



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

SÍNDROME DE KABUKI – PESQUISA DE MUTAÇÕES NOS GENES KMT2D e KDM6A

PROCESSO: 0700135-81.2019.8.07.0018

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M. G. C. M.

1.2. Resumo da história clínica: Constam nos autos a história de uma criança de 06 anos, apresentando quadro clínico de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo atraso no desenvolvimento da fala, movimentos corporais lentificados e dificuldades no aprendizado regular. O autor solicita a realização de estudo molecular através do painel de síndromes, objetivando o diagnóstico da Síndrome de Kabuki – pesquisa de mutações nos genes KMT2D e KDM6A.

2. DISCUSSÃO:

A Síndrome de Kabuki (também conhecida como Síndrome da Maquiagem de Kabuki) é uma condição rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por facies peculiar, com sobrancelhas arqueadas, fendas palpebrais alongadas e evertidas no terço distal, lembrando a maquiagem usada pelos atores do teatro Kabuki, além de retardo mental, baixa estatura, anomalias esqueléticas e de padrão dermatoglífico. Sua incidência no Japão foi estimada em 1:32.000, sendo considerada ainda mais rara fora desse país, dado que vem sendo contestado pelo registro crescente de casos em populações não orientais. No Brasil, são poucos os relatos a respeito, em geral correspondendo a descrições de casos esporádicos.

A causa da doença recentemente foi implicada a defeitos (mutações) nos genes KMT2D e KDM6A, que são genes responsáveis por funções importantes à expressão do DNA (reguladores da expressão da cromatina).

Recentemente um grupo internacional de especialistas criou critérios diagnósticos de consenso para a SK (Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. J Med Genet. 2019). Os autores propõem que um diagnóstico definitivo pode ser feito em um indivíduo de qualquer idade, com história de hipotonia infantil, atraso no desenvolvimento e / ou deficiência intelectual, e **um ou ambos dos seguintes critérios principais:**

(1) uma variante patogênica ou "patogênica provável" no KMT2D ou no KDM6A; e

(2) características dismórficas típicas (definidas abaixo) em algum momento da vida.

Características dismórficas típicas relacionadas à Síndrome de Kabuki:

- fissuras palpebrais longas com eversão do terço lateral da pálpebra inferior e dois ou mais dos seguintes:
 - a. sobrelhas arqueadas e largas com o terço lateral exibindo entalhe ou escassez;
 - b. columela curta com ponta nasal deprimida;
 - c. orelhas grandes, proeminentes ou em concha; e
 - d. almofadas persistentes na ponta dos dedos.

Com base na função do KMT2D e do KDM6A como reguladores da expressão da cromatina, foi hipotetizado que os inibidores da histona desacetilase (HDACi) poderiam ter um efeito benéfico em indivíduos com Síndrome de Kabuki. Bjornsson et al [2014] criaram um modelo de SK em camundongos e descobriram que o tratamento com HDACi normalizou as diferenças estruturais e funcionais observadas em certas áreas do cérebro nesses camundongos afetados, levando à melhora da neurogênese e da memória. Isso ainda precisa ser testado em seres humanos com SK, mas estudos clínicos baseados nesses estudos com camundongos estão em fase de planejamento.

Os especialistas concluíram que, como terapias direcionadas para SK estão sendo desenvolvidas, é importante a realização do diagnóstico correto, com ou sem confirmação genética molecular.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que há suspeita clínica de diagnóstico de Síndrome de Kabuki (SK) (avertada pelo médico geneticista assistente);

Considerando que um dos critérios diagnósticos para a referida Síndrome é a investigação para mutações nos genes KMT2D e KDM6A;

Considerando que há possível benefício, futuramente, com o diagnóstico correto da SK;

Este NATJUS considera a demanda solicitada como **JUSTIFICADA**.

3.2. Há evidências científicas? Sim

3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não se aplica

3.4. Referências bibliográficas:

1. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT; Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. J Med Genet. 2019 Feb;56(2):89-95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625. Epub 2018 Dec 4.

2. Arnaud M, Barat-Houari M, Gatinois V. Kabuki syndrome: Update and review. Arch Pediatr. 2015 Jun;22(6):653-60. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.020. Epub 2015 Apr 28.
3. Abela L, Kurian MA. KMT2B-Related Dystonia. 2018 Apr 26. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
4. Oliveira GS. Estudo genético-clínico de indivíduos com características da Síndrome Kabuki. 2000. 109p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.
5. Karolline VS. Síndrome de Kabuki - Características e Diagnóstico Molecular. 2015. Tese de Mestrado - UNICEB.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT