una proteïna.

Es creu que la lisina metiltransferasa 2D específica també té funció de supressor tumoral.

En els tumors cancerosos de mama i de còlon s'han identificat augment de quantitats de lisina metiltransferasa 2D específica i distribució alterada de l'enzim dins les cèl·lules. Es desconeix si aquests canvis són deguts a més activitat (sobrexpressió) del gen KMT2D; còpies addicionals del gen en les cèl·lules tumorals; l'estabilitat alterada o la transformació de l'enzim o altres mecanismes.

Per tant, les quantitats excessives de lisina metiltransferasa 2D específica poden alterar la regulació d'altres gens. Com a resultat, les cèl·lules poden créixer i dividir-se massa ràpidament o de manera incontrolada i generar un càncer.

3.4.2.1. EL GEN KMT2D EN EL CAS DE LA SÍNDROME DE KABUKI

En el cas de la mutació del gen KMT2D, que desenvolupa la SK, es produeix un canvi en les bases nitrogenades de l'ADN que provoca sobretot dos tipus diferents de mutació, en aquests casos, un canvi en l'estructura de l'enzim KMT2D:

- Mutació sense sentit (*nonsense mutation*): dona lloc a la substitució d'un codó que especifica un aminoàcid per un codó de terminació (stop). Aquesta alteració genera una proteïna més curta del que és habitual perquè hi ha una aturada prematura de parar de sintetitzar l'enzim (Fig. 23).

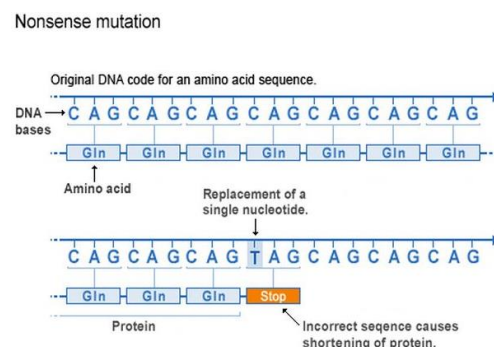


Fig. 23: Esquema d'un cas de mutació sense sentit.

- Mutació amb desplaçament (*frameshift mutation*): addició o pèrdua de nucleòtids d'ADN que modifica la lectura del gen ja que s'alteren les bases i es canvia el codi dels aminoàcids. Totes les insercions, delecions i duplicacions poden ser mutacions amb canvi de marc de lectura (Fig. 24).

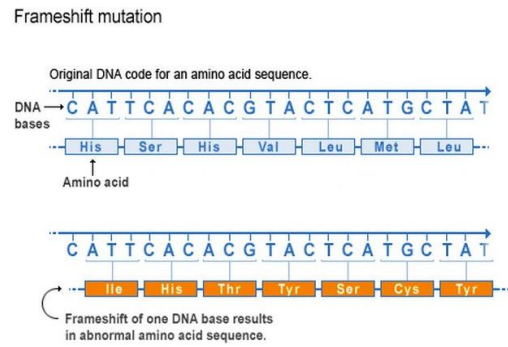


Fig. 24: Mutació amb desplaçament.

Aquests dos tipus de mutacions representen el 72 % dels casos diagnosticats. La resta de casos, que apareixen en menor incidència, són:

- Mutacions amb error de sentit: substitució d'una base en un codó (cada codó implica tres bases) que especifica un aminoàcid per un codó que n'especifica un altre. Representa el 16 % dels casos.
- Mutacions de lloc d'entroncament: inserció, eliminació o canvi d'un nombre de nucleòtids en un lloc d'entroncament específic. En representa un 9 %.
- Mutacions de delecions o insercions: addició o eliminació d'un o més parells de bases de nucleòtids a una seqüència d'ADN. En representa el 3 %.

Les mutacions es troben al llarg de tot el gen però apareixen més sovint en l'exó 3'. Del total d'aquestes mutacions, només en un 5% dels casos s'ha detectat una deleció o duplicació del gen o l'axó sencer.

Com a resultat de totes aquestes mutacions, l'enzim no és funcional. La manca de l'enzim lisina metiltransferasa 2D específica interromp el seu paper en la metilació de les histones i deteriora l'activació apropiada de certs gens en molts dels òrgans i teixits del cos, causant les anormalitats de desenvolupament i la funció característica de la SK.

Encara que la lisina metiltransferasa 2D específica sigui un supressor tumoral, la pèrdua de la funció d'aquest enzim no sembla augmentar el risc de càncer en les persones amb aquesta síndrome (càncers associats al gen KMT2D).

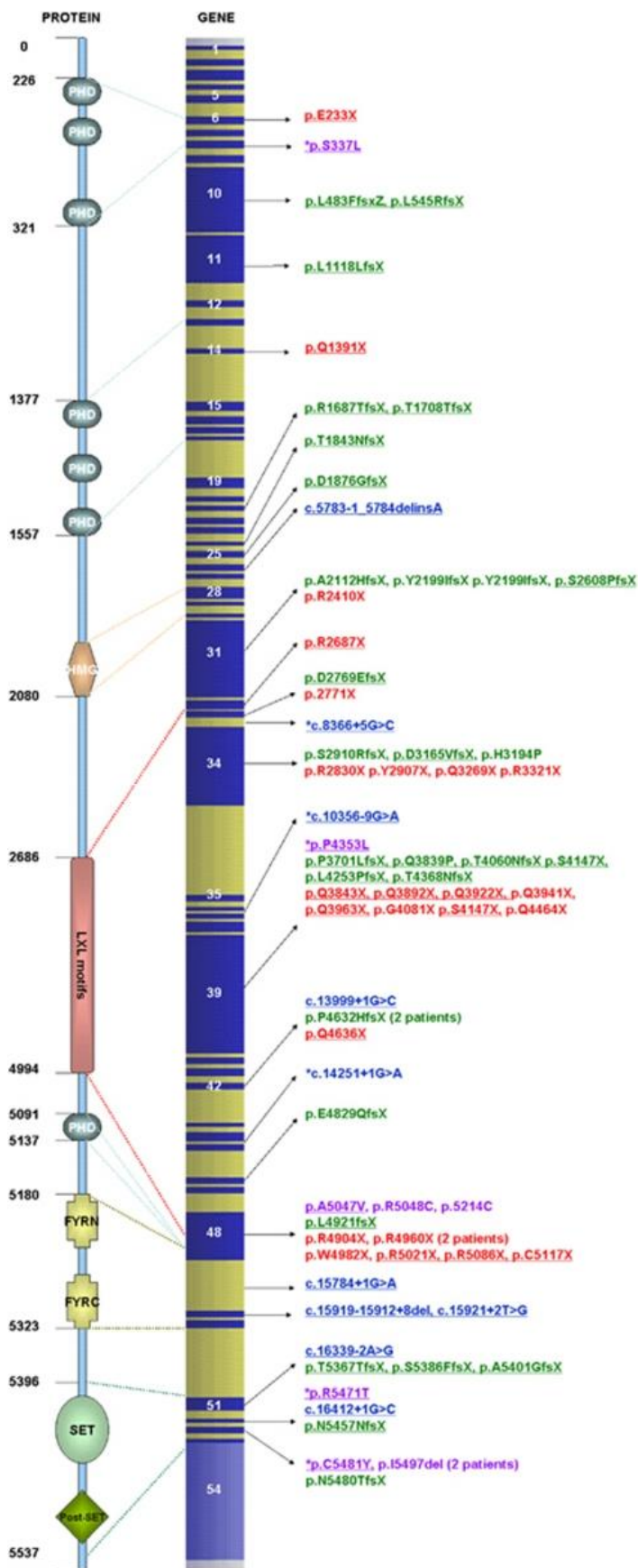


Fig. 25

Espectre de mutacions al gen *KMT2D*. Representació esquemàtica de les mutacions identificades². L'estructura gènica mostra tots els 54 exons de codificació del gen i l'estructura de la proteïna mostra els dominis de proteïnes i motius. Les fletxes indiquen la ubicació dels exons de les mutacions identificades en els pacients. Les mutacions sense sentit es mostren en color vermell; les mutacions amb desplaçament, en verd; les mutacions de lloc d'entroncament, en blau, i les mutacions amb error de sentit i de delecions i insercions, en lila. Les noves variants estan subratllades i les variants de patogenicitat incerta es destaquen marcades amb asterisc (*).

² Mutacions identificades en l'estudi publicat a l'article de Banka S, 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 20(4): 381–388, 2012.

3.4.3. EL GEN KDM6A

El gen KDM6A es troba al braç curt del cromosoma X en la posició Xp11.3 (Fig. 26). Comprèn 29 exons i codifica una proteïna amb 1.401 aminoàcids.

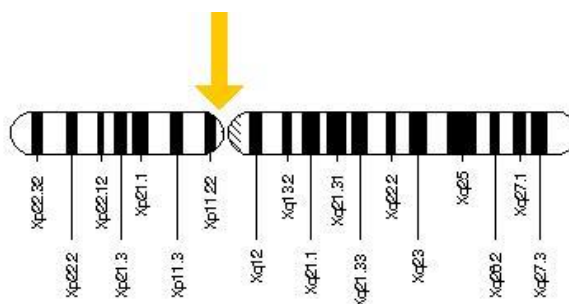


Fig. 26 Localització del gen KDM6A al braç del cromosoma X.

Pertany a la família de gens “*chromatin-modifying enzymes*” (v. 3.4.2.). També pertany a la família TTC (*tetratricopeptide (TTC) repeat domain containing*) ja que proporciona informació per a la síntesi de proteïnes que contenen dominis de seqüències repetides tetratricopeptides (dominis TPR). Dins d'una proteïna, un domini TPR pren la forma d'una gran espiral (súperhèlix) amb cada bri compost de bobines més petites. La gran superfície d'aquesta estructura permet que aquestes proteïnes serveixin de bastides per poder-hi construir els complexos de proteïnes i poder-hi tenir lloc altres interaccions bioquímiques.

Les proteïnes amb dominis TPR estan implicades en molts processos del cos, com ara la producció i el transport de proteïnes o el cicle de la divisió cel·lular. Com a resultat, les mutacions en gens que pertanyen a aquesta família poden causar molts tipus de trastorns, incloent-ne del desenvolupament, malalties relacionades amb el sistema immunològic i problemes neurològics.

El gen KDM6A proporciona informació per sintetitzar l'enzim lisina desmetilasa 6A específica que es troba en diferents òrgans i teixits del cos.

La lisina desmetilasa 6A específica funciona com una histona desmetilasa, és a dir modifica les histones mitjançant l'eliminació d'un grup metil d'aquestes (un procés de desmetilació); la histona desmetilasa regula l'activitat de certs gens que són importants per al desenvolupament. La seva funció és eliminar les marques epigenètiques repressives i proporcionar les marques d'activació de la metilació a la cromatina.

També sembla que actua com a supressor tumoral, cosa que significa que evita que les cèl·lules creixin i es divideixin de forma incontrolada.

Les mutacions somàtiques (que estan presents en determinades cèl·lules no reproductores) en el gen KDM6A també han estat identificades com a causa de determinats càncers. La majoria d'aquestes mutacions sintetitzen la lisina desmetilasa 6A específica no funcional, que no pot exercir de supressor tumoral, i, per tant, genera el desenvolupament de càncer.

3.4.3.1. EL GEN KDM6A EN LA SÍNDROME DE KABUKI

S'han identificat pocs casos de SK amb una mutació en el gen KDM6A. Els pocs casos que s'han diagnosticat han estat provocats per diversos tipus de mutacions: deleció intragèniques de múltiples exons, que dona lloc a la supressió de diversos exons d'un gen; deleció de seqüències relacionades amb una part o la totalitat del gen; mutació sense sentit (v. 3.4.2.1.); deleció de 3pb, que dona lloc a l'eliminació de tres parells de bases...

En general, les mutacions del gen KDM6A associades a la SK eliminen material genètic en la seqüència del gen o bé generen un senyal d'stop prematur en la traducció del material genètic que comporta una anormalitat en la llargada de l'enzim, ja que és més curt del que és habitual. Com a resultat d'aquestes mutacions, l'enzim no és funcional.

La manca de l'enzim funcional lisina desmetilasa 6A específica provoca la interrupció del seu paper en la desmetilació d'histones i impedeix una adequada regulació de certs gens en molts òrgans i teixits del cos; per tant, provoca anormalitats de desenvolupament i la simptomatologia característica de la SK.

Encara que es creu que la lisina desmetilasa 6A específica pot actuar com un supressor tumoral, la pèrdua de la funció d'aquest enzim sembla que no augmenta el risc de càncer en les persones amb aquestes mutacions (càncers associats amb el gen KDM6A).

3.5. CORRELACIONS GENOTIP – FENOTIP

Les característiques clíniques dels individus amb diagnòstic de SK amb mutació en el gen KMT2D han estat comparades amb aquells en els quals no ha estat identificada aquesta mutació i s'han trobat diverses diferències. Les deu característiques físiques següents es troben amb més freqüència en les persones amb mutació KMT2D:

- Celles arquejades.
- Escleròtica blava.
- Arrel nasal ampla.
- Punta del nas deprimida.
- Orelles grans amb displàsia.
- Estatura baixa.
- Laxitud articular.
- Discapacitat intel·lectual.
- Infeccions freqüents.
- Llavi superior prim i llavi inferior gruixut.

Aquells pacients amb mutació del gen KMT2D són més propensos a tenir els trets facials distintius de la síndrome; en canvi, els individus afectats amb mutacions en el gen KDM6A no manifesten aquests trets amb tanta freqüència ni gravetat.

En general, els individus que presenten la mutació en el gen KMT2D també són més propensos que els que no tenen aquesta mutació a tenir anomalies renals, problemes d'alimentació, telarquia prematura en les dones, luxacions articulars i anomalies palatines.

Aquells individus amb mutació en el gen KDM6A són més propensos a manifestar estatura baixa i retard en el creixement postnatal.

La penetrància és la proporció d'individus amb una mutació causant d'un trastorn particular que exhibeixen els símptomes clínics que es descriu en el trastorn. La penetrància de mutacions en el gen KMT2D sembla ser completa, però, en canvi, no hi ha prou informació disponible per treure conclusions respecte a les mutacions en KDM6A.

4. HISTÒRIA DE LA DETECCIÓ DE LA SÍNDROME DE KABUKI

L'any 1967 el metge genetista japonès Norio Niikawa³ tracta a Hokkaido⁴ una pacient que presenta característiques facials singulars, discapacitat intel·lectual i diversos problemes de salut. Mai abans no havia vist un cas amb aquest conjunt de símptomes; per això, tot i que creu que es tracta d'un trastorn amb una base genètica, es pregunta si s'enfronta a una condició encara no diagnosticada.

Per altra banda, el 1968 Yoshikazu Kuroki⁵, metge genetista japonès, examina un pacient a Fukuoka⁶ amb un seguit de malformacions que no encaixen amb cap síndrome coneguda.

En els anys següents, Niikawa i Kuroki tracten altres pacients amb els mateixos símptomes tant a Hokkaido com a Kanagawa⁷, cosa que corrobora el supòsit que s'havien fet anteriorment: es tracta d'un trastorn no diagnosticat.

El 1979 Niikawa presenta els seus resultats i hipòtesis en la primera Conferència de Dismorfologia al Japó. Kuroki, que també hi participa, reconeix els símptomes i s'adona que també havia vist diversos pacients pediàtrics que els manifestaven. L'any següent, Niikawa exposa dos dels seus casos en la segona conferència anual.

A l'octubre de 1981 els dos especialistes publiquen per separat articles amb aquest nou diagnòstic en el *The Journal of Pediatrics*.

³ Norio Niikawa: Metge genetista japonès nascut el 1942. Es va graduar en Medicina a la Universitat de Hokkaido el 1967. Del 1968 al 1971 va ser resident a Pediatria a l'Hospital de la Universitat de Hokkaido. De 1972 a 1975 va treballar al laboratori d'Embriologia i Citogenètica del Departament de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Cantonal de Ginebra, Suïssa. Posteriorment, des de 1976 fins al 1984, va exercir d'instructor de Pediatria a la Facultat de Medicina de la Universitat de Hokkaido, i es va doctorar l'any 1979. Ha estat professor i president de Genètica Humana de la Facultat de Medicina de la Universitat de Nagasaki des del 1984.

⁴ Hokkaido: Illa del Japó.

⁵ Yoshikazu Kuroki: Metge pediatra genetista japonès nascut el 1937 a Kagoshima. Es va graduar en Medicina a la Facultat de Medicina de la Universitat de Kyushu el 1963. Es va formar en Pediatria a la Universitat de Kyushu i en Citogenètica a la Universitat de Hokkaido. Des del 1974 ha estat afiliat al Centre Mèdic Infantil de Kanagawa, Yokohama, i va exercir de professor de Genètica Mèdica. Des de 1982 ha estat director de la Divisió de Genètica Mèdica, del Centre Mèdic Pediàtric de Kanagawa, i, des de 1987, professor de Pediatria a l'Escola de Medicina de la Universitat de Santa Marianna.

⁶ Fukuoka: Capital de la prefectura de Fukuoka, a l'extrem nord de l'illa Kyushu del Japó.

⁷ Kanagawa: Divisió administrativa al Japó, amb Yokohama de capital.

Niikawa va encunyar el terme "síndrome de la màscara de Kabuki" fent referència al tradicional teatre japonès anomenat Kabuki en què els actors es maquillen o bé porten màscares amb unes característiques facials semblants als pacients afectats. Molts dels nens als quals es va atribuir



Fig. 27: Actriu amb el maquillatge típic del teatre de Kabuki.

aquest diagnòstic presentaven eversió inferior de les parpelles i fissura palpebral llarga, tret que sembla una reminiscència del maquillatge teatral usat pels actors de Kabuki. Actualment el nom de màscara ja no s'usa perquè es considera que és un terme despectiu.

Amb el descobriment del diagnòstic de la SK, es va creure que es tractava d'un trastorn específic dels individus japonesos ja que només es coneixien casos en aquest país. Va ser identificada en 1 de cada 32.000 naixements; per tant, es considera una afecció genètica relativament rara. Des de la dècada de 1980, però, s'han diagnosticat casos arreu del món.

El 1988 Niikawa et al. publiquen un estudi⁸ en el qual es presenten seixanta-dos pacients amb SK, cinquanta-vuit dels quals són japonesos, fet que confirma la major incidència de la síndrome al Japó (aproximadament 1 afectat per cada 32.000). La resta eren procedents de diferents països: un cas d'Amèrica del Sud, un d'Itàlia, un de Líbia i un del Regne Unit. La mitjana d'edat dels pacients era de sis anys i tres mesos, i la proporció de sexes era exacta (31 casos de sexe femení i 31 de masculí).

De les diverses característiques observades en aquest estudi, la majoria dels pacients presenten els cinc trets següents, que han estat considerats cardinals en la diagnosi de la SK:

⁸ Niikawa, N. et al.: "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients", Am. J. Med. Genet. 31: 565-589, 1988.

- 1) Característiques facials (100 % d'incidència), entre les quals predominen eversió de la parpella inferior lateral (98 %), celles arquejades (88 %), punta nasal deprimida (93 %) i orelles prominents (85 %) (Fig. 28).
- 2) Anomalies esquelètiques (92 % d'incidència), com ara braquidactília V (89 %), braquimesofalàngia V (80 %) o columna vertebral deformada (71 %), amb o sense esquerda sagital de les vèrtebres (Fig. 29).
- 3) Anormalitats dermatològiques (93 % d'incidència), entre les quals destaquen les anomalies del dermatoglif i *fetal pads*.
- 4) Discapacitat intel·lectual de lleu a moderada, considerant un IQ < 80 (92 % d'incidència).
- 5) Deficiència en el creixement postnatal (83 % d'incidència).

Abnormalities	No. of cases	Percent
Characteristic face	62/62	100
Lower palpebral eversion	61/62	98
Short nasal septum	50/54	93
Arched eyebrows	51/58	88
Prominent ear	51/60	85
Depressed nasal tip	45/57	79
Malformed ear	37/47	79
Abnormal dentition	35/45	78
Spaced teeth	26/39	67
High-arched palate	24/38	63
Epicanthus	35/57	61
Low posterior hair line	27/51	53
Strabismus	21/43	49
Cleft palate/ lip and palate/lip	23/56	41
Preauricular dimple	20/52	39
Micrognathia	20/55	36

Fig. 28: Quadre de les anomalies craniofacials dels 62 pacients estudiats (Niikawa et al., 1988).

TABLE II. Skeletal Abnormalities

Abnormality	No. of cases	Percent
Short finger (V)	47/53	89
Short middle phalanx (V)	35/44	80
Deformed vertebra/rib	29/41	71
Scoliosis	26/53	49
Sagittal cleft of vertebral body	12/37	32
Rib anomaly	8/37	22
Spina bifida occulta	6/37	16
Hip dislocation	18/55	33
Short metacarpal	10/39	26
Foot deformity	7/34	21
Cone-shaped epiphysis	6/37	16
Coarse carpal bone	5/37	14
Overall abnormality	56/61	92

Fig. 29: Quadre de les anomalies esquelètiques dels 62 pacients estudiats (Niikawa et al., 1988).

Tot i que no es va considerar determinant per a la diagnosi, també es va confirmar una incidència elevada d'infeccions (60 %), sobretot d'otitis (55 %), anomalies cardiovasculars congènites (31 %) i pubertat precoç en nenes (23 %).

En aquest estudi, ja es va considerar que la SK era una malaltia genètica, ja que en tres dels pacients es va detectar una anomalia cromosòmica que consistia en un possible punt d'interrupció comú en el cromosoma Y (Yp11.2), cosa que podria indicar la possibilitat que el gen causant de la síndrome es troba en el locus Yp11.2 i que es tracta d'una regió pseudoautosòmica dominant, és a dir, que només cal rebre el gen anormal d'un dels progenitors per a heretar la malaltia. No queda influït per l'inactivació del cromosoma X perquè correspon a una regió

pseudoautosòmica, per tant, tot i pertànyer a un cromosoma sexual, Y, s'hereta com qualsevol gen autosòmic.

L'any 1989 Halal et al.⁹ publiquen el primer estudi en el qual demostren la relació de la SK amb el patró d'herència autosòmic dominant a partir de la diagnosi d'un pare, amb símptomes més lleus de la síndrome, i els seus dos fills. Aquests últims presenten luxació congènita dels malucs; l'estatura baixa i els trets facials característics són comuns a tots tres pacients, pare i fills.

Durant la dècada del 1990 es fan diversos estudis amb pacients amb SK de diferents regions i grups ètnics d'arreu del món. A més, es detecten diferents casos que confirmen el patró d'herència autosòmic dominant de la síndrome de Kabuki, ja que demostren recurrència de la síndrome en la descendència.

