

## PRESENTACIÓN DE CASO

### Presentación de un paciente con síndrome Kabuki

### Presentation of a Patient with Kabuki Syndrome

**Gloria Elena Fernández Pérez<sup>1</sup>, Elayne Esther Santana Hernández<sup>2</sup>, Arianna Rodríguez Escalona<sup>3</sup>, Yoania Oro Moreno<sup>3</sup>, Sandra Bárbara Silva Fernández<sup>3</sup>**

1. Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Segundo Grado de Medicina General Integral. Asistente. Centro Municipal de Genética de Gibara. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética de Holguín. Holguín. Cuba.
3. Licenciada en Enfermería. Instructor. Filial de Ciencias Médicas Gibara. Holguín. Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome Kabuki es una enfermedad genética poco frecuente, caracterizada por discapacidad intelectual, facie peculiar y múltiples anomalías congénitas. Fue descrita en Japón en 1981 por Niikawa y Kuroki; en un inicio se concibe como exclusiva de ese país, donde se estima que su frecuencia es de 1/32000. En la actualidad se han descrito casos procedentes de otras latitudes. Existe un amplio espectro de problemas congénitos asociados al síndrome de Kabuki, con grandes diferencias entre unos y otros individuos. Algunos de los problemas más comunes son defectos cardíacos (30 %), anomalías del tracto urinario, pérdida de audición (50 %), hipotonía y deficiencias de crecimiento postnatal (83 %). En este trabajo se describió un niño de tres años, que habita en el municipio Gibara y presentó los signos principales descritos en esta afección. Al ser una enfermedad de descripción reciente, es importante su delineación clínica para el asesoramiento genético con fines preventivos.

**Palabras clave:** síndrome Kabuki, dismorfología, asesoramiento genético, prevención.

---

## ABSTRACT

Kabuki syndrome is a rare disease of genetic origin, characterized by varying degrees of intellectual disability, quirky facie and multiple congenital anomalies. It was described in Japan in 1981 by Niikawa and Kuroki; is initially conceived as unique to that country, where an estimated frequency is 1/32000. At present there have been reports from other latitudes. There is a wide spectrum of congenital problems associated with Kabuki syndrome, with big differences between them and other individuals. Some of the most common problems are heart defects (30 %), urinary tract abnormalities, hearing loss (50 %), hypotonia, and postnatal growth deficiency (83 %). In this work, a three -year- old boy, who lives in the Gibara municipality and presented the main signs described for this condition was presented. Being a newly described disease, its clinical delineation is important for genetic counseling for preventive purposes.

**Keywords:** Kabuki syndrome, dysmorphology, genetic counseling, prevention.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki fue descrito inicialmente en 1981 de forma simultánea en la población infantil nipona, por Niikawa y Kuroki y colaboradores de ambos autores <sup>1</sup>. Desde entonces se han publicado nuevos casos, tanto dentro, como fuera de Japón. Se considera que su incidencia es similar entre las distintas razas <sup>2</sup>.

Este síndrome presenta características faciales como son: fisura palpebral alongada, eversión del tercio lateral de párpado inferior, cejas arqueadas con tercio lateral despoblado, raíz nasal ancha, con punta deprimida, pabellones auriculares grandes y dismórficos, también se describe paladar ojival, fisura palatina, micrognatia, alteración de la dentición, raíz de implantación del cabello baja, fosita o apéndice preauricular <sup>3</sup>. Otras características de los afectados por este síndrome incluyen anomalías del esqueleto, laxitud en las articulaciones, baja estatura y patrones inusuales de huellas dactilares.

En términos de desarrollo, los individuos padecen una discapacidad intelectual entre leve y moderada (92 %). Los niños afectados por este síndrome tienen características distintivas de comportamiento, ejemplo, el 50 % de los pacientes son descritos como inusualmente sociables, el 30 % sólo mantienen una mínima interacción con las personas de su entorno; el 74 % desarrollan

rutinas, y el 87 % mantienen una disposición alegre<sup>4</sup>. Sólo algunos tienen una inteligencia normal, aunque muchos de estos tienen diferencias de aprendizaje, como resistencia a la coordinación motora fina y mayor habilidad para pronunciar, además de tener una buena memoria.

Estudios publicados detallan una duplicación submicroscópica en el cromosoma 8, porción 8p22-23. Se realizan investigaciones que revelan nuevas mutaciones en esta enfermedad como MLL2. Otros estudios recientes destacan la aparición de pacientes coreanos en los que se encuentran mutados el gen MLL2 y en el gen KDM6A con fenotipos diferentes. También, se plantea la influencia epigenética que tiene este síndrome en relación con la expresividad tan variable como las manifestaciones clínicas en los individuos de una misma familia. La conducta de estos pacientes es variable en dependencia de las alteraciones en el genotipo y se programa para los niños con espectro autista y otros desordenes en el neurodesarrollo, tratamientos que aun se encuentran en ensayos clínicos<sup>5-8</sup>.

Los niños con síndrome Kabuki tienen a menudo poco tono muscular. Esto afecta tanto las actividades motoras finas como las gruesas. Casi todos los niños se benefician de la terapia física y ocupacional, un número significativo sufre de convulsiones. La mayoría de los niños con el síndrome Kabuki tiene una incapacidad intelectual que fluctúa de leve a moderada<sup>8</sup>. Algunos pueden seguir un programa escolar regular, aunque puede que necesiten ayuda con el lenguaje. Muchos de los niños mayores (en la adolescencia temprana) han aprendido o están aprendiendo a leer en un nivel medio.

Al ser una enfermedad de reciente descripción, es importante su delineación clínica y el conocimiento de la misma para poder brindar el asesoramiento genético con fines preventivos. En este trabajo se presenta un paciente con los criterios clínicos para identificar este síndrome y se destaca la utilidad del método clínico para su diagnóstico.

Se aplicó el método clínico, de comparación o de patrón, al delinear bien el fenotipo se llegó al diagnóstico clínico de este síndrome. Se confeccionó historia clínica genética, se realizó examen físico, incluyendo fotos del paciente, con el consentimiento de los padres para estudiar el caso.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente de tres años de edad, masculino, primer hijo de una pareja de 24 y 20 años la madre y el padre respectivamente, sanos y sin antecedentes patológicos familiares de interés genético y

no consanguíneos; atendido en la consulta por dismorfias faciales, retraso en el lenguaje, poco tono muscular, talla y peso por debajo del tercer percentil para su sexo y edad.

Historia obstétrica de la madre: dos embarazos, un parto, un aborto provocado, madre obesa con anemia moderada tratada en primer trimestre, asmática y epiléptica. Estudios prenatales: marcador del primer trimestre, alfafetoproteína y ultrasonidos normales.

El nacimiento en el Hospital de Gibara ocurrió a las 41,2 semanas de gestación por parto distócico por cesárea por criterio obstétrico, con un peso de 3 390 g, talla 51 cm, circunferencia cefálica 34 cm, circunferencia torácica 33 cm; depresión severa al nacer (Apgar 3-6).

Se remitió por una infección del recién nacido al Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico de Holguín, donde se mantuvo, por un período de 14 días, con tratamiento con antibióticos.

Se le realizó un seguimiento más detallado de su desarrollo psicomotor y se delineó bien el fenotipo: las dismorfias que presenta no es debido a este sufrimiento agudo al nacer, ya que presenta alteraciones óseas como escoliosis, alteraciones gastrointestinales como reflujo gástrico, y múltiples dismorfias faciales dadas por, frente amplia, implantación alta del cabello, cejas alargadas bien pobladas, hendiduras palpebrales largadas, ojos almendrados ([fig.](#)), orejas grandes y despegadas, además del retraso del lenguaje y con ello la discapacidad cognitiva, que aún no se ha evaluado por el Centro de Diagnóstico.



**Fig.** Características faciales del paciente con síndrome de Kabuki

En el examen físico se encontraron hallazgos que fueron de gran importancia para la delinear el fenotipo y llegar al diagnóstico clínico.

Signos clínicos hallados al examen físico del paciente:

- Retraso crecimiento postnatal
- Orejas grandes y prominentes
- Fisuras palpebrales largas
- Ptosis y esclera azul
- Cejas arqueadas, espaciadas y anchas
- Respiratorio: Neumonía por aspiración
- Alteraciones gastrointestinales
- Alteraciones vertebrales
- Hirsutismo
- Discapacidad cognitiva
- Susceptibilidad a infecciones
- Poco tono muscular
- Alteraciones oftalmológicas miopía

## **DISCUSIÓN**

El síndrome Kabuki es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por múltiples anomalías congénitas y discapacidad intelectual de grado variable. Sus signos faciales típicos están presentes desde momentos tempranos de la vida que son esenciales para su diagnóstico <sup>1</sup>.

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 el caso presentado <sup>2,3</sup>.

Otras de sus manifestaciones que conforman su amplio espectro clínico y son descritas por varios autores<sup>1-7</sup>, se hallan las anomalías visuales, presentes en este paciente<sup>2</sup>. La aparición de complicaciones incluyen: manifestaciones autoinmunes (anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.), cáncer (neuroblastoma), por ello es importante el seguimiento periódico de estos pacientes<sup>4-8</sup>.

