



ORIGINAL BREVE

## Síndrome de Kabuki

J.L. Suarez Guerrero<sup>a,\*</sup>, A.A. Ordóñez Suarez<sup>a</sup> y G.A. Contreras García<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Genética Clínica, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Genética Humana, Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia

Recibido el 10 de abril de 2011; aceptado el 10 de enero de 2012

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Anomalías craneofaciales;  
Cejas dispersas;  
Fisuras palpebrales largas;  
Labio fisurado/fisura palatina

### KEYWORDS

Craniofacial anomalies;  
Sparse eyebrows;  
Long palpebral fissures;  
Cleft lip/palate

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Kabuki (OMIM: #147920) presenta fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior, puente nasal deprimido, cejas arqueadas, orejas displásicas y, en la mayoría de los casos, retraso mental. Los pacientes presentan anomalías menores y mayores en diferentes sistemas. Su base genética es heterogénea; recientemente se ha asociado a mutaciones del gen *MLL2*.

**Descripción de casos:** Se presentan dos pacientes con características clínicas compatibles con el síndrome, siendo las principales: fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior, cejas arqueadas, puente nasal deprimido, punta nasal plana, persistencia de almohadillas en pulpejos de dedos, cardiopatía y anomalías renales.

**Comentarios:** El diagnóstico en esta entidad es clínico; las características descritas de los casos son comparadas con los pacientes descritos en la literatura. La importancia de un diagnóstico temprano radica en el manejo preventivo y en ofrecer a la familia un asesoramiento genético adecuado.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Kabuki syndrome

#### Abstract

**Introduction:** Kabuki syndrome (OMIM: #147 920) presents as large palpebral fissures with eversion of the lateral third of the lower eyelids, depressed nasal bridge, arched eyebrows, dysplastic ears and in most cases, with mental retardation. Patients have minor and major abnormalities in different systems. Its genetic basis is heterogeneous, but recently has been associated with mutations in gen *MLL2*.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jorgesuarezg@gmail.com](mailto:jorgesuarezg@gmail.com) (J.L. Suarez Guerrero).

*Case reports:* We present two patients with clinical features compatibles with the syndrome, mainly: large palpebral fissures with eversion of the lateral third of the lower eyelids, depressed nasal bridge, arched eyebrows, flat nose, persistent fingertip pads, cardiopathies and renal anomalies.

*Commentary:* The diagnosis of this condition is clinical. The characteristics in the cases are compared with the patients reported in the literature. The importance of early diagnosis is to provide preventive management and an appropriate genetic counseling for the family.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de Kabuki (KMS [OMIM #147920]), o síndrome Niikawa-Kuroki, es una patología con múltiples anomalías asociadas a retraso mental. Descrita inicialmente de forma independiente en 1981 por los doctores Niikawa<sup>1</sup> y Kuroki<sup>2</sup>, fue nombrado por la semejanza facial de los individuos afectados con el maquillaje de los actores de Kabuki (teatro tradicional japonés)<sup>1</sup>. Actualmente, la palabra maquillaje no es usada por considerarse un término despectivo<sup>3</sup>.

En 1988, Niikawa et al.<sup>4</sup> describieron 62 casos y establecieron las bases del diagnóstico de KMS, según 5 principales manifestaciones: características faciales, anomalías esqueléticas, alteración en los dermatoglifos, retraso mental y talla baja. Sobre esta base, Matsutomo et al.<sup>5</sup> categorizaron estos rasgos como mayores y menores para facilitar su identificación. Dentro de los rasgos mayores se encuentran: fisuras palpebrales largas con eversion del párpado inferior, puente nasal deprimido, cejas arqueadas, almohadillas en el pulpejo de los dedos, pabellones auriculares prominentes o malformadas, acortamiento del quinto dedo, paladar alto o hendido, dentadura anormal, hipotonía, retraso mental, talla baja, ptosis e hipoacusia. Los rasgos menores se caracterizan por: escleras azules, escoliosis, anomalías cardiovasculares, malformaciones renales, vértebras deformadas, criptorquidia y deficiencia de la hormona del crecimiento, entre otros.