Clarke i Hall¹⁰, Gillis et al.¹¹ i Philip et al.¹² publiquen diversos estudis en els quals s'arriba a la conclusió que el fenotip facial és específic i fàcil de reconèixer, independentment del seu origen ètnic. El retard en el creixement postnatal i la discapacitat intel·lectual lleu es confirmen com a manifestacions cardinals. La disfunció neurològica significativa, diferent a la discapacitat intel·lectual, i la hiperlaxitud articular semblen trets més comuns en els pacients que no són japonesos.

Ikegawa et al.¹³ destaquen la dislocació de la ròtula desenvolupada en l'adolescència com una altra característica de la SK.

Hughes i Davies publiquen un estudi¹⁴ en què afirmen que la incidència de les alteracions cardiològiques és gairebé el doble del que s'havia informat anteriorment

⁹ Halal, F. et al.: "Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 33: 376-381, 1989.

¹⁰ Clarke, L. A., Hall, J. G.: "Kabuki make-up syndrome in three Caucasian children. (Abstract)", *Am. J. Hum. Genet.* 47 (suppl.): A52, 1990.

¹¹ Gillis, R., Klar, A., Gross-Kieselstein, E.: "The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in a Moslem Arab child", *Clin. Genet.* 38: 378-381, 1990.

¹² Philip, N. et al.: "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases.", *Clin. Dysmorph.* 1: 63-77, 1992.

¹³ Ikegawa, S. et al.: "Recurrent dislocation of the patella in Kabuki make-up syndrome.", *J Pediatr Orthop.* 13(2):265-7, 1993.

¹⁴ Hughes, H. E., Davies, S. J.: "Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome.", *Arch. Dis. Child.* 70: 512-514, 1994.

(31 %), ja que en aquest cas s'arriba a un 55 % d'incidència. També van mostrar que era freqüent la depressió accentuada per sota del punt mitjà del llavi inferior.

El 1995 Ilyina et al.¹⁵ detecten un filtre (solc vertical situat a la línia mediana del llavi superior) prominent i ample en els deu pacients estudiats i s'observa discapacitat intel·lectual entre lleu i normal en dos pacients. També van fer un avenç genètic ja que van trobar manifestacions de la síndrome en pares i altres familiars fins a tres generacions enrere en tres casos determinats, cosa que suggereix un patró d'herència autosòmica dominant amb diferent expressivitat de la SK.

Burke i Jones¹⁶ comenten que el fenotip sembla evolucionar amb el temps, per això és difícil el diagnòstic en la infància. Confirmen, a més, que el paladar fes es presenta aproximadament en un 40 % dels pacients.

Galán-Gómez et al.¹⁷, a l'Estat espanyol, descriuen la SK en cinc nens. Destaquen les esquerdes vertebrals sagitals i les anormalitats de dermatoglif (figura que formen les crestes dermatoepidèrmiques de la cara palmar de les mans i dels peus), que són presents en tots cinc pacients (100 %), a més dels defectes cardíacs generals, constatats en quatre dels nens (80 %).

Kobayashi i Sakuragawa¹⁸ descriuen una família en la qual un home de 45 anys d'edat i la seva filla de 17 se'n veuen afectats. El pare tenia anomalies facials característiques de la SK, incloses les llargues fissures palpebrals, les pestanyes llargues i un nas prominent; era d'estatura baixa i no presentava deformitats en els dits de les mans ni dels peus, i tampoc en les costelles, però sí que tenia certes anormalitats dermatològiques. En canvi, no presentava discapacitat intel·lectual.

La seva filla, intervinguda quirúrgicament a causa d'un defecte septal ventricular (VSD), era d'estatura baixa, amb deformitats a les mans i els peus, i trets facials

¹⁵ Ilyina, H. Et al.: "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register of congenital malformations: ten new observations.", *Am. J. Med. Genet.* 56: 127-131, 1995.

¹⁶ Burke, L. W., Jones, M. C.: "Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients.", *Cleft Palate Craniofac. J.* 32: 77-84, 1995.

¹⁷ Galan-Gomez, E. et al.: "Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children.", *Am. J. Med. Genet.* 59: 276-282, 1995.

¹⁸ Kobayashi, O., Sakuragawa, N.: "Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. (Letter)", *Am. J. Med. Genet.* 61: 92-93, 1996.

característics, entre els quals destacaven les esquerdes palpebrals llargues, les celles molt arquejades i disperses al lateral, la punta nasal ampla i deprimida, un envà nasal curt, i orelles grans i displàsiques. El retard en el desenvolupament psicomotor va provocar un rendiment escolar pobre. Es va estimar un coeficient intel·lectual (IQ) de 60.

Així, Kobayashi i Sakuragawa suggereixen que només els individus amb símptomes més lleus són propensos a reproduir-se, de manera que la malaltia pot ser transmesa a una segona generació, en la qual es produeixen les manifestacions més greus.

Silengo et al.¹⁹ confirmen el patró d'herència autosòmic dominant i l'expressivitat clínica variable de la SK amb la descripció del cas d'una nena italiana i la seva mare, lleument afectada per la malaltia. A més, afirmen que la SK té una incidència semblant en homes i dones i que els casos esporàdics, sense antecedents familiars afectats, es deuen a noves mutacions (mutacions *de novo*). Pel que fa als avenços clínics, destaquen les anomalies en la dentadura i els defectes diafragmàtics com a característiques de la síndrome.

Lo et al.²⁰ van trobar una duplicació intersticial del braç curt del cromosoma 1 amb punts d'interrupció en els locus 1p13.1 i 1p22.1 en un pacient amb algunes de les característiques que suggereixen la SK, és a dir, una duplicació en el cromosoma que produeix una còpia extra de la regió entre els locus esmentats. Lo et al. no consideren aquesta troballa com a gen determinant de la SK.

Lerone et al.²¹ descriuen en una pacient amb SK incisius cònics, hipodòncia, ungles hipoplàsiques i cabell trencadís. Tot i que les anomalies en la dentadura ja s'havien descrit en altres estudis d'aquest trastorn, les anormalitats del cabell no havien estat investigades.

¹⁹ Silengo, M., Lerone, M., Seri, M., Romeo, G.: "Inheritance of Niikawa-Kuroki (Kabuki makeup) syndrome. (Letter)", *Am. J. Med. Genet.* 66: 368 only, 1996.

²⁰ Lo, I. F. M., et al.: "Interstitial dup(1p) with findings of Kabuki make-up syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 78: 55-57, 1998.

²¹ Lerone, M. et al.: "Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 73: 263-266, 1997.

Courtens et al.²² descriuen un cas de tres generacions. La filla de 18 mesos presentava trets facials característics de la SK, dits prominents, una esquerda sagital del cos vertebral, hipotonia i retard psicomotor. La mare, d'una aparença facial similar, destacava per orelles prominents en forma de copa, dentadura anormal i desenvolupament mamari precoç. L'àvia materna i tres tietes també de part de mare tenien la mateixa aparença facial.

Wilson²³ descriu que les complicacions que afecten les funcions cognitives, visuals, auditives, cardíaques, renals, esquelètiques, immunitàries i endocrines es tradueixen en un programa per a la gestió preventiva. Les anomalies en el cromosoma X són les més convincents de diversos canvis genètics observats en la SK. Els 108 pacients no asiàtics ara reportats emfatitzen la importància mundial de reconeixement de la SK.

Ewart-Toland et al.²⁴ descriuen els primers casos amb insuficiència renal i anomalies hepàtiques que requereixen transplantament. Es tracta de dos pacients amb l'aparença facial característica dels nens amb SK, deficiència en el creixement postnatal i retard en el desenvolupament; un dels dos tenia, a més, immunodeficiència i sinostosi coronària, que és la fusió prematura d'una sutura coronal (una de les estructures que s'estenen des de cada orella fins a la sutura sagital de la part superior del cap).

Kawame et al.²⁵ analitzen la història clínica de divuit nens de l'Amèrica del Nord amb SK. El retard del creixement postnatal era majoritari, però tots presentaven retard del desenvolupament i hipotonia. Les dificultats en l'alimentació, tant amb paladar fes com sense, van ser comunes; cinc pacients van requerir tub de gastrostomia. Les convulsions es van observar en menys de la meitat dels pacients, però els problemes oftalmològics i otològics eren comuns, particularment l'otitis

²² Courtens, W. et al.: "Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 93: 244-249, 2000.

²³ Wilson, G. N.: "Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management.", *Am. J. Med. Genet.* 79: 112-120, 1998.

²⁴ Ewart-Toland, A.: "Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 80: 362-367, 1998.

²⁵ Kawame, H. et al.: "Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome.", *J. Pediat.* 134: 480-485, 1999

mitjana comuna. Les cardiopaties congènites eren presents en set dels pacients (39 %). Altres característiques incloïen anomalies del tracte urinari, problemes d'absorció, hiperlaxitud, hipotiroïdisme congènit, trombocitopènia idiopàtica porpra i, en un pacient, anèmia hemolítica autoimmunitària i hipogammaglobulinèmia. Cap dels pacients tenia antecedents familiars positius de la SK.

Dos casos amb SK descrits per McGaughran et al.²⁶ van presentar atrèsia biliar extrahepàtica en el primer any de vida, una complicació de la síndrome no descrita prèviament. Selicorni et al.²⁷ tracten un cas similar d'atrèsia de les vies bilials extrahepàtiques i del conducte biliar comú (conducte format per la unió del conducte biliar esquerre i dret que solca la cara inferior del fetge i es divideix en dues branques: el conducte cístic i el colèdoc).

Donadio et al.²⁸ van descriure quatre casos de pacients amb SK que també patien defectes diafragmàtics, entre els quals predominava l'hèrnia diafragmàtica.

Van Haelst et al.²⁹ van informar per primera vegada de dos pacients amb SK i estenosi de la via aèria central. Un dels pacients també tenia atrèsia biliar extrahepàtica i l'altre, hèrnia diafragmàtica congènita.

Kokitsu-Nakata et al.³⁰ van descriure el cas d'una nena del Brasil amb SK que presentava fossetes al llavi inferior i anomalies anorectals, trets que també van passar a ser considerats característics de la síndrome. Per una banda, van trobar informes anteriors de Matsumura et al.³¹ d'almenys quatre pacients amb SK i

²⁶ McGaughran, J. M. et al.: "Biliary atresia in Kabuki syndrome. (Letter)", Am. J. Med. Genet. 91: 157-158, 2000.

²⁷ Selicorni, A. et al.: "Biliary atresia and Kabuki syndrome: another case with long-term follow-up. (Letter)", Am. J. Med. Genet. 100: 251 only, 2001.

²⁸ Donadio, A. et al.: "Kabuki syndrome and diaphragmatic defects: a frequent association in non-Asian patients? (Letter)", Am. J. Med. Genet. 91: 164-165, 2000.

²⁹ van Haelst, M. M.: "Unexpected life-threatening complications in Kabuki syndrome.", Am. J. Med. Genet. 94: 170-173, 2000.

³⁰ Kokitsu-Nakata, N. M. et al.: "Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome.", Am. J. Med. Genet. 86: 282-284, 1999.

³¹ Matsumura M, et al.: "Anorectal anomalies associated with Kabuki make-up syndrome. Anorectal anomalies associated with Kabuki make-up syndrome.", J Pediatr Surg. 27(12):1600-2, 1992.

anomalies anorectals. Per altra banda, van trobar només un cas descrit d'un pacient amb SK i fossetes al llavi inferior, publicat per Franceschini et al.³².

No obstant això, Makita et al.³³ fan referència a una nena japonesa de cinc anys d'edat amb manifestacions clíniques de dues síndromes diferents: síndrome de Kabuki i síndrome de Van der Woude (desordre craniofacial d'origen genètic caracteritzat per l'associació d'una fosseta en el llavi inferior i un llavi leporí i/o paladar fes). Suposant que l'associació de les dues síndromes va ser causada per una microdeleció implicada en el mateix gen per als dos trastorns, es va dur a terme una anàlisi del locus 1q32-q41 (cromosoma 1), afectat en la síndrome de Van der Woude. Malauradament, no es va detectar l'eliminació d'aquest gen per a la SK.

Igawa et al.³⁴ van estudiar tres pacients amb SK i anomalies de l'oïda mitjana i interna. L'audiometria en dos dels pacients va mostrar una forta disminució en l'audició de la gamma de tons.

Malformacions orals en sis pacients amb SK van ser descrites per Matsune et al.³⁵: presentaven paladar ogival, maloclusió, microdòncia, hipodòncia, un petit arc dental, recessió maxil·lar severa i hipoplàsia del terç mitjà facial.

Quant a les avaluacions cardíaques, trenta-cinc pacients (58 %) d'un total de seixanta, descrits per DiGilio et al.³⁶, presentaven defectes congènits del cor. Els defectes més comunament observats van ser la coartació de l'aorta (23 %), el defecte septal auricular (20 %) i el defecte septal ventricular (17 %).

³² Franceschini P, et al.: "Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome.", *Am J Med Genet.* 1993;47:423-425.

³³ Makita, Y., et al.: "Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41.", *Am. J. Med. Genet.* 86: 285-288, 1999.

³⁴ Igawa, H. H. et al.: "Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases.", *Am. J. Med. Genet.* 92: 87-89, 2000.

³⁵ Matsune, K. et al.: "Craniofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome." *Am. J. Med. Genet.* 98: 185-190, 2001.

³⁶ Digilio, M. C. et al.: "Congenital heart defects in Kabuki syndrome." *Am. J. Med. Genet.* 100: 269-274, 2001.

Sobre la base de les característiques cardinals prescrites per Niikawa et al.³⁷, Matsutmoto et al.³⁸ van categoritzar aquests trets com a majors i menors per facilitar-ne la identificació. Es troben repartits de la manera següent:

³⁷ Vegeu n. 8, p. 41

³⁸ N. Matsumoto, N. Niikawa: "Kabuki make-up syndrome: a review.", *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 117C (2003), pp. 57-65

TRETS MAJORS:

- Fissures palpebrals llargues amb eversió de la parpella inferior.
- Pont nasal deprimat.
- Celles arquejades.
- Coixinets al tou dels dits.
- Pavellons auriculars prominents o displàsics.
- Braquimesofalàngia.
- Paladar alt o fes.
- Dentadura anormal.
- Hipotonia.
- Discapacitat intel·lectual.
- Estatura baixa.
- Blefaroptosi.
- Pèrdua auditiva conductiva.

TRETS MENORS:

- Escleròtica blava.
- Escoliosi.
- Anomalies cardiovasculars.
- Malformacions renals.
- Vèrtebres deformades.
- Criptorquídia.
- Deficiència de l'hormona del creixement.

Ming et al.³⁹ van informar sobre tres nens amb SK i coloboma de retina, és a dir, deficiència de la soldadura de les vores de la fenedura òptica que afecta a la retina. Es va suggerir inicialment en dos dels pacients abans que sorgissin els trets facials típics de la SK, però una revisió dels casos notificats va mostrar que la incidència de coloboma és elevada en la SK.

White et al.⁴⁰ documenten el fenotip de vint-i-set nens i adults amb SK d'Austràlia i Nova Zelanda. L'evitació del contacte visual, l'amor per la música i una excel·lent memòria a llarg termini són trets característics propis dels seus pares. No es va trobar cap tipus de correlació entre la circumferència del cap i la severitat de la discapacitat intel·lectual. Sis dels seus pacients van mostrar un perfil de creixement característic,

³⁹ Ming, J. E. et al.: "Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from CHARGE association.", *Am. J. Med. Genet.* 123A: 249-252, 2003.

⁴⁰ White, S. M. et al.: "Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 127A: 118-127, 2004.

amb retard del desenvolupament en la infància i altes probabilitats de progressar a l'obesitat o al sobrepès en la mitjana infància o l'adolescència.

Hoffman et al.⁴¹ van dur a terme l'avaluació immunològica de dinou individus amb SK i van trobar que els trastorns del sistema immunològic apareixien en un percentatge elevat dels pacients. Van suggerir que la hipogammaglobulinèmia és una troballa freqüent en la síndrome.

Li et al.⁴² van excloure la microdeleció en el gen 22q11.2 (cromosoma 22) com a factor causant de la síndrome en cinc pacients (tres nens japonesos, una noia alemanya i un nen colombià). La regió va ser triada per a l'estudi a causa de la presència de defectes congènits del cor en pacients amb SK i l'especulació que la condició podria tenir una causa molecular comuna amb les diferents síndromes que presenten trastorns cardiovasculars congènits: la síndrome de deleció 22q11.2, la de Di George i la velocardiofacial.

Mitjançant l'ús de la hibridació de la gamma genòmica (CGH), Milunsky i Huang⁴³ van trobar una duplicació del 8p23.1-p22 (cromosoma 8) en sis pacients amb SK genèticament no relacionats entre si (Fig. 30). A causa dels sis pacients amb SK descrits en l'estudi, els autors van suggerir que la duplicació en el cromosoma 8 pot representar una regió etiològica comuna per al trastorn.



Fig.30: Cromosoma 8 del pacient 6 de l'estudi. Es mostra la duplicació en la doble senyalització (verd i vermell). Prova feta mitjançant la hibridació in situ per fluorescència (RP11-252K12).

Però estudiant vint-i-sis casos japonesos i dos de tailandesos amb SK, Miyake et al.⁴⁴ no detecten cap duplicació en 8p23.1-p22 (cromosoma 8). Basant-se en fotografies dels afectats, Miyake et al. suggereixen que els pacients estudiats per Milunsky i Huang presenten diferències de trets facials i, per tant, poden ser considerats casos de síndrome de Kabuki atípica.

⁴¹ Hoffman, J. D. et al.: "Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome." Am. J. Med. Genet. 135A: 278-281, 2005.

⁴² Li M., et al.: "Kabuki syndrome is not caused by a microdeletion in the DiGeorge/velocardiofacial chromosomal region within 22q 11.2.", Am J Med Genet. 16; 65(2):101-3, 1996.

⁴³ Milunsky, J. M., Huang, X. L.: "Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH.", Clin. Genet. 64: 509-516, 2003.

⁴⁴ Miyake, N., et al.: "On the reported 8p22-p23.1 duplication in Kabuki make-up syndrome (KMS) and its absence in patients with typical KMS.", Am. J. Med. Genet. 128A: 170-172, 2004.

Els set pacients amb SK descrits per Turner et al.⁴⁵ presentaven anomalies oculars. No hi va haver evidència d'una duplicació 8p en cap dels pacients.

Hoffman et al.⁴⁶ tampoc no van detectar una duplicació en 8p23.1-p22 (cromosoma 8) en quinze pacients amb SK i van suggerir que aquesta duplicació no pot ser un mecanisme comú causant de la síndrome.

L'any 2010 Ng et al.⁴⁷ dugueren a terme la seqüenciació de l'exoma (part del genoma formada pels exons) de deu pacients amb SK sense cap vincle genètic entre ells: set d'ascendència europea, dos d'ascendència hispana i un d'ascendència mixta europea i haitiana. En set dels pacients s'identifiquen mutacions sense sentit o mutacions de desplaçament en el gen KMT2D, corresponent al locus 12q12-q14 (cromosoma 12). En dos dels tres casos restants també es detecten diferents mutacions en el gen KMT2D, de la mateixa manera que en vint-i-sis de quaranta-tres casos addicionals.

En total, es van identificar trenta-tres tipus de mutacions diferents en el gen KMT2D en trenta-cinc de cinquanta-tres casos (66 %) amb SK. En cada un dels dotze casos en què l'ADN dels dos progenitors estava disponible, es va trobar que la variant s'ha produït *de novo*. També es van identificar mutacions en el KMT2D en les dues famílies en què la SK es transmet de pares a fills. Ng et al. van suggerir que les mutacions en el gen KMT2D són la causa principal de la SK.

Hannibal et al.⁴⁸ van identificar setanta mutacions al gen KMT2D a vuitanta-un dels cent deu llinatges amb SK (74 %). En els casos en què es disposava d'ADN dels dos progenitors, es van confirmar vint-i-cinc mutacions *de novo*; mentre que es va trobar una mutació transmesa en dos casos familiars. La majoria de les variants eren mutacions sense sentit o de desplaçament del marc per donar lloc a una haploinsuficiència, és a dir, com que aquest gen necessita l'activació de les dues dotacions cromosòmiques per a la totalitat de la seva funció, es troba una manca de

⁴⁵ Turner, C. et al.: "Kabuki syndrome: new ocular findings but no evidence of 8p22-p23.1 duplications in a clinically defined cohort.", *Europ. J. Hum. Genet.* 13: 716-720, 2005.

⁴⁶ Hoffman, J. D., et al.: "Array based CGH and FISH fail to confirm duplication of 8p22-p23.1 in association with Kabuki syndrome.", *J. Med. Genet.* 42: 49-53, 2005.

⁴⁷ Ng, S. B., et al.: "Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome.", *Nature Genet.* 42: 790-793, 2010.

⁴⁸ Hannibal, M. C., et al.: "Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 155A: 1511-1516, 2011.

funció. Les mutacions es produeixen en tot el gen, però eren particularment comunes en els exons trenta-nou i quaranta-vuit. Les característiques clíniques de les persones amb o sense mutacions van ser similars, amb excepció de les anomalies renals, que es van produir en el 47 % dels portadors de mutacions en comparació amb el 14 % d'aquells que no presentaven mutació.

Li et al.⁴⁹ van fer la seqüència de tots els cinquanta-quatre exons codificants del gen KMT2D en trenta-quatre pacients amb SK i van identificar divuit mutacions diferents en dinou pacients; onze dels dotze casos investigats eren produïdes *de novo*. Les mutacions es troben al llarg de tot el gen i s'inclouen tres mutacions sense sentit, dos del lloc d'entroncament, sis petites delecions o insercions i set mutacions sense sentit.

Li et al. van comparar les freqüències dels símptomes clínics en els portadors de mutacions en el gen KMT2D enfront dels no-portadors. Els portadors de la mutació presenten més sovint estatura baixa i anomalies renals i, a més, mostren unes característiques facials més típiques (17 de 19 casos) en comparació amb els no-portadors (9 de 15 casos). Tot i així, aquest resultat no va ser estadísticament significatiu.

Miyake et al.⁵⁰ van identificar mutacions KMT2D en cinquanta (61,7 %) de vuitanta-un pacients amb SK. La majoria de les mutacions en el KMT2D (70 %) es preveuen que van ser per truncament de la proteïna, és a dir, una proteïna escurçada per una mutació que indueix específicament la terminació prematura de la traducció de l'ARN missatger. Les mutacions que trunquen van ser distribuïdes en tota la regió de codificació, mentre que les mutacions que no trunquen la proteïna eren més sovint dins o adjacents als dominis funcionals.

