

PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome Kabuki. Presentación de dos casos

Kabuki's Syndrome. Presentation of two cases

Estela Morales Peralta,¹ Carmen María Chiong Quesada,^{II} Elisa Dyce Gordon.^{III}

Resumen

El Síndrome Kabuki es una enfermedad poco frecuente caracterizada por retraso mental, facie peculiar y múltiples anomalías congénitas. En este trabajo se describen dos pacientes que presentaron los signos principales descritos en esta afección. El diagnóstico fue efectuado a través de la técnica comparativa o de patrón. Se hallaron evidencias clínicas de que la hipertensión arterial y el glaucoma pueden ser manifestaciones tardías de esta entidad. Esta condición puede ser observada en otras poblaciones no necesariamente japonesas, por lo cual debe ser conocida ya que su diagnóstico es importante para el asesoramiento genético con fines preventivos.

Palabras clave: Síndrome Kabuki, dismorfología, asesoramiento genético, prevención.

Abstracts

Kabuki's Syndrome is a rare disease characterized by: mental retardation, peculiar face, and several congenital abnormalities. In this paper we describe two patients showing the main signs described for this ailment. Diagnosis was based on clinical grounds, through the comparative or pattern technique. Clinical evidence was found that arterial hypertension and Glaucoma can be late signs of this condition. As this syndrome can be found in populations other than the Japanese, it must be known by the medical staff since its diagnosis is important for genetic counselling.

Keywords: Kabuki syndrome, dysmorphology, genetic counselling, prevention.

Recibido: 19 de mayo de 2008

Aprobado: 25 de junio de 2008

Introducción

El Síndrome Kabuki es una afección dismórfica poco conocida, fue descrita en Japón en 1981 por Niikawa y Kuroki; cursa con retraso mental, facie peculiar y múltiples anomalías congénitas.¹ En un inicio se pensó que era exclusivo de ese país, donde se estima que su frecuencia es de 1/32000.^{2,3} En la actualidad se han descrito casos procedentes de otras latitudes.⁴

Al ser una enfermedad de descripción reciente, es importante su delineación clínica para el asesoramiento genético con fines preventivos. En este trabajo se presentan dos pacientes con criterios clínicos para identificar este síndrome y se destaca la utilidad del método clínico en el proceso de su diagnóstico.

Estudio clínico

Se aplicó el método clínico estandarizado en la red de genética médica que incluye la obtención de los datos a través de un mismo instrumento.⁵ En todos los casos se obtuvo el consentimiento de los padres para participar en este estudio, publicar sus resultados y la fotografía del paciente. El diagnóstico fue efectuado aplicando el método comparativo o de patrón.

Antecedentes personales de interés:

Caso No. 1 (Figura. 1)

Paciente de 4 años de edad, femenina, hija tercera de una pareja de 29 y 33 años la madre y el padre respectivamente, sanos y sin antecedentes patológicos familiares de interés y no consanguíneos. Historia

¹ Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Primer y Segundo grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. E.mail. estela@cngen.sld.cu

^{II} Especialista de Primer grado en Genética Clínica. Profesor Instructor, Centro Provincial de Genética de Camagüey. Cuba

^{III} MSc. en Trabajo Social. Especialista de Primer y Segundo grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética de Camagüey. Cuba

Síndrome Kabuki

obstétrica: E₃, P₃, A₀, (Embarazos, Partos, Abortos) período intergenésico corto, bajo peso materno, amenaza de aborto en primer trimestre. Estudios prenatales: Alfafetoproteína y ultrasonidos normales. Nacimiento a las 39 semanas de gestación, parto fisiológico, con un peso de 2 300g, talla: 46 cms, CC: 31 cms, CT: 32 cms; pobre succión, cierre precoz de la fontanela anterior, escasa ganancia de peso que llegó a la desnutrición en el primer año de vida por un síndrome de mala absorción, retardo en el desarrollo psicomotor (caminó a los 2 años) y en el lenguaje. Ingresada en varias ocasiones por procesos respiratorios inflamatorios recurrentes y otitis media crónica resistente a tratamiento.

Caso No. 2 (Figura 2)

Paciente masculino de 26 años de edad, los padres en el momento de la concepción tenían adecuada edad para la reproducción (28 años el padre y 26 la

madre). No se refieren antecedentes familiares, ni consanguinidad. La pareja tuvo un embarazo anterior del que fue producto una hembra, que a través del estudio clínico se concluyó era una adulta sana. Los estudios realizados durante el período prenatal –que incluyeron alfafetoproteína y ultrasonido- fueron normales. Parto a término y fisiológico, con peso de: 2 800 g y talla de 48 cm. Se refieren alteraciones gastrointestinales durante el primer año de vida, retardo psicomotor y otitis a repetición.

Los signos clínicos hallados a través de la exploración física de estos pacientes, y los descritos en esta afección son resumidos en la tabla 1.

Discusión

El Síndrome Kabuki (MIM: 147920) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por múltiples anomalías congénitas y retraso mental.⁶ Sus signos faciales típicos están presentes desde momentos tempranos de la vida y son cruciales para su diagnóstico.

Tabla 1. Signos clínicos descritos en el Síndrome Kabuki y hallados en los pacientes de este estudio.

Signos clínicos descritos	Caso 1	caso 2
Retardo en crecimiento pre y postnatal	+	+
Microcefalia	-	-
Orejas grandes y prominentes	+	+
Otitis media recurrente	+	+
Pérdida en la audición	-	+
Fisuras palpebrales largas	+	+
Eversión del tercio distal del párpado inferior	+	+
Ptoxis, esclera azul	+	+
Cejas arqueadas, esparcidas y anchas	+	+
Columela nasal corta	+	+
Caries frecuentes	+	+
Esmalte hipoplásico	+	+
Alteración cardiovascular	+	-
Resp: Neumonía por aspiración	-	
Alteraciones oftalmológicas	Miopía	Glaucoma
Alteraciones gastrointestinales	+	-
Ectopia renal	-	-
Alteraciones vertebrales.	-	-
Hiperlaxitud articular	+	+
Clinodactilia del 5to dedo.	+	+
Manchas café con leche	-	+
Hirsutismo	+	+
Retraso mental	+	+
Susceptibilidad a infecciones	+	+
Caso esporádico	+	+
Cariotipo	46, XX	46, XY
Otros		Hipertensión arterial

+: presente, -: ausente

Fuente: Exploración clínica y Online Mendelian Inheritance in Man.⁶ (OMIN)

Figuras 1 y 2. Se observa en ambos pacientes signos faciales característicos del Síndrome Kabuki que incluyen: hendiduras palpebrales amplias, eversión de la porción externa del párpado inferior, cejas arqueadas, orejas grandes y protuberantes.



El resto de los criterios mayores para el diagnóstico de esta enfermedad son: retardo en el crecimiento y desarrollo -pre y postnatal-, patrones dermatoglíficos inusuales, afectación del coeficiente de inteligencia, anomalías esqueléticas y en órganos internos; todos evidentes en los casos presentados y que ponen el sello a esta entidad.^{2,3} Otras de sus manifestaciones que conforman su amplio espectro clínico también han sido descritas por varios autores.^{1-3,7} Entre estas se hallan la hipoacusia moderada, presente en el paciente número 2. Se plantea que la pérdida auditiva puede ser mixta, ya sea como consecuencia de otitis media crónica, debida a malformaciones en el oído, o por alteraciones neurosensoriales.² De igual forma, deben tenerse en cuenta la aparición de complicaciones que incluyen: manifestaciones autoinmunes (anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.), cáncer (neuroblastoma), por ello es importante el seguimiento periódico de estos pacientes.^{4, 8-10}

El paciente dos presenta signos no descritos que han aparecido con el arribo a la adultez; estos incluyen: hipertensión y glaucoma. Hasta la fecha no se han encontrado que estas manifestaciones sean secundarias a otras condiciones patológicas coincidentes. Es probable que formen parte de esta entidad y sean de aparición tardía. Aunque se plantea que en esencia la expresión clínica del Síndrome Kabuki sea similar a lo largo de toda la vida,⁴ el hecho de que la mayoría de los casos hayan sido descritos en la literatura en edades

pediátricas limita datos relativos a su evolución.^{4, 11, 12} Según la bibliografía revisada esta afección se presenta generalmente de forma esporádica, como en los pacientes que presentamos en este trabajo. La causa del Síndrome Kabuki se mantiene desconocida. Se han descrito familias con patrones de herencia autosómica dominante, recesiva ligada al cromosoma X e incluso se ha asociado a numerosas anomalías citogenéticas, ninguna que impresiona específica.¹³ Estos hallazgos del laboratorio, junto a la naturaleza multisistémica de esta afección, sugieren que el Síndrome Kabuki pudiera estar causado por una microduplicación que afecta varios genes o por un gen que regula varios genes “blancos” o claves.

