

C. González Armengod, A. García-Alix,
M. del Campo, J.M. Garrido, J. Quero

An Esp Pediatr 1997;47:429-431.

Introducción

El síndrome de Kabuki fue descrito inicialmente en 1981 de forma simultánea por Niikawa y cols.⁽¹⁾ y Kuroki y cols.⁽²⁾ en la población infantil nipona. Desde entonces se han ido publicando nuevos casos tanto dentro como fuera de Japón. Aunque actualmente se piensa que su incidencia es similar entre las distintas razas⁽³⁾, siendo ésta estimada en torno a 1 por cada 32.000 recién nacidos vivos⁽⁴⁾, en España, que sepamos, sólo hay 5 casos descritos⁽⁵⁾, todos ellos de una misma región y publicados por los mismos autores.

Presentamos un paciente diagnosticado, en la infancia precoz, de síndrome de Kabuki. El propósito de nuestra comunicación es: 1) fomentar el reconocimiento de este síndrome cuyos rasgos pueden ser, a nuestro entender, ya reconocibles desde las primeras etapas de la vida, y 2) aportar información clínica y neuropatológica previamente no descrita en este cuadro.

Caso clínico

Varón de tres meses de edad, remitido desde otro hospital con los diagnósticos de cardiopatía compleja con crisis recurrentes de cianosis y rasgos dismórficos sin filiar. Era el primer hijo de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. El embarazo fue complicado por la existencia de metrorragias desde el tercer mes que precisaron reposo. El parto fue prematuro, a las 34 semanas de gestación, por vía vaginal. La puntuación de Apgar al minuto y los 5 minutos fue de 7 y 8, respectivamente. El peso, la talla y el perímetro cefálico estaban en el percentil 10 para su edad gestacional.

El examen físico, a su ingreso en nuestra Unidad, mostró la existencia de telecantus, eversión del tercio lateral de los párpados inferiores con pliegue palpebral elongado, cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado, ojos de aspecto almendrado (Fig. 1a), raíz nasal ancha con punta deprimida y alas levemente hipoplásicas, boca pequeña con labio superior en V invertida, paladar ojival, micrognatia y pabellones auriculares grandes y anormalmente plegados. La implantación del cabello era baja tanto en región frontal como occipital. También destacaba

Síndrome de Kabuki, un cuadro reconocible desde la infancia precoz



Figura 1a. Detalle de los párpados y ojos a los 3 meses de edad. Notese la eversión del tercio lateral de los párpados inferiores, el telecantus y el aspecto almendrado de los ojos.

la existencia de un tórax ancho con mamilas separadas, un surco palmar transversal bilateral y braquidactilia del 5º dedo de ambas manos. Presentaba subcianosis perioral y subungueal. Durante su ingreso presentó crisis frecuentes de cianosis marcada que cedían con sedación. Los exámenes neurológicos secuenciales mostraron una marcada hipoactividad motora, con patrones motores cualitativamente normales, hipotonía global (más marcada de cinturas que de eje), y una ligera hiperreflexia osteotendinosa sin clonus. La neuroconducta era pobre para su edad postconcepcional; no mostraba sonrisa espontánea, ni emitía sonidos guturales y el llanto era débil y mal modulado. Sin embargo, mostraba orientación visual y auditiva y establecía contacto con el medio ambiente y con el examinador.

Como anomalías viscerales presentaba una cardiopatía compleja; atresia pulmonar, agenesia del 6º arco, comunicaciones interventriculares subaórtica y muscular grandes y múltiples colaterales sistémico-pulmonares, y un riñón único derecho confirmado por ultrasonografía y urografía intravenosa. La ultrasonografía cerebral al ingreso mostró una leve hiperecogenicidad periventricular y el EEG fue normal. El examen radiológico del esqueleto mostró un discreto ensanchamiento en cono de las metafisis. Los estudios serológicos y cultivos de virus en sangre y orina para infección connatal (TORCH) fueron negativos. El examen del fondo ocular mostró una leve excavación papilar. El cariotipo fue normal, 46XY.

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia: Alfredo García-Alix. Servicio de Neonatología.
Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. Avenida Marítima del Sur s/n.
Las Palmas de Gran Canaria 35016.

Recibido: Mayo 1996

Aceptado: Agosto 1997



Figura 1b. El paciente a los 7 meses de edad. Se aprecia la raíz nasal ancha, la punta nasal rectificada, las alas nasales levemente hipoplásicas, la boca pequeña, la micrognatia y los pabellones auriculares grandes, así como, el aspecto oriental característico de estos pacientes.