Banka et al.⁵¹ van analitzar el gen KMT2D en cent setze pacients amb SK, incloent-hi divuit pacients prèviament reportats per Hannibal et al.⁵², i es van identificar variants en el gen KMT2D en setanta-quatre casos (63,8 %). L'estudi de la morfologia facial de

⁴⁹ Li, Y., et al.: "A mutation screen in patients with Kabuki syndrome.", *Hum. Genet.* 130: 715-724, 2011.

⁵⁰ Miyake, N., et al.: "MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.", *Am. J. Med. Genet.* 161A: 2234-2243, 2013.

⁵¹ Banka, S., et al.: "How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum.", *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 381-388, 2012.

⁵² Vegeu n. 48, p. 51.

la SK suggereix que gairebé tots els pacients amb trets facials típics de la síndrome tenen mutacions patògenes en el KMT2D, encara que el trastorn pot ser fenotípicament variable. A més, Banka et al. van demostrar que els pacients amb SK amb mutació al gen KMT2D eren més propensos a tenir problemes d'alimentació, anomalies renals, desenvolupament de mama precoç, luxacions articulars i malformacions del paladar, en comparació amb els pacients sense mutació en el KMT2D.

Banka et al. van concloure que l'heterogeneïtat genètica de la SK no és tan extensa com es va suggerir anteriorment; no obstant això, donada la variabilitat fenotípica de la malaltia, les proves del gen KMT2D s'han de considerar fins i tot en pacients atípics.

L'any 2013 Lederer et al.⁵³ van identificar mutacions en el gen KDM6A (cromosoma X) en tres pacients amb SK que havien donat negatiu en l'anàlisi del gen KMT2D. En la recerca d'un altre gen causant de la SK, es van investigar deu gens diferents que interactuen amb el gen causant trobat anteriorment (KMT2D) en quinze pacients amb SK sense mutació trobada en el KMT2D. Mitjançant l'anàlisi d'array CGH s'identifiquen microdelecions en el locus Xp11.3 en el cromosoma X (Fig. 31).

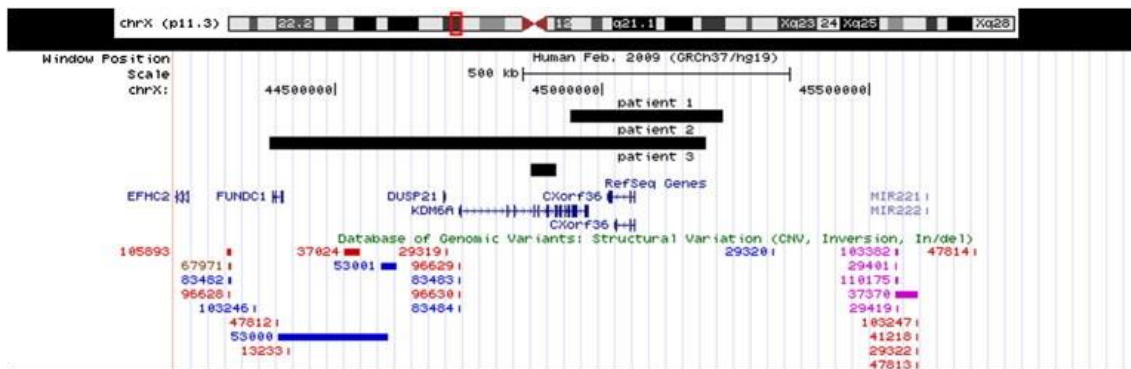


Fig. 31: La regió Xp11.3 mostra les supressions extreïtes de la UCSC Genome Browser (GRCh37 / hg19) per als pacients 1, 2 i 3. Les pistes plenes negres representen l'eliminació de cada pacient, i el nombre de cada pacient està indicat per sobre de la seva respectiva banda. La supressió en el pacient 1 s'estén per 283,5 kb de la base de 44.941.324-45.224.829 basar, eliminació pacient de 2 abasta 815,7 kb de la base de 44.377.858 basar 45.193.629, i la supressió del pacient 3 s'estén per 45,4 kb de la base de 44.866.302 basar 44.912.718. (Lederer et al., 2013: "Deletion of KDM6A, a Histone Demethylase Interacting with MLL2, in Three Patients with Kabuki Syndrome").

⁵³ Lederer, D., et al.: "Deletion of KDM6A, a Histone Demethylase Interacting with MLL2, in Three Patients with Kabuki Syndrome", Am J Hum Genet., 2012; 90(1): 119-124, 2013.

Dels vuitanta-un pacients descrits per Miyake et al.⁵⁴, es van identificar cinquanta casos amb mutació en el gen KMT2D (61'7 %) i cinc amb mutació en el KDM6A (6'2 %). Les celles molt arquejades, el cinquè dit curt i hipotonia infantil s'observen amb més freqüència en pacients amb mutacions en el KMT2D que en aquells amb mutacions al KDM6A. Només la meitat dels pacients amb mutacions KMT2D presentava baixa estatura i retard del creixement postnatal; en canvi, aquests trets eren propis de tots els pacients amb mutacions al KDM6A.

⁵⁴ Miyake, N., et al.: "MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome.", Am. J. Med. Genet. 161A: 2234-2243, 2013.

5. DIAGNÒSTIC DE LA SK

La sospita d'un possible cas de SK implica diferents passos. La confirmació de la sospita inicial es basa en l'observació clínica, ja que es deriva al pacient a diferents especialistes per fer una exploració total. Amb el diagnòstic inicial, en què a partir d'un sistema de puntuació fenotípica, s'intenta diferenciar els casos amb mutació al gen KMT2D dels que no la presenten. Tot i així, el diagnòstic final es confirmarà mitjançant l'anàlisi genètica molecular que primer de tot es farà pel gen KMT2D, encarregat de la majoria de casos diagnosticats, i si no es troba mutació en aquest gen es farà pel segon gen causant, el KDM6A. S'han de tenir en compte les necessitats de l'individu basant-se en els diferents trets que presenten els diversos casos de SK; per això es recomana fer un seguiment en tots els aspectes que puguin presentar anomalies.

Els passos a seguir en la diagnosi, són, doncs, els següents.

5.1. DIAGNÒSTIC INICIAL

A partir d'un sistema de puntuació fenotípica⁵⁵ basat en les característiques clíniques es poden distingir els casos amb una mutació en el gen KMT2D (causa més freqüent de la SK) dels que no la presenten.

RESULTATS CLÍNICS	CARACTERÍSTIQUES FENOTÍPIQUES	PUNTUACIÓ
Característiques facials	<ul style="list-style-type: none"> - Celles arquejades amb el terç exterior dispers - Escleròtica blava - Eversió palpebral inferior - Fissura palpebral llarga - Blefaroptosi - Estrabisme - Orelles grans i displàsiques - Arrel nasal ampla - Dentadura anormal - Oligodòncia - Paladar ogival o fes - Micrognàtia - Llavi superior prim - Nòduls al llavi 	1-5 punts
Característiques de les extremitats	<ul style="list-style-type: none"> - Braquidactília o clinodactília - Dislocació del maluc - Hiperlaxitud de les articulacions - Persistència de coixinets fetals 	0-1 punts
Microcefàlia		1 punt
Estatura baixa		1 punt
Problemes cardiovasculars		1 punt
Anomalies renals		1 punt

⁵⁵ Quadre de puntuació fenotípica adaptat per Makrythanasis et al. 2013. Extret de GeneReviews, NCBI Bookshelf: Kabuki Syndrome.

En les característiques facials, la puntuació pot anar de zero a cinc i, per tant, s'aplica el criteri següent:

- De 0 a 3 característiques: 1 punt.
- De 4 a 6 característiques: 2 punts.
- De 7 a 9 característiques: 3 punts.
- De 10 a 12 característiques: 4 punts.
- De 13 a 15 característiques: 5 punts.

En les característiques de les extremitats es parteix d'un criteri diferent, de manera que:

- De 0 a 1 característiques: 0 punts.
- De 2 a 4 característiques: 1 punt.

Els pacients amb el KMT2D mutat acostumen a tenir una puntuació mitjana de 6'1 sobre 10. Una puntuació mitjana de 4'5 és pròpia d'individus sense mutació en el gen. Com més alta és aquesta puntuació, més probable és que l'individu tingui una mutació en el gen KMT2D.

5.2. DIAGNÒSTIC DE GENÈTICA MOLECULAR

En el diagnòstic de genètica molecular, es coneix l'evidència de l'heterogeneïtat genètica del locus, és a dir, la situació en la qual mutacions de diferents gens donen lloc a la mateixa malaltia clínica.

Actualment, només es coneixen dos locus que estan implicats en la causa de la SK: el locus 12q13.12, que pertany al gen KMT2D, localitzat al cromosoma 12, i el locus Xp11.3, que correspon al gen KDM6A, localitzat al cromosoma X. No obstant això, encara es desconeix la causa genètica en aproximadament el 30 % dels individus amb un diagnòstic clínic positiu de la síndrome. Per tant, la possible heterogeneïtat del locus per a un o més gens que encara no han estat identificats continua sent una possibilitat.

Cal tenir en compte que l'estudi citogenètic convencional que s'hagi pogut fer durant la gestació, consistent en l'anàlisi visual del conjunt total dels cromosomes obtinguts en metafase en un cultiu cel·lular i utilitzat per a l'anàlisi del cariotip de les cèl·lules, acostuma a ser normal en la majoria dels casos de SK, ja que aquest estudi detecta alteracions a partir d'una mida determinada (fins a 10Mb), majors que les que trobem en la SK.

Però, en canvi, les proves moleculars genètiques de la persona afectada per SK confirmen el diagnòstic en la majoria de casos. Per a aquest diagnòstic, primerament es realitzaran anàlisis de sang que seran enviades als laboratoris, on es faran servir principalment dos mètodes: l'anàlisi de seqüència i l'anàlisi de duplicació o supressió.

Primer es fan les proves de genètica molecular en el gen que presenta una major incidència en els casos, és a dir, el KMT2D. Si no s'identifica una mutació en aquest gen, es fa l'anàlisi de seqüència o l'anàlisi de duplicació i supressió en el gen KDM6A, que correspon a l'altre gen detectat que causa la síndrome.

- ANÀLISI DE SEQÜÈNCIA: procés pel qual es determina la seqüència de nucleòtids per a un segment d'ADN; per tant, es podran detectar les mutacions o variacions dels exons del gen que contribueixen a la producció de la proteïna d'aquest.

Per a la seqüenciació de l'ADN s'utilitza el mètode Sanger⁵⁶, que es basa en la síntesi d'una nova cadena d'ADN l'elongació de la qual es deté mitjançant la incorporació d'una base modificada o terminador. En aquest mètode s'aplica una estratègia d'amplificació in vitro de molècules específiques d'ADN anomenada procés cíclic de reacció en cadena de la polimerasa⁵⁷ (PCR), l'objectiu del qual és obtenir un gran nombre de còpies d'un fragment d'ADN específic a partir d'una quantitat mínima. Es produeix en un termociclador i es duu a terme mitjançant tres passos (Fig. 32):

⁵⁶ Mètode Sanger: mètode desenvolupat per Frederick Sanger, bioquímic anglès, l'any 1975 basat en la síntesi de material genètic emprant enzims propis de la replicació de l'ADN.

⁵⁷ PCR: procés descobert per Kary Banks Mullis el 1983.

1) Desnaturalització: normalment s'utilitzen canvis de temperatura que permeten la separació de les dues cadenes d'ADN, és a dir, s'eleva la temperatura a uns 90-100 °C i es produeix el trencament dels ponts d'hidrogen entre les bases nitrogenades complementàries, que, en condicions normals, mantenen les dues cadenes de polinucleòtids unides. Per tant, de la doble hèlix (estructura secundària de l'ADN) que tenim inicialment, obtindrem una simple seqüència de nucleòtids (estructura primària).