Según la bibliografía revisada esta afección se presenta generalmente de forma esporádica, como en el paciente que se presenta en este trabajo. La causa del síndrome Kabuki se mantiene desconocida.

Se describen familias con patrones de herencia autosómica dominante, recesiva ligada al cromosoma X e incluso se asocia a numerosas anomalías citogenéticas, ninguna que impresiona específica<sup>5-9</sup>. 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.

La opinión de expertos, relativa a que esta enfermedad es poco frecuente fuera de Japón, dificulta su diagnóstico y ello limita la delineación de su cuadro clínico<sup>3-7</sup>. Si bien esta afección parece ser común en Japón, debe tenerse en cuenta en otras latitudes<sup>3</sup>. Es importante realizar el diagnóstico precoz de esta enfermedad para ofrecer asesoramiento genético a fin de brindar medidas preventivas específicas para rehabilitar a estos pacientes física, psíquica y socialmente, y dar de esta forma seguimiento al estudio clínico genético realizado en 2002-2003 en todo el país a las personas con discapacidades.

En la actualidad, en enfermedades como el síndrome Kabuki, sin estudios complementarios disponibles en los laboratorios de biología molecular del país, es de gran importancia la aplicación del método clínico, con el que se puede concluir su diagnóstico certero; pues aunque el siglo XIX es conocido como el de la clínica, porque se describieron muchas enfermedades, aún actualmente, continúan apareciendo nuevas enfermedades especialmente aquellas de causa genética, que requieren de la delineación de sus manifestaciones clínicas. Así, la clínica es una ciencia en desarrollo que aporta al conocimiento humano.

Es muy necesario realizar diagnóstico diferencial de esta enfermedad con todas las afecciones que están incluidas dentro del espectro autista, y otras, que tiene retardo en el neurodesarrollo en edades tempranas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Diagnóstico clínico en el síndrome de Kabuki: fenotipo y anomalías asociadas en dos casos nuevos. Arch Argent Pediatr. 2014; 112(1):26-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e13>
2. Crane B, Alpert PT, Cyrkiel D, Jauregui A. Kabuki syndrome: a challenge for the primary care provider. J Am Assoc Nurse Pract. 2013 [citado 21 sep 2013]; 25(10):522-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2327-6924.12044/abstract>

3. Rangasamy S, D'Mello SR, Narayanan V. Epigenetics, autism spectrum, and neurodevelopmental disorders. *Neurotherapeutics*. 2013 [citado 24 sep 2013]; 10(4):742-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805864/>
4. Kim SJ, Cho SY, Maeng SH, Sohn YB, Kim SJ, Ki CS, et al. A novel MLL2 gene mutation in a Korean patient with Kabuki syndrome. *Korean J Pediatr*. 2013 [citado 2 sep 2013]; 56(8):355-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764261/>
5. Elmouhtadi A, Redouane F. Kabuki make-up syndrome with bilateral dislocation of the hip. *Iran J Pediatr*. 2013 [citado 12 ene 2014]; 23(2):239-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3663323/>
6. Ratbi I, Fejjal N, Micale L, Augello B, Fusco C, Lyahyai J, et al. Report of the First Clinical Case of a Moroccan Kabuki Patient with a Novel MLL2 Mutation. *Mol Syndromol*. 2013 [citado 12 ene 2014]; 4(3):152-6. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/346798>
7. Yuan SM. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Cardiol J*. 2013 [citado 12 ene 2014]; 20(2):121-4. Disponible en: <http://czasopisma.viamedica.pl/cj/article/view/CJ.2013.0023/24923>
8. Courcet JB, Faivre L, Michot C, Burguet A, Perez Martin S, et al. Clinical and molecular spectrum of renal malformations in Kabuki syndrome. *J Pediatr*. 2013 [citado 12 ene 2014]; 163(3):742-6. Disponible en: <http://www.jpeds.com/article/S0022-3476%2813%2900239-4/abstract>
9. Schulz Y, Freese L, Mänz J, Zoll B, Völter C, Brockmann K, et al. CHARGE and Kabuki syndromes: a phenotypic and molecular link. *Hum Mol Genet*. 2014 [citado 19 mar 2014]; 23(16):4396-405. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CHARGE+and+Kabuki+syndromes%3A+a+phenotypic+and+molecular+link>

Recibido: 29 de abril de 2013

Aprobado: 19 de mayo de 2014

Dra. *Elayne Esther Santana Hernández*. Centro Municipal de Genética de Gibara. Holguín. Cuba.  
Correo electrónico: [esantana@hpuh.hlg.sld.cu](mailto:esantana@hpuh.hlg.sld.cu)