En las revisiones periódicas ambulatorias hasta los 8 meses, el paciente presentó un marcado retraso global del crecimiento (peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3 para su edad) y del desarrollo psicomotor (DDST); el sostén cefálico fue alcanzado a los 5 meses, hasta los 6 meses no fue capaz de tomar un objeto y llevarlo a la boca, y en la última revisión, a los 8 meses, no mostraba sedestación, no cambiaba los objetos de mano, no imitaba sonidos del habla ni decía papá o mamá indistintamente, pero mostraba reacciones de satisfacción o fastidio y reconocía su entorno y familia. Los rasgos dismórficos se mantuvieron (Fig. 1b), haciéndose más evidente la existencia de almohadillas fetales en el pulpejo de los dedos de las manos y los pies. La cianosis permaneció constante por lo que a los 8 meses se realizó una cirugía paliativa de la cardiopatía falleciendo en el postoperatorio inmediato. Además de las alteraciones morfológicas y orgánicas conocidas, el examen necrópsico mostró la existencia de una microencefalia; peso del cerebro postfijación 570 g (valores normales para su edad: 770±96). El examen del cerebro mostró un patrón circunvolucional normal, una ligera dilatación de las astas frontales de

Tabla I Principales características del síndrome de kabuki

ANOMALIAS FACIALES:

Universales

Fisura palpebral elongada
Eversión del tercio lateral párpado inferior
Cejas arqueadas con tercio lateral despoblado
Raíz nasal ancha, con punta deprimida
Pabellones auriculares grandes y dismórficos

Ocasionales

Paladar ojival, fisura palatina, micrognatia, dentición anormal, raíz de implantación del cabello baja, fosita o apéndice preauricular.

SIGNOS NEUROLOGICOS

Hipotonía
Retraso mental leve o moderado

RETRASO GLOBAL DEL CRECIMIENTO POSTNATAL

ANOMALIAS ESQUELETICAS:

Anomalías vertebrales: hemivértebras, vértebras en mariposa, escoliosis.
Braquidactilia del quinto dedo
Ocasionales: coxa valga, luxación congénita de cadera, luxación de rodilla, epífisis en cono.

ALTERACIONES DERMATOGLIFICAS:

Almohadillas fetales en el pulpejo de los dedos de las manos y de los pies
Ausencia de triradius c o d, fusión de triradius cd o bc

MALFORMACIONES ORGANICAS

Cardiopatía congénita
Anomalías renourogenitales

los ventrículos laterales, así como, un escaso relieve de las olivas bulbares y acintamiento del núcleo delgado. En el examen microscópico los únicos hallazgos patológicos fueron la presencia de gliosis moderada a nivel periependimario, así como, microcalcificaciones en el parénquima cerebral.

Discusión

El síndrome de Kabuki se caracteriza por facies peculiar con una serie de rasgos dismórficos menores, que dan al niño un aspecto orientaloide bastante característico, retraso mental leve o moderado, retraso del crecimiento postnatal, anomalías esqueléticas y alteraciones dermatoglíficas (Tabla I). En las primeras series publicadas, se señaló que las malformaciones viscerales eran poco frecuentes^(1,2). Sin embargo, conforme han ido apareciendo nuevos casos, se ha visto que un porcentaje elevado de estos niños presenta dichas anomalías, afectando principalmente al sistema cardiovascular, renal y urogenital. Ohdo y cols⁽⁶⁾ fueron los primeros en llamar la atención sobre la asociación de cardiopatía congénita con el síndrome de Kabuki. Aproximadamente un 55% de los casos presenta cardiopatía congénita⁽⁷⁾, siendo la coartación de aorta, en un 25%, la más frecuente. En la serie española publicada recientemente por Galán y cols.⁽⁵⁾, cuatro de los cinco pacientes (80%) tenían cardiopatía; pero tan sólo uno

de ellos presentaba coartación de aorta. En cuanto a las anomalías reno-urogenitales, éstas pueden ser muy variadas (riñón en herradura, pelvis renal bífida, fístula rectovaginal, micropene, criptorquidia) y no parece que ninguna se asocie con más frecuencia que el resto. La presencia de un riñón único, como ocurría en nuestro paciente, no ha sido previamente descrita.

El retraso mental leve o moderado es un hallazgo prácticamente constante en este síndrome, sin embargo, existe muy poca información acerca de las manifestaciones neurológicas durante la infancia, así como, acerca de las anomalías cerebrales de estos pacientes. Aunque las principales características del síndrome son similares entre la población oriental y el resto, determinados signos neurológicos como hipotonía, dificultad de la succión-deglución, e hiperlaxitud articular parecen ser problemas más importantes y frecuentes en los pacientes no japoneses^(3,8). Nuestros hallazgos de alteración en la neuroconducta y retraso global del desarrollo motor desde los primeros meses de vida, no han sido previamente referidos y pueden ayudar a caracterizar mejor el cuadro neurológico durante la infancia temprana. La microcefalia ha sido referida en un 36% de los pacientes no japoneses⁽³⁾ y atrofia cerebral en un 4% de los pacientes japoneses⁽⁴⁾. Sin embargo, es incierto si estas anomalías están presentes al nacimiento o se desarrollan posteriormente debido a problemas relacionados con las malformaciones orgánicas asociadas a este síndrome, y en que grado son responsables del desarrollo neurológico adverso. En nuestro paciente, la presencia de ligera dilatación ventricular, asociada con moderada gliosis reactiva periependimaria y microcalcificaciones en la sustancia blanca, son hallazgos sugestivos de lesión hipóxico-isquémica periventricular⁽⁹⁾. El hecho de que la microcefalia se desarrolle postnatalmente hace plausible que estas lesiones del sistema nervioso central fuesen secundarias a la cardiopatía cianósica del paciente. Sin embargo, nuestro estudio neuropatológico no puede descartar trastornos primarios como la disgenesia de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales corticales y/o la alteración del crecimiento de los árboles dendríticos de las neuronas piramidales. Estos hallazgos se han observado, mediante el método de Golgi o sus modificaciones, en otros cuadros y síndromes que cursan con retraso mental, en quienes los métodos diagnósticos y aun el estudio neuropatológico estándar fracasan para establecer las razones estructurales de la alteración cognoscitiva⁽¹⁰⁾.

La etiología del síndrome de Kabuki se desconoce; no parece obedecer a ningún tipo de herencia mendeliana, aunque hay publicada una familia con tres miembros afectados y posible herencia autosómica dominante⁽¹¹⁾. Tampoco se encuentran anomalías constantes en el cariotipo, pero en tres casos se ha descrito una alteración en el brazo corto de los cromosomas X e Y⁽⁴⁾. Por otra parte, se ha señalado la existencia de similitudes entre el síndrome de Kabuki y el síndrome del cromosoma X en anillo⁽¹²⁾, entre ellas, algunos rasgos faciales y la asociación con coartación de aorta y válvula aórtica bicúspide. Estos hechos, junto con las propias características del síndrome, sugestivas de tratarse de una microdelección, ha llevado a varios autores a pensar

que el defecto se pudiera localizar en las regiones pseudo-autosómicas de los cromosomas X e Y⁽⁴⁾. Ultimamente, tras el hallazgo de la microdelección en el brazo largo del cromosoma 22 en el llamado síndrome CATCH 22, se ha sugerido que algunos de los casos previamente descritos como síndrome de Kabuki pudieran corresponder a este nuevo cuadro.

La mayoría de los casos previos publicados se han diagnosticado en la infancia tardía y preadolescencia. Sin embargo, los rasgos faciales característicos -aspecto global orientaloide - presentes desde las primeras etapas de la vida, junto con el retraso del crecimiento postnatal y las tempranas desviaciones en el desarrollo psicomotriz, permiten establecer precozmente la sospecha diagnóstica. Creemos, pues, importante fomentar el conocimiento de este síndrome, no sólo entre los distintos especialistas pediátricos que puedan verse implicados (neurólogos, cardiólogos, nefrólogos, etc.), sino también entre los neonatólogos y pediatras generales, para posibilitar un diagnóstico temprano y así poder ofrecer a los padres una orientación sobre el pronóstico, manejo y futuro de estos pequeños.

Bibliografía

- 1 Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsaw 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**:565-569.
- 2 Kuroki Y, Suzuki Y, Chio 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**:570-573.
- 3 Schrandner-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, et al: The Kabuki (Niikawa-Kuroki) Syndrome: Further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr* 1994; **155**:438-445.
- 4 Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; **31**:565-589.
- 5 Galán-Gómez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maeso C, Martínez-Frías ML, Frías JL: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet* 1995; **59**:276-282.
- 6 Ohdo S, Makodoro H, Sonoda T, et al: Kabuki make-up Syndrome (Niikawa-Kuroki Syndrome) associated with congenital heart disease. *J Med Genet* 1985; **22**:126-7.
- 7 Hughes HE, Davies SJ: Coartaction of the aorta in Kabuki Syndrome. *Arch Dis Child* 1994; **70**:512-514.
- 8 Philip N, Meinecke P, David A, et al: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: a study of 16 non Japanese patients. *Clin Dysmorph* 1992; **1**:63-77.
- 9 Paneth N, Rudelli R, Kazam E, Monte W: Brain damage in the pre-term infant. Clinics in Developmental Medicine No. 131. Mac Keith Press 1994.
- 10 Huttenlocher PR: Dendritic and synaptic pathology in mental retardation. *Pediatric Neurology* 1991; **7**:79-85.
- 11 Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A: Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome. *Am J Med Genet* 1989; **33**:376-381.
- 12 Dennis NR, Collins AL, Crolla JA, Cockwell AE, Fisher AM, Jacobs PA: Three patients with ring (X) chromosomes and severe phenotype.