2) Alineament i hibridació de l'encebador: aparellament de l'encebador (cadena d'àcids nucleics que serveix com a punt d'inici per a la replicació de l'ADN), sintetitzat al laboratori de manera que sigui complementari en l'extrem de la regió que es vol amplificar. Un cop alineats correctament, es creen ponts d'hidrogen entre l'encebador i la cadena d'ADN, i l'enzim ADN polimerasa comença a sintetitzar la nova cadena complementària.

3) Elongació: síntesi del segment mitjançant l'ADN polimerasa, que afegeix els dNTP (nucleòsids trifosfat que contenen desoxiribosa) en direcció 5'→3' que es troben dispersos pel medi. Per a cada reacció s'afegeix un terminador (ddATP, ddGTP, ddCTP o ddTTP), que són els nucleòtids de terminació de cadena, que no tenen un grup hidroxil en la posició 3' necessari per a la formació d'un enllaç fosfodièster entre dos nucleòtids, de manera que impediran l'elongació de la cadena donant lloc a fragments d'ADN de longitud variable, ja que la polimerasa és incapaç de diferenciar els desoxinucleòtids dels didesoxinucleòtids a l'hora d'incorporar-los a la cadena que està sintetitzant; per tant, aquests són incorporats de forma aleatòria, sempre seguint la complementarietat de

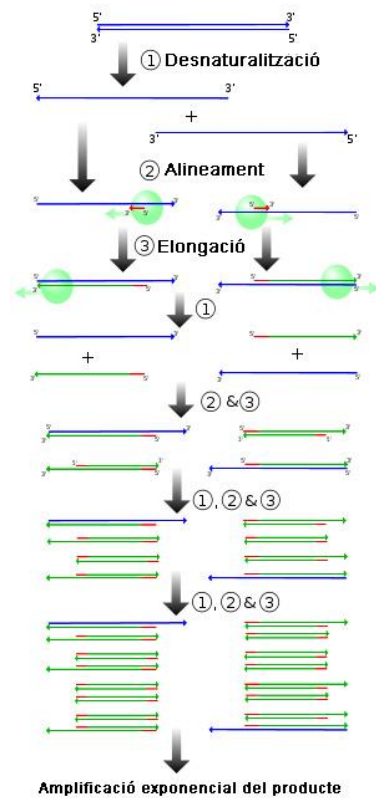


Fig.32: passos del PCR.

les bases nitrogenades. El terminador significarà el final de la cadena duplicada.

Cada cicle de PCR duplica el nombre de molècules corresponents a la regió que s'ha d'amplificar; per tant, es tracta d'una reacció exponencial.

El producte, un cop preparat, se separa desnaturalitzant-lo mitjançant l'electroforesi capil·lar (Fig. 33), una tècnica de separació i identificació de substàncies químiques basada en la migració de les macromolècules dissoltes en un

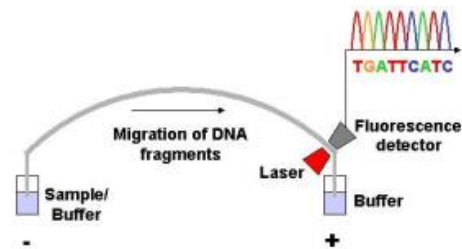


Fig. 33: Electroforesi.

determinat medi, duta a terme dins d'un capil·lar molt prim, que ordena les molècules segons el pes molecular. Això serà possible gràcies a un programari apropiat i els calibratges dels colors dels fluorocroms (component d'una molècula que fa que aquesta sigui fluorescent) aplicats que permeten establir la relació dels nucleòtids terminadors de mida més petita a més gran. Les dades es recapitularan en un cromatograma.

- ANÀLISI DE DUPLICACIÓ O DELECCIÓ: proves que identifiquen supressions o duplicacions que no es detecten fàcilment per la codificació feta mitjançant l'anàlisi de seqüència. Aquest procés implica la detecció de canvis de nombre de còpies d'ADN, les ampliacions anormals de cromosomes o les delecions. El mètode que s'utilitza és el microarray, que inclou aquest segment/gen cromosoma.

Una altra tècnica que es pot considerar adequada per excloure anomalies citogenètiques que produeixen superposició fenotípica amb la SK, és la hibridació de la gamma genòmica (array-CGH postnatal). Aquesta tècnica s'usa per detectar les alteracions en cromosomes perquè permet analitzar el genoma o cromosoma sencer, i és possible trobar en el genoma del pacient les alteracions que poden causar una condició genètica. La tècnica es basa en la hibridació competitiva entre un ADN de referència i el d'un pacient.

Tot i així, donada la baixa taxa de detecció de la mutació dels gens coneguts actualment, la manca d'identificació d'una d'aquestes mutacions no n'exclouria el diagnòstic.

Diversos estudis de detecció de mutacions han confirmat el gen KMT2D com a principal gen causant de la SK, però tot i així tenen, al mateix temps, la seva heterogeneïtat genètica en les proves aportades, és a dir, diferents defectes genètics capaços de causar la mateixa síndrome. La identificació de mutacions *de novo* dominants en el gen s'ha centrat més en la patogènesi d'aquesta malaltia ben delimitada, que consisteix, sobretot, en un aspecte peculiar del rostre, alçada baixa, malformacions d'òrgans i un grau variable de discapacitat intel·lectual.

5.3. AVALUACIÓ POSTERIOR AL DIAGNÒSTIC INICIAL

No hi ha cura possible per a la síndrome de Kabuki. Tot i així, el tractament es basa a abordar tots els aspectes dels pacients mitjançant un equip multidisciplinari. Per establir el grau d'expressivitat de la malaltia i l'afectació d'un individu inicialment diagnosticat amb SK, es fa un seguit d'avaluacions, relacionades amb els trets més característics de la síndrome. Són les següents:

- Mesura de l'alçada, del pes i de la circumferència del cap, representades en les taules de creixement estàndard, sobretot en nens que presentin un creixement anormal, per valorar la deficiència hormonal, incloent-hi la deficiència de l'hormona del creixement o l'hipotiroïdisme, que és la insuficiència funcional de la glàndula tiroide.
- Si hi ha problemes greus d'alimentació o manca de creixement evident, convé un estudi del pH esofàgic, un procediment ambulatori realitzat per mesurar el pH o la quantitat d'àcid que flueix a l'esòfag de l'estómac durant un període de 24 hores.

Un estudi amb bari permet determinar si el mecanisme de succionar i empassar és normal. Aquest estudi consisteix a empassar-se una solució amb sulfat de

- bari, un compost metàl·lic visible amb l'aplicació dels raigs X, per seguir el camí a través del sistema digestiu per veure les anormalitats en l'esòfag i l'estómac.
- Una avaluació de les fites del desenvolupament en cas de sospita de discapacitat intel·lectual.
 - Una avaluació de fisioteràpia en cas d'hipotonia.
 - Una avaluació neurològica, si hi ha indicis d'activitat convulsiva.
 - Imatges del cervell (si encara no s'han fet) en persones amb problemes neurològics i cerebrals.
 - Com que la incidència de malformacions cardíques és alta, és recomanable en tots els casos un ecocardiograma (prova que utilitza ones sonores per crear imatges del cor), amb visualització òptima dels arcs aòrtics, cadascun dels vasos circulatoris amb aquesta forma que, en els embrions dels vertebrats, s'originen a partir de l'aorta ventral i que es reuneixen per formar l'aorta dorsal.
 - Un examen oftalmològic formal en el moment del diagnòstic a causa de l'elevada freqüència de trastorns oculars.
 - Una avaluació dirigida del paladar per a una posterior avaluació d'otorinolaringologia, ja que les persones amb llavi leporí, paladar fes o qualsevol evidència d'insuficiència velofaríngia (trastorn en l'esfínter velofaríngi, conjunt de músculs que es troben adjunts al paladar tou i a la faringe).
 - Un examen físic per avaluar l'evidència d'alteracions gastrointestinals en els nadons.
 - Una ecografia renal a causa de la freqüència d'anomalies de les vies renals i urinàries. Si s'hi detecta algun problema, es recomana la derivació a un nefròleg o un uròleg.
 - Derivació a cirurgia ortopèdica d'aquells nens amb luxació congènita dels malucs o d'altres articulacions.

- Radiografies de la columna vertebral per diagnosticar problemes esquelètics com l'escoliosi o altres anomalies vertebrals.
- L'obtenció del recompte de les cèl·lules T (cèl·lules centrals en la funció i regulació del sistema immunitari adaptatiu o cel·lular dels vertebrats), dels subconjunts de cèl·lules T i dels nivells d'immunoglobulines sèriques (proteïna glicosilada que participa en la resposta immunitària humoral) per poder detectar problemes del sistema immunològic.
- Confirmació de la mutació genètica mitjançant una diagnosi de genètica molecular.

5.4. PROVES DIAGNÒSTIQUES D'INDIVIDUS PORTADORS

Es requereix la identificació prèvia de la mutació causant de la síndrome en un membre de la família per a les proves diagnòstiques en els embarassos d'alt risc de portador.

Aquestes proves es duran a terme mitjançant un diagnòstic prenatal, és a dir, un conjunt de tècniques disponibles per a conèixer la formació adequada i el desenvolupament correcte del fetus abans del naixement.

S'utilitzarà principalment la tècnica de diagnòstic genètic preimplantacional (DPG), que és l'estudi de les alteracions cromosòmiques i genètiques en l'embrió abans de la seva transferència a la mare. El DGP permet seleccionar aquells embrions lliures d'anomalies en el material genètic, assegurant d'aquesta manera una descendència genèticament correcta i acabar amb la transmissió de la patologia.

6. CAS CLÍNIC

Pacient de sexe masculí, procedent de Catalunya (Europa), de la primera gestació d'una mare als 29 anys i un pare als 31.

Antecedents familiars: no hi ha antecedents d'anomalies congènites o discapacitat intel·lectual en cap de les dues famílies; només destacar un nebot matern amb desenvolupament psicomotor lent durant la primera infància però que en l'actualitat presenta un desenvolupament normal. L'avi matern mor als 69 anys d'una neoplàsia hepàtica.

Exploració mèdica i diagnòstic: primera gestació controlada de pares sans no consanguinis. A les quinze setmanes de gestació es realitza un Triple Screening⁵⁸ i es troba un nivell MoM⁵⁹ de β -HCG⁶⁰ molt baix per a l'avenç de la gestació (0'07 MoM)⁶¹. Per això es realitza, a les setze setmanes, una amniocentesi⁶² en la qual es sol·licita un cariotip amb resultat 46,XY, és a dir, embrió de sexe masculí sense anomalies cromosòmiques ni estructurals ni numèriques (Fig. 34). Ecografies prenatales normals.

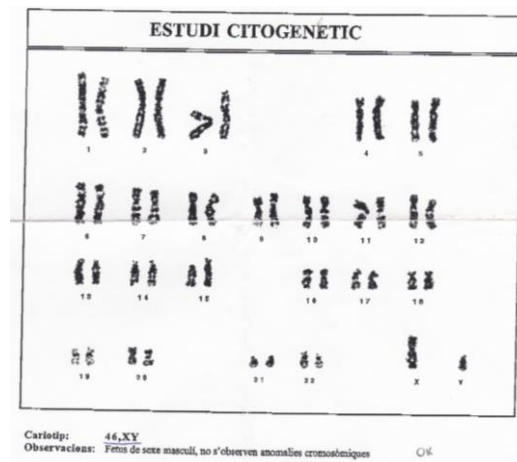


Fig. 34: Cariotip de l'embrió de setze setmanes.

⁵⁸ Triple screening: prova que es basa en un simple càlcul de probabilitats (no aporta informació sobre l'estat real del bebè). És un mètode combinat que es realitza en el primer trimestre mitjançant un anàlisi de sang.

⁵⁹ MoM (múltiple de la mitjana): s'obté dividint el valor del marcador per la mitjana de la població i l'edat de la mare. Mesura fins a quin punt el resultat analític individual es desvia del valor mitjà d'embarassos no afectats.

⁶⁰ β -hCG (gonadotropina coriònica humana): hormona produïda per la placenta que estimula la maduració de l'òvul. Els fetus amb alteració cromosòmica poden tenir alterats els valors de la beta hCG lliure o de l'hCG.

⁶¹ El nivell de β -hCG es considera sospitós per a valors inferiors a 0'4 MoM.

⁶² Amniocentesi: Punció transabdominal de la matriu per a obtenir líquid amniòtic per a ser analitzat. Permet la diagnòsi prenatal de malalties genètiques i bioquímiques en fases molt inicials de l'embaràs, i la previsió del part d'un fetus amb determinades anomalies.

Part eutòcic⁶³ prematur (35² setmanes de gestació). Apgar 9/10⁶⁴. Pes al naixement 2800 g (p75), longitud 49 cm (p75-p97) i perímetre cefàlic 32 cm (p50).

Als dos mesos el pediatra objectiva una implantació baixa dels pavellons auriculars, el paladar ogival, mal contacte visual (no centra la vista), irritabilitat excessiva i hipertonia. No sap mamar. Es deriva al neuropediatra, qui realitza unes proves complementàries amb resultats normals.

Als set mesos se li fa una exploració de potencials evocats (prova auditiva) en el qual s'obtenen, amb estimulació a diferents nivells, unes respostes compatibles amb una audició dintre de la normalitat.

Als deu mesos se li fa una exploració física completa. Pes 8'700 kg (p25), longitud 72 cm (p50) i perímetre cefàlic 43 cm (p-1'5dS). Proporcions corporals normals, sense asimetries.

Bona salut en general, però amb tendència a patir otitis de repetició. Se li diagnostica estrabisme.

Sense problemes d'alimentació ni anomalies de al pigmentació cutània. Retard en el desenvolupament psicomotor (des dels dos mesos va a un centre d'estimulació, on millora el contacte). Laxitud articular normal. Trets facials particulars: fissures palpebrals allargades amb eversió del terç extern de la parpella inferior, pestanyes molt llargues, nas amb columel·la curta i punta nasal deprimida, orelles prominents amb displàsia, paladar amb crestes palatines molt hipertrofiades, úvula (campaneta) normal, boca petita i llavi superior prim. Tòrax normal. Abdomen, sacre i anus normal. Sense desviacions de la columna vertebral. Genitals normoconfigurats masculins amb el testicle dret en ascens. Mans amb els dits curts i palpissos fetals.

Es fa un control de radiografia de la columna per descartar alteracions vertebrals o escoliosi, i es troba una actitud escoliòtica dorsal en el pacient. Es recomana seguiment per descartar que no desenvolupi escoliosi.

⁶³ Part eutòcic: part normal en què es produeix l'expulsió espontània del fetus madur per les vies naturals.

⁶⁴ Apgar 9/10: el test apgar mesura la vitalitat del nadó en els seus primers minuts de vida. En un 9/10 el nadó pot romandre damunt de la mare i no necessita més reanimació que eixugar-lo.

Es van realitzar exploracions complementàries per acabar de perfilar el diagnòstic: ecocardiografia normal, ecografia abdominal normal, cariotip amb sang perifèrica normal (XY,46) (Fig. 35) i estudi de reordenaments cromosòmics mitjançant la tècnica de MLPA amb sang perifèrica normal (s'analitzen en un primer assaig disset regions associades a trastorns genètics recurrents: amb resultat normal. Seguidament es busquen reordenaments subtelomèrics mitjançant un equip de sondes de MLPA⁶⁵: resultat normal).

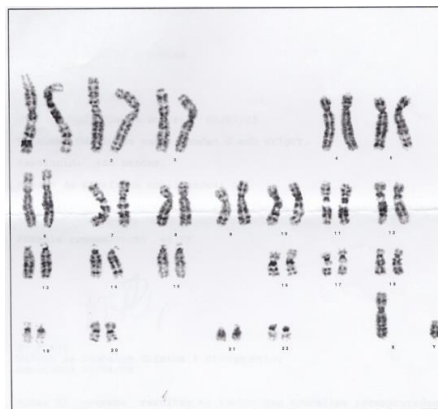


Fig. 35: Cariotip del pacient als onze mesos.

Al gener del 2009, quan el pacient té un any i cinc mesos d'edat, s'informa als pares que els trets trobats en l'exploració física suggereixen el diagnòstic de la síndrome de Kabuki. En aquell moment se'n desconeix la causa però es troba que la gran majoria de casos diagnosticats (diagnòstic només clínic) han estat de manera esporàdica.

Per descartar reordenaments en el material genètic dels pares, se'ls fa un estudi molecular de les regions subtelomèriques en el qual no es detecten reordenaments genòmics amb les sondes utilitzades.

Es recomana al pacient fer vida normal, a més de continuar amb els controls mèdics específics per a les diferents anomalies trobades, els controls pediàtrics habituals, els controls a neuropediatria i seguir al centre d'estimulació, com qualsevol altre nen amb retràs en el desenvolupament psicomotor.

Al setembre del 2011, als quatre anys del pacient, el cas entra a l'estudi d'investigació realitzat entre la Unitat de Genètica de la Universitat Pompeu Fabra i el Departament de Genètica Humana de l'Hospital de Radboud de Nimega (Holanda) on s'han estudiat pacients encaminats a determinar les variants genètiques del gen KMT2D relacionat amb l'etiologia de la síndrome.

⁶⁵ MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*): tècnica dissenyada per a detectar condicions genètiques associades amb un canvi associat en només una de les dues còpies del gen (una procedent del pare i l'altre, de la mare). S'utilitzen sondes, que són segments curts d'ADN sintetitzats per unir-se específicament a cada exó que es vol analitzar, formats per dues peces que són capaços d'unir-se entre si per formar una sonda completa. Si una part de la seqüència d'ADN no es troba en el material genètic del pacient, les dues parts de la sonda no s'uniran.

En aquest estudi es detecta que:

- En el pacient es troba la variant Ins T g. 47733352-53 del tipus frameshift (amb desplaçament) en el gen KMT2D.
- En el pare del pacient no es troba la variant. Normal.
- En la mare del pacient no es troba la variant. Normal.

Aquestes troballes clíniques i moleculars confirmen la sospita de síndrome de Kabuki amb mutació *de novo*, és a dir, resultat d'una mutació nova que ha tingut lloc per primera vegada en l'òvul o l'espermatozoide de la fecundació.

El risc de recurrència per aquesta parella és d'un 1-2 % de possibilitats d'un mosaïcisme germinal, és a dir, que el grup de cèl·lules amb el gen mutat en diferents teixits, incloent ovari i testicle, poden donar lloc a més d'un òvul o esperma amb aquesta mutació.

Judici clínic: la síndrome de Kabuki es caracteritza per unes característiques facials distintives i és freqüent el retard psicomotor, com es presenta en el pacient. S'han analitzat els problemes renals i cardiològics però han estat descartats. S'han trobat problemes esquelètics (actitud escoliòtica dorsal), oftalmològics (estrabisme), hipotonia, hiperlaxitud articular, alçada baixa, dificultats d'aprenentatge i retard del desenvolupament. Té tendència a patir otitis mitjana.

Com que presenta una mutació en el gen KMT2D, que presenta un patró d'herència autosòmic dominant, el pacient té un 50 % de possibilitats de transmetre la mutació a la seva descendència.

7. CONCLUSIONS

Aquest treball m'ha permès conèixer a fons la síndrome de Kabuki i extreure'n un seguit de conclusions, descobrir aspectes sobre els quals reflexionar i, en alguns casos, canviar la meua manera de pensar. Per tant, tal i com plantejaven els objectius, he comprovat que la ciència continua "desemascarant" la síndrome de Kabuki, tant en el vessant mèdic com social.

Per altra banda, tot i que al principi no sabia com abordar la qüestió, he après a aplicar mètodes de treball que desconeixia, com ara la recerca d'informació a partir dels recursos accessibles adequats, i he anat entenent una nomenclatura que en un inici em resultava molt difícil. A més a més, com que la majoria d'informació que he trobat ha estat en anglès, he millorat el meu nivell general d'aquesta llengua, especialment en vocabulari mèdic.

M'ha resultat molt emotiu conèixer famílies amb nens afectats de síndrome de Kabuki en la seva vida quotidiana, fet que ha dotat d'humanitat una visió excessivament descriptiva de la síndrome. He de confessar que algunes converses amb els pares m'han fet emocionar ja que m'he adonat que hi ha molts aspectes difícils en la vida d'una persona amb una malaltia minoritària que no t'arribes a plantejar mai però que li resulten molt determinants.

La proximitat familiar d'un nen afectat de síndrome de Kabuki m'ha fet veure que convindria que tothom, tant si hi té contacte com si no, reflexionés sobre la sensibilitat que cal tenir en el tracte amb una persona que pateix una malaltia d'aquest tipus, perquè, tard o d'hora, s'haurà de saber reaccionar, i de manera correcta. Malauradament, la vida diària ens fa comprovar que no sempre és així.

Pensava que establir un diagnòstic era gairebé una ciència exacta, és a dir, un recurs positivista. M'ha impactat, però, comprovar que no és un mètode ni tan exacte ni tan senzill com em pensava, i que identificar una malaltia minoritària pot arribar a ser un procés molt llarg. De totes maneres és imprescindible un diagnòstic al més aviat possible que permeti als pares dels nens afectats saber a què s'enfronten.

Pel que fa a la síndrome de Kabuki és clar que, encara que s'hagi avançat, tal i com es reflecteix en la història de la investigació d'aquesta afecció, la ciència mèdica es troba en un estadi inicial, ja que continua havent-hi casos dels quals es desconeix la causa, exactament un 30 %.

Resulta curiós el fet que, abans que es detectés el gen causant de la síndrome, o bé, actualment en aquest 30 % dels casos genèticament no demostrats, s'arribi al diagnòstic d'una malaltia genètica únicament a partir tan sols de l'observació de trets físics i determinades anomalies, que, a més a més, no són comunes a totes les persones afectades de SK. Per tant, en aquests casos s'ha hagut de confiar en la intuïció mèdica per diagnosticar que es tracta d'aquesta malaltia.

D'una manera o altra, aquesta situació pot fer pensar que, en el fons, amb la denominació SK potser ens referim a diferents patologies; aquesta idea pot ser corroborada pel fet que dos pacients amb el mateix diagnòstic presentin diferents afectacions sense una base genètica comuna demostrada. De totes maneres, la Medicina ha d'englobar diversos casos, encara que presentin diferències, fent servir de nexes comuns un seguit de trets que s'han considerat essencials en el diagnòstic.

És evident que darrere de la genètica hi ha un funcionament i un esquema que encara resulta molt enigmàtic perquè, malgrat que avanci cada dia a passos de gegant, cada descobriment genera l'aparició d'una nova visió que obre més interrogants dels que hi havia. A més a més, canvia de manera molt ràpida.