Se ha estimado una prevalencia del KMS entre 1/86.000<sup>6</sup> y 1/32.000<sup>4,7,8</sup>. Se han descrito más de 400 casos en todo el mundo<sup>3,5,9,10</sup>; en América Latina, los casos publicados han aumentado considerablemente en los últimos años<sup>11,12</sup>. Se presenta en ambos sexos y todas las razas. La mayoría de los casos son de presentación esporádica, aunque se han descrito algunos con transmisión autosómica dominante. Su base genética es heterogénea; el estudio citogenético convencional suele ser normal en la mayoría de los casos. Las pruebas moleculares han identificado mutaciones en el gen *TRPM3*, en 9q21.11/9q21.12, en casos con fisura palatina<sup>13</sup>. Alteraciones tipo duplicaciones en 8p22/8p23.1 encontradas en algunos pacientes<sup>14,15</sup> no han sido descritas posteriormente<sup>8,16,17</sup>. Recientemente, se han referido mutaciones del gen *MLL2* como una de las principales causas en pacientes con el síndrome; este estudio se ha llevado a cabo mediante una técnica novedosa aplicada en clínica: el análisis del exoma<sup>18</sup>.

Se describen los hallazgos de 2 casos clínicos comparándolos con la literatura, para ayudar a la oportuna identificación del KMS y ofrecer un manejo adecuado.

## Caso clínico 1

Paciente de 7 años y 9 meses, procedente de Chipatá (Departamento de Santander, Colombia), producto de primera gestación, nacido por cesárea por sufrimiento fetal agudo, hospitalizado por hipoglucemia, trombocitopenia transitoria e ictericia. Hallaron las siguientes malformaciones: coartación de aorta, agenesia renal derecha y paladar hendido. Fue intervenido quirúrgicamente en varias oportunidades. Presentó otitis media crónica. El desarrollo psicomotor fue normal; actualmente cursa segundo grado de primaria con buen rendimiento escolar. No hay antecedentes familiares patológicos ni consanguinidad. Las medidas antropométricas fueron: peso 15 kg (< percentil 5), talla 104 cm (< percentil 5), perímetro cefálico (PC) 49 cm (percentil 3-10) corregido para la talla, distancia interpupilar (DIP) 5 cm (percentil 25), distancia intercantal interna (DICI) 2,4 cm (percentil 3), distancia intercantal externa (DICE) 8 cm (percentil 25-50), mano total (MT) 11 cm (< percentil 3), dedo medio (DM) 4,5 cm (< percentil 3), DM/MT 0,409 (percentil 3-25) y fisura palpebral 3,2 cm (> percentil 95).

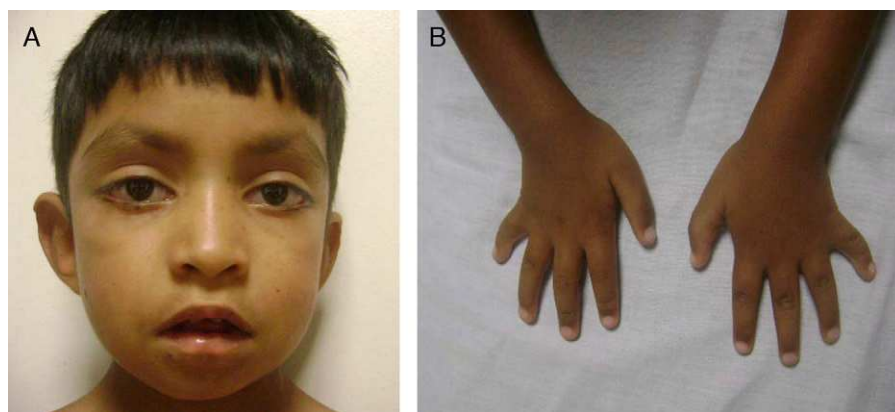
Los hallazgos positivos encontrados fueron:

1. Talla baja para la edad.
2. Cráneo-facial: cabello con implantación baja, hipertricosis, cejas arqueadas y tercio externo de las cejas ralo, fisuras palpebrales largas con eversion del párpado inferior, punta nasal plana, paladar alto y cicatriz de corrección quirúrgica, pabellones auriculares normoimplantados en copa (fig. 1A).
3. Tórax y abdomen: tórax simétrico con pectus carinatum en el tercio inferior, exploración cardiopulmonar sin alteraciones; hernia periumbilical.
4. Extremidades: braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos (fig. 1B).

Se realiza cariotipo por técnica de bandas GTG de 550 bandas con el resultado: 46,XY. Aumento del tamaño de la región heterocromatina del brazo largo del cromosoma 1 (1qh+).

## Caso clínico 2

Paciente de 8 años y 11 meses, procedente de Floridablanca (Departamento de Santander, Colombia). Producto de segunda gestación. Nacido por cesárea por sufrimiento fetal agudo, presentó cianosis e hipoxia perinatal, requiriendo conexión a ventilación mecánica; además, presentó



**Figura 1** A) Se observan las cejas arqueadas y con el tercio externo disperso. Puente nasal deprimido. Fisuras palpebrales largas, con eversión del párpado inferior. B) Se observan la braquidactilia y la clinodactilia del quinto dedo de ambas manos.

ictericia, permaneciendo 26 días hospitalizado. Se hallaron las siguientes malformaciones: hipoplasia renal derecha, comunicación interventricular y aorta bicúspide con insuficiencia leve. Se identifican dismorfismo facial y retraso del desarrollo psicomotor. Presentó otitis a repetición y bronquitis en 6 oportunidades. Ha recibido hormona de crecimiento. No hay antecedentes familiares patológicos ni consanguinidad. Las medidas antropométricas fueron: peso: 30 kg (percentil 50-75), talla 121 cm (<percentil 5), PC: 50 cm (percentil 3-10) corregido para la talla, DIP: 3 cm (percentil 3-25), DIC1: 2,6 cm (percentil 25), DICE: 8,2 cm (percentil 75), MT: 13,6 cm (percentil 25), DM: 5,2 cm (<percentil 3), DM/MT: 0,38 (<percentil 3) y fisura palpebral 2,7 cm (percentil 75).

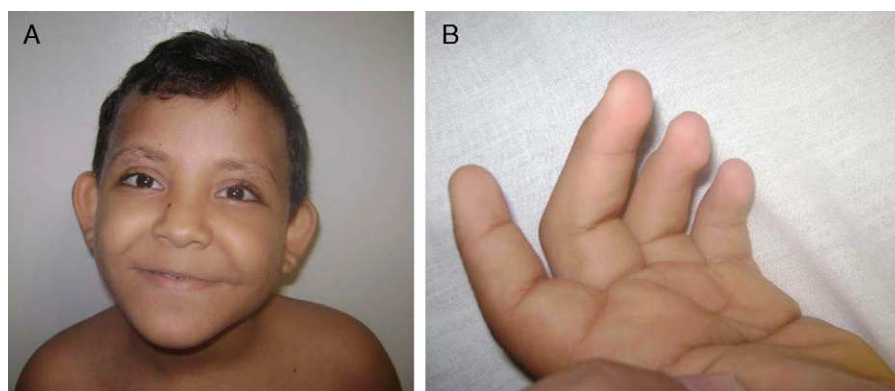
Los hallazgos positivos fueron:

1. Talla baja proporcionada.
2. Cráneo-facial: fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior, cejas con tercio externo ralo, pabellones auriculares alados de baja implantación, punta nasal plana, comisura labiales dirigidas hacia abajo, mal oclusión y diastema en piezas dentales, y cuello móvil sin lesiones. (fig. 2A)
3. Extremidades: simétricas, braquidactilia, persistencia de almohadilla del pulpejo de los dedos, pliegue palmar único bilateral y clinodactilia del quinto dedo (fig. 2B).

Se realiza cariotipo por técnica de bandas GTG de 700 bandas con resultado: 46,XY, sin alteraciones numéricas ni estructurales.

## Discusión

El síndrome de Kabuki presenta anomalías faciales que usualmente lo definen<sup>1,2,7,10</sup>. En la tabla 1 se presentan las alteraciones descritas en la literatura comparándolas con los pacientes de este artículo. En cuanto al perímetro cefálico, lo común es la presencia de microcefalia; sin embargo, puede presentarse normocefalia con valores bajos, como lo sucedido con los casos presentados. El retraso mental ha sido descrito en varios pacientes; sin embargo, no es condicionante para establecer o excluir el diagnóstico. En la tabla 1 se puede apreciar que algunos artículos refieren esta condición en el 100% de los pacientes y en otros se da un poco más del 80%. Uno de los pacientes descritos en este artículo tiene los criterios clínicos para el síndrome pero con desarrollo neurológico normal. Existen signos con frecuencia alta que deben tenerse en consideración al evaluarse a un paciente con esta patología como son: talla baja, cejas arqueadas con tercio externo disperso, fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior, septo nasal deprimido, nariz plana, anomalías en la dentadura, maloclusión, hipodoncia, orejas prominentes, clinodactilia



**Figura 2** A) Se observan las cejas arqueadas y con el tercio externo disperso. Puente nasal deprimido. Fisuras palpebrales largas, con eversión del párpado inferior, orejas en copa. B). Se observa la persistencia de la almohadilla en los dedos de la mano.

**Tabla 1** Hallazgos clínicos de nuestros pacientes comparados con los datos de la literatura

Características	Caso 1	Caso 2	Niikawa et al. <sup>4</sup> 62 pacientes japoneses	Schrandler-Stumpel et al. <sup>10</sup> 29 pacientes caucásicos	Matsumoto et al. <sup>5</sup> Pacientes japoneses	Armstrong et al. <sup>20</sup> 48 pacientes caucásicos, hispanos y afroamericanos	Damien Sanlaville et al. <sup>8</sup> 24 pacientes caucásicos	Ivon Cuscó et al. <sup>17</sup> 16 pacientes españoles Kabuki y Kabuki-like	Morales Peralta et al. <sup>12</sup> 2 pacientes cubanos	Galan-Gomez et al. <sup>9</sup> 5 pacientes españoles
<i>Crecimiento</i>										
Talla baja (< 2,0 DE)	Sí	Sí	75%	62%	55%	NR	54%	43%	100%	80%
<i>Cara y cuello</i>										
Microcefalia	No	No	5%	31%	NR	65%	48%	38%	0%	NR
Cejas arqueadas, tercio externo disperso	Sí	Sí	88%	79%	85%	80%	83%	57%	100%	100%
Fisuras palpebrales largas	No	Sí	100%	100%	99%	78%	96%	69%	100%	NR
Eversión del párpado inferior	Sí	No	98%	83%	NR	81%	92%	50%	100%	100%
Ptosis	No	No	12%	NR	50%	65%	63%	NR	100%	NR
Escleras azules	Sí	No	NR	36%	31%	25%	29%	44%	100%	NR
Septo nasal deprimido	Sí	Sí	93%	79%	83%	63%	83%	75%	NR	100%
Nariz plana	Sí	Sí	NR	NR	92%	63%	NR	NR	NR	NR
Labio fisurado/fisura palatina	Sí	No	79%	69%	35%	46%	63%	31%	NR	NR
Arco palatino alto	Sí	No	NR	NR	72%	31%	63%	63%	NR	100%
Anomalías en la dentadura, maloclusión, hipodoncia	Sí	Sí	78%	71%	68%	96%	80%	25%	100%	60%
Orejas prominentes	No	Sí	79%	100%	NR	81%	83%	75%	100%	100%
Orejas malformadas	No	No	78%	100%	87%	NR	83%	75%	NR	NR
Pérdida de la audición	Sí	No	NR	50%	27%	27%	41%	25%	50%	NR
Otitis media recurrente	Sí	No	NR	NR	NR	NR	NR	25%	100%	NR
Fístulas retro-auriculares	No	No	NR	16%	22%	13%	NR	6%	NR	NR
Alteraciones oculares/oftalmológicas	No	No	NR	NR	NR	2%	38%	25%	100%	20%
<i>Neurológicas</i>										
Retraso mental	No	Sí	Leve a moderado	Leve a moderado	84%	NR	100%	87%	100%	100%
Epilepsias	Sí	No	NR	10%	17%	NR	14%	31%	NR	20%

Hipotonía	No	No	NR	83%	68%	NR	100%	81%	NR	NR
<i>Cardiovasculares</i>										
Anomalías Cardiovasculares	Sí	Sí	32%	27%	42%	48%	35%	12%	50%	40%
Coartación de la aorta	Sí	No	NR	NR	NR	NR	NR	6%	NR	40%
Defectos del septo ventricular	No	Sí	NR	NR	NR	30%	NR	25%	NR	40%
<i>Músculo-esqueléticas</i>										
Escoliosis	No	No	NR	30%	35%	NR	50%	6%	NR	40%
Anormalidades vertebrales	No	No	NR	NR	32%	6%	50%	25%	NR	100%
Luxación cadera	Sí	No	NR	28%	18%	NR	29%	NR	NR	NR
Laxitud articular	No	No	NR	96%	74%	50%	75%	25%	100%	NR
Clinodactilia del quinto dedo/braquidactilia	Sí	Sí	89%	73%	79%	67%	100%	63%	100%	40%
Persistencia de las almohadillas de los pulpejos de los dedos	Sí	Sí	77%	100%	89%	88%	96%	88%	NR	100%
<i>Digestivo</i>										
Dificultades para alimentarse	No	No	NR	68%	NR	56%	76%	NR	NR	20%
<i>Genitourinario</i>										
Malformaciones renales y/o del tracto urinario	Sí	Sí	NR	34%	28%	53%	30%	19%	NR	NR
Criptorquidia	No	No	NR	NR	24%	15%	29%	NR	NR	NR
<i>Otras</i>										
Infecciones frecuentes	No	Sí	NR	73%	NR	NR	52%	NR	100%	20%

NR: no registra.



y persistencia de almohadilla en los pulpejos de los dedos; la mayoría de estos están presentes en los pacientes descritos en este artículo. Por otro lado, hay anomalías en diferentes sistemas que se presentan con menor frecuencia pero que deben descartarse en todo paciente con diagnóstico clínico de síndrome de Kabuki, dentro de las cuales están: malformaciones del sistema cardiovascular y genitourinario como lo refieren varios de los casos previamente publicados<sup>10,17,19,20</sup>.

