



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



**“SÍNDROME DE KABUKI: REPORTE
DE UN CASO EN MÉXICO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA”**

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA
P R E S E N T A:
**DRA. MARÍA MAGDALENA
TINAJERO ESQUIVEL**



MÉXICO, D.F.

2002

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

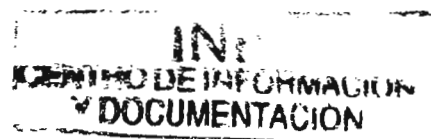
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SÍNDROME DE KABUKI: REPORTE DE UN CASO EN
MÉXICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA LA
DRA. MARÍA MAGDALENA TINAJERO ESQUIVEL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GENÉTICA MÉDICA



TUTORA

Dra. Ariadna Estela González del Angel

CO-TUTORA

Dra. Victoria del Castillo Ruíz

México, D.F.

2002

A mis queridísimos papás y a mi hermano como reconocimiento a su invaluable apoyo para la culminación de mi especialidad. Gracias por haber estado conmigo en los buenos y en los malos momentos.

A Marco Antonio, mi compañero de vida: recibe todo mi agradecimiento por tu ayuda para realizar esta tesis. Tu inmenso amor sembró en mí la inmensa alegría de vivir...

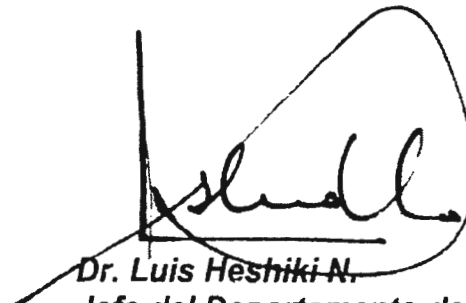
A mis maestras Alessandra Carnevale, Victoria del Castillo, María del Carmen Esmer, Esther Lieberman, Ariadna González, Silvia Vidal y Astrid Rasmussen por su gran ayuda en mi formación profesional

SÍNDROME DE KABUKI: REPORTE DE UN CASO EN MÉXICO Y REVISIÓN DE

LA LITERATURA



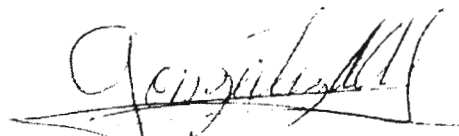
Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki N.
Jefe del Departamento de Enseñanza
de Pre y Posgrado



Dra. Victoria Del Castillo Ruiz
Profesora Titular del Curso y
Co-tutora



Dra. Ariadna Estela González del Angel
Tutora de tesis

INDICE



	Pág.
INDICE.....	2
RESUMEN.....	3-4
INTRODUCCIÓN.....	5-10
CASO CLÍNICO.....	11-20
DISCUSIÓN.....	21-33
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35-40

RESUMEN

El síndrome de Kabuki es una entidad descrita en 1981 por Niikawa y Kuroki en 10 pacientes japoneses, con una herencia autosómica dominante. Se caracteriza por una facies peculiar, talla baja postnatal, retraso mental de leve a moderado, dermatoglifos anormales así como alteraciones esqueléticas y viscerales.

El paciente del presente reporte fue valorado a los 8 años de edad en el Instituto Nacional de Pediatría por retraso psicomotor, otitis media crónica, dismorfias e hiperlaxitud de piel con sospecha de Síndrome de Ehlers-Danlos. En el abordaje diagnóstico se estableció que compartía algunas dismorfias con su padre y por el retraso mental se realizaron pruebas de función tiroidea, gammagrama tiroideo, tamiz metabólico, TAC cerebral y cariotipo los cuales fueron normales. Además, el análisis molecular de los genes *FMR-1* y *FMR-2*, responsables del síndrome de X-frágil y FRAXE descartó la expansión de los trinucleótidos CGG y GCC respectivamente. A los 15 años 4 meses se diagnosticó tiroiditis por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina. Sin diagnóstico preciso, el paciente se mantuvo en seguimiento periódico hasta los 18 años en que la presencia de retraso mental, talla baja, orejas prominentes, hélice derecha desdoblada, antihélice izquierda prominente, cejas arqueadas, fisuras palpebrales largas, epiblefaron, estrabismo, paladar alto, voz nasal, hipodoncia e implantación baja del cabello, dedos con asas cubitales, almohadillas digitales y 5º dedo bilateral pequeño orientaron al diagnóstico