Aquest treball m'ha fet reflexionar sobre la transmissió i l'evolució. La teoria de l'evolució acceptada actualment per la comunitat científica és la del neodarwinisme, que, pel que fa a la selecció natural, es basa en dos enunciats concrets: a) la descendència presenta variabilitat genètica, i b) hi ha una selecció dels portadors de dotació genètica més favorables, fet que provocarà que els individus més ben dotats tinguin una probabilitat de supervivència i de procreació més alta que la resta de la població.

Si relacionem aquesta teoria amb la síndrome de Kabuki, pel que fa al primer punt, en els individus afectats no es deixa de produir una variabilitat genètica que, en aquest

cas, té un sentit negatiu per a l'espècie ja que es tracta d'una mutació que impedirà el curs biològic habitual de l'individu.

Quant al segon punt, entrem en una qüestió més complicada èticament parlant. Actualment la investigació ha avançat molt i s'han aconseguit tècniques i mètodes nous que fa molts o pocs anys no existien; n'hi ha que són positius, però també n'hi ha que no ho són tant. Una persona amb SK, és a dir, amb una variabilitat genètica, s'enfronta a la selecció natural. Tant en la seva potencial supervivència en el moment de néixer com en els primers anys de vida, els avenços mèdics li resultaran molt favorables perquè l'ajudaran a sobreviure i a resoldre totes les anomalies congènites o adquirides; però, quan es tracta de tenir fills, hi ha una part de la població que considera que no és ètic controlar la fecundació de la descendència de progenitors afectats, ja sigui per creences religioses o bé perquè es considera que no s'accepta la malaltia i, per tant, la persona afectada.

Abans de fer el treball jo diria que formava part d'aquest grup d'opinió, probablement perquè tampoc no m'ho havia aturat gaire a pensar-hi, i creia que l'actuació més correcta era la de no manipular genèticament en cap aspecte. Però ara que he conegut més a fons el cas m'he adonat que només em mirava la qüestió superficial, només veia la punta de l'iceberg; en realitat, la dificultat d'una qüestió així és molt complexa. Evidentment, crec que la medicina no ha de ser el mitjà per intervenir en la persona afectada si la finalitat no és aconseguir una millora estrictament biològica, excepte en el cas en què ho faci per voluntat pròpia. Fins i tot podríem dir que una diferència física que el genotip provoca en una síndrome com aquesta, tenint en compte que va associada a una certa discapacitat intel·lectual, pot ajudar, encara que sembli contradictori, a la persona afectada a tenir una vida més adaptada a la normalitat perquè la societat la distingirà com a tal, i, per tant, li podrà oferir el tracte que necessita.

Però, en canvi, pel que fa al desig gestacional d'un individu amb mutació, crec que s'ha d'intervenir de manera que es pugui escollir, almenys en el cas de la mutació en el gen KMT2D i en les dones portadores de mutació en el KDM6A, el gàmeta que no presenta la mutació perquè no es transmeti a la descendència. Per tant, si es disposa dels

mètodes i els avenços possibles per evitar-ho, cal aprofitar-ho: els mètodes avancen amb la finalitat d'oferir més qualitat de vida, i la societat és qui n'ha de saber treure partit. Referint-nos a la selecció natural, moltes persones afectades de SK, sense tècniques inicials per ajudar a combatre totes les anomalies durant la infantesa, no haurien pogut arribar a l'edat adulta i, per tant, no transmetrien la mutació a la descendència.

El terme de malaltia minoritària suposa una contradicció. Per un banda, denomina una malaltia poc freqüent, cosa que, avaluada globalment, pot semblar positiva i, per tant, és bo que continuï sent minoritària en aquest sentit. Però tal com he pogut comprovar amb la SK, el fet que sigui minoritària comporta que sigui poc coneguda, o desconeguda, fins i tot pels especialistes que es troben amb un cas diagnosticat. Així doncs, que sigui una malaltia minoritària afecta negativament en el sentit de la transmissió a la descendència ja que quan un individu pateix la síndrome lleument, sense gaires afectacions, pot ser que no se li detecti; d'aquesta manera podrà transmetre la mutació a la descendència i amb una manifestació de símptomes cada vegada més greus.

Per tant, tot i els avenços de la medicina i més especialment de la genètica, el desconeixement de la malaltia, i en conseqüència l'absència de diagnòstic, bloqueja la possibilitat d'acabar amb la transmissió del gen amb la mutació causant de la síndrome.

Tot i així, també hi ha un factor que relaciona que la malaltia sigui desconeguda i que hi hagi pocs casos, ja que, com més coneguda és la malaltia, més casos es diagnostiquen perquè els metges de família, per exemple, la coneixen; per tant, el nombre de casos diagnosticats augmentaria, fins al punt que podria arribar a deixar de ser una malaltia minoritària.

En aquest sentit, en l'inici de la història d'aquesta malaltia només es trobaven casos japonesos perquè va ser descoberta al Japó i només se'n coneixia l'existència allí; en canvi, a la resta del món no es podien detectar casos de SK perquè no se'n coneixia el diagnòstic i no s'hi havia trobat mai cap cas. Amb el pas dels anys, al mateix temps que

s'ha anat coneixent la malaltia entre els especialistes d'arreu del món, s'han anat investigant casos de diferents localitats mundials.

És evident, després d'aquest estudi, que és impossible modificar qualsevol afectació de base genètica. Però el que sí que seria desitjable és que les persones afectades disposessin del màxim de recursos possibles i sempre a un abast fàcil per arribar a tenir la qualitat de vida que tots desitgem.

8. AGRAÏMENTS

Aquest treball no hauria estat possible sense la col·laboració de moltes persones que s'hi han implicat durant tot el procés d'elaboració.

Primer de tot, voldria donar les gràcies a qui em va donar suport en el moment de la meva primera elecció de treball de recerca, que, encara que no hagi tingut un bon resultat, em va permetre conèixer una mica més a fons la Medicina psicosomàtica; especialment a Mireia Barberà Heras, que em va obrir les portes de la seva consulta.

Gràcies a la tutora del treball, perquè m'ha guiat en moments de dubte, m'ha ajudat a reconduir el treball per aconseguir un millor resultat i m'ha obert el camí en la meva primera recerca.

Particularment, un agraïment molt sincer a la doctora Anna Maria Cueto González per la seva gran implicació i paciència, absolutament desinteressada, ja que m'ha resolt els dubtes plantejats durant el treball, tant per correu com en persona.

També vull agrair a MGL i EAF el fet de posar-me a l'abast tots els mitjans possibles de què disposaven; però, sobretot, per fer-me reflexionar i adonar que tenir una persona afectada d'una malaltia minoritària a la família, en aquest cas la síndrome de Kabuki, comporta un creixement personal.

Segurament la persona més important en el treball ha estat el Macià, perquè ha estat el meu protagonista en tot moment. Desitjo que la seva vida pugui arribar a ser al màxim de normalitzada possible i que, sobretot, assoleixi la llibertat que volen proporcionar-li els seus pares.

Finalment, vull agrair el suport constant de la gent del meu entorn, especialment la família, que m'ha fet tirar endavant i m'ha ajudat a treure les forces per acabar el treball.

9. BIBLIOGRAFIA

Diccionaris i traductors:

<http://www.termcat.cat/>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

<http://www.encyclopedia.cat/>

<http://wikibio.com/ca>

<http://decs.bvs.br/E/homepage.e.htm>

<http://www.diccionaris.cat/>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/>

<http://www2.ub.edu/assessing/cgi/consultes/welcome.pl>

Documentació general:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/?report=reader>

www.ashg.org/pages/search.shtml

<https://www.genetests.org>

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2322

http://www.sakks.org/images/fljpbbooks/med_pack/index.html#/0

CHEN, Harold: *Atlas of genetic diagnosis and counseling*. Nova York: Springer, 2012.

3. Característiques fenotípiques

<http://omim.org/clinicalSynopsis/147920>

<http://kabukisyndrome.com/>

<http://infogen.org.mx/microcefalia/#indice-3>

<http://www.specialchild.com/archives/dz-024.html>

4. Genètica

<http://omim.org/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/?report=reader>

<https://genome-euro.ucsc.edu/>

<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>

<http://www.netgene.it/ita/>

<http://ghr.nlm.nih.gov/>

www.xtec.cat/cromsma.htm

5. Història de la detecció de la SK

Podeu consultar la llarga relació d'articles que m'han permès elaborar aquest apartat en els peus de pàgina corresponents.

<http://omim.org/>

<http://analesdepediatria.org/es/sindrome-kabuki/articulo/S1695403312000513/>

<http://www.whonamedit.com/>

6. Diagnòstic de la SK

www.betterhealth.vic.gov.au/Kabuki_syndrome

7. Cas clínic

<http://www.cialab.com/citogeneticaConstitucional.php>

Documentació de l'història mèdic del pacient.

Fotos:

<http://kabukisyndrome.com/sites/default/files/Voldseth.jpg>

<http://zl.elsevier.es/imagenes/321/321v84n03/grande/321v84n03-13184248fig4.jpg>

<http://elementsofmorphology.nih.gov/images/terms/Pit,Preauricular-small.jpg>

http://elementsofmorphology.nih.gov/images/terms/Nasal_Tip,Depressed-small.jpg

<http://kabukisyndrome.com/sites/default/files/cleft%202.gif>

<http://elementsofmorphology.nih.gov/images/terms/Ptosis-small.jpg>

<http://apps.elsevier.es/ficheros/publicaciones/.jpeg>

<http://www.doctoraacosta.cl/wp-content/uploads/2013/08/image001.png>

<http://kabukisyndrome.com/sites/default/files/heart%202.gif>

<http://www.educa.madrid.org/web/cc.nsdelasabiduria.madrid/Ejercicios/2b/Biologia/ADN/nucleosoma3.jpg>

<http://img.webme.com/pic/b/biologiaiedcostarica/cromosoma2.gif>

<http://2.bp.blogspot.com/-jPQWN-/s1600/metilaci%25C3%25B3n.jpg%C2%BA>

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c7/X-linked_recessive.svg/2000px-X-linked_recessive.svg.png

<http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicImages/chromomap/KMT2D.jpeg>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306863/bin/ehg2011220f1.jpg>

<http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicImages/chromomap/KDM6A.jpeg>

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/91/Proces_de_la_PCR.jpg

<http://static.guim.co.uk/sys-images/Guardian/About/General/2010/12/8/1291809777255/Japanese-kabuki-star-Ebiz006.jpg>



El Gerard sempre arrossega un cassó al seu darrere. Li va caure al damunt un dia... no se sap ben bé per què. A causa d'aquest cassó, el Gerard ja no és ben bé com els altres. Però sovint, la gent no veu més enllà del cassó que arrossega per tot arreu. Ho troben estrany... i fins i tot inquietant. A més, el seu cassó li complica la vida. Per sort, hi ha persones extraordinàries. N'hi ha prou de trobar-ne una... per tenir ganes de treure el cap del cassó. Ella li cus un sarró per al seu cassó. El cassó encara hi és, però ara és més discret... i, sobretot, no s'encalla per tot arreu! Tot i així, segueix sent el mateix.

Tots estem convidats a ser una d'aquestes persones extraordinàries que saben apreciar tots els "Gerard" que arrosseguen el seu cassó pel món.

***El cassó del Gerard (La petite casserole d'Anatole),
conte escrit i il·lustrat per Isabelle Carrier.***