El cariotipo de bandas G de alta resolución suele ser normal en la mayoría de los casos. El cariotipo del caso clínico 1 exhibe un aumento de la región heterocromatina 1qh+, considerado una variante normal. Por su parte, en el caso clínico 2 el cariotipo fue normal, aunque mediante esta técnica no se puede descartar la presencia de pequeños reordenamientos cromosómicos o bajos niveles de mosaicismo, como lo descrito en otros pacientes con fenotipo Kabuki<sup>17</sup>. En los pacientes no se han realizado estudios de hibridación genómica comparativa (CGH), ni análisis molecular del gen *MLL2* recientemente implicado, siendo el paso a seguir para poder identificar la etiología y con esto contribuir con la información para establecer la posibilidad de correlación genotipo-fenotipo<sup>18</sup>.

El consejo genético es complicado, por la heterogeneidad en su base genética, por lo que la mayoría de casos son esporádicos; sin embargo, se han descrito pacientes con mecanismos de herencia autosómica dominante. Si los padres no tienen características, se debe considerar una mutación *de novo*; el riesgo de recurrencia sería menor del 1%, pero el individuo afectado podría tener una probabilidad del 50% de transmitir la condición.

La guía de prevención para el síndrome ya está establecida<sup>21</sup>, basada en las posibles complicaciones en función de diferentes edades. En la infancia temprana es importante realizar evaluaciones que permitan descartar o confirmar la presencia de malformaciones en órganos internos, principalmente el corazón, la arteria aorta y el sistema genitourinario. Además debe realizarse la prevención y/o rehabilitación de otros sistemas afectados como son el neurológico, fonoaudiológico, pulmonar, osteomuscular y endocrinológico. Por este motivo, el abordaje es interdisciplinario y el objetivo es ofrecer un mejor pronóstico y calidad de vida.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr*. 1981;99:565-9.
- Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99:570-3.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Palencia R. [Kabuki make-up syndrome A report of 18 Spanish cases]. *Rev Neurol*. 2005;40:473-8.
- Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*. 1988;31:565-89.
- Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;117C:57-65.
- Maas NM, Van de Putte T, Melotte C, Francis A, Schrandt-Stumpel CT, Sanlaville D, et al. The C20orf133 gene is disrupted in a patient with Kabuki syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:562-9.
- Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet*. 2005;67:209-19.
- Sanlaville D, Genevieve D, Bernardin C, Amiel J, Baumann C, de Blois MC, et al. Failure to detect an 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:690-3.
- Wilson GN. Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Med Genet*. 1998;79:112-20.
- Schrandt-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, Gillissen-Kaesbach G, Tinschert S, König R, et al. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr*. 1994;153:438-45.
- Dos Santos BM, Ribeiro RR, Stuaní AS, de Paula e Silva FW, de Queiroz AM. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: dental and craniofacial findings in a Brazilian child. *Braz Dent J*. 2006;17:249-54.
- Morales Peralta E, Chiong Quesada CM, Dyce Gordon E. Síndrome Kabuki. Presentación de dos casos. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. 2008;2:73-6.
- Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, et al. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet*. 2009;54:304-9.
- Milunsky JM, Huang XL. Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet*. 2003;64:509-16.
- Shieh JT, Hudgins L, Cherry AM, Shen Z, Hoyme HE. Triplication of 8p22-8p23 in a patient with features similar to Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140:170-3.
- Schoumans J, Nordgren A, Ruivenkamp C, Brøndum-Nielsen K, Teh BT, Anneren G, et al. Genome-wide screening using array-CGH does not reveal microdeletions/microduplications in children with Kabuki syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:260-3.
- Cusco I, del Campo M, Vilardell M, Gonzalez E, Gener B, Galan E, et al. Array-CGH in patients with Kabuki-like phenotype: identification of two patients with complex rearrangements including 2q37 deletions and no other recurrent aberration. *BMC Med Genet*. 2008;9:27.
- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*. 2011;42:790-3.
- Galan-Gomez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martínez-Frías ML, Frías JL. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet*. 1995;59:276-82.
- Armstrong L, Abd El Moneim A, Aleck K, Aughton DJ, Baumann C, Braddock SR, et al. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A*. 2005;132A:265-72.
- Philip N, Devriendt K, Clayton-Smith J. Management of Kabuki syndrome: a clinical guideline. 2010:1-23.