En los casos estudiados no se observaron anomalías cromosómicas visibles por técnicas citogenéticas convencionales, con un nivel de resolución de 500 bandas. No se descarta la posibilidad en estos pacientes de hallar alteraciones citogenéticas, a través de estudios de mayor resolución o técnicas de citogenética molecular.

Tal vez la opinión de expertos, relativa a que esta entidad es poco frecuente fuera de Japón, ha hecho que su diagnóstico no se tenga presente en otros sitios y ello haya limitado la delineación de su cuadro clínico.¹¹ Si bien esta afección parece ser común en Japón, debe tenerse en cuenta en otras latitudes.³ Es importante realizar el diagnóstico precoz de esta enfermedad para ofrecer asesoramiento genético a fin de brindar medidas preventivas específicas para rehabilitar a estos enfermos físico psíquico y socialmente, y dar de esta forma seguimiento al estudio clínico genético realizado en nuestro país a las personas con discapacidades mentales.¹⁴

En la actualidad, en enfermedades como el Síndrome Kabuki de reciente descripción -sin estudios complementarios disponibles para confirmar su diagnóstico- es indudable que es el médico, con la aplicación de las habilidades que lo ha caracterizado, ello es el método clínico, quien puede concluir su diagnóstico certero; pues aunque el siglo XIX fue conocido como el de la clínica, porque se describieron muchas enfermedades,¹⁵ aún en nuestros días se continúan conociendo nuevas entidades -especialmente aquellas de causa genética- que aún requieren de la delineación de sus manifestaciones clínicas.⁶ Así, la clínica continúa siendo una ciencia en desarrollo que aporta al conocimiento humano.

Referencias bibliográficas

1. Jones K L. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Montreal: W.S. Saunders Company; 2004: 76 – 77.
2. Genevieve D, Amiel J, Viot G, Le Merrer M, Sanlaville D, et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129(1):64-8.
3. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet*. 2005 Mar; 67(3):209-19.
4. Pascual – Castroviejo I, Pascual – Pascual SI, Velazque – Fragua R, Palencia R. Kabuki make – up syndrome. A report of 18 Spanish cases. *Rev Neurol*. 2005 Apr 16-30;40(8):473-8.
5. Lantigua Cruz A: Programa de Genética Clínica. En: Granda Ibarra H, Heredero Baute L, Lantigua Cruz A, Menéndez Camporredondo F, Quintana Aguilar J, Rodríguez Peña L. Programa para el diagnóstico y prevención de malformaciones congénitas y enfermedades hereditarias. La Habana: Imprenta Instituto Superior de Ciencias Médicas; 1986. p 19-25.
6. Online Mendelina Inheritance in Man. Agosto. 2008. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
7. Fahimm SS, Adam JE. Acanthosis Nigricans in Kabuki Syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2004 May-Jun;8(3):157-61.
8. Shalev SA, Clarke LA, Koehn D, Langlois S, Zackai EH, Hall JG, McDonald McGinn DM. Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 2004 Mar 1;125^A(2):191-200.
9. Ming JE, Russell KL, McDonald – McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Jan 30;132(3):260-2.
10. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1 073 children with cancer. *Am J Med Genet A*. 2005 Apr 15;134(2):132-43.
11. de Souza JC, Ribeiro TC, Ribeiro RC. Kabuki make-up syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 1996 Sep-Oct;72(5):341-4.
12. Luerssen K, Ptok M. Niikawa-Kuroki (Kabuki) syndrome and hearing impairment HNO. 2004 May;52(5):451-4.
13. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet*. 2005 Mar;67(3):209
14. Grupo central de investigaciones especiales. Por la vida. Estudio psicosocial de las personas con discapacidades y estudio psicopedagógico, social y clínico-genético de las personas con retraso mental en Cuba. Ciudad de la Habana: Casa Editorial Abril; 2003. pp: 58-66.
15. Moreno MA. El diagnóstico médico. Principios seculares y problemas actuales. Ciudad de la Habana: Editorial científico Técnica; 2001. p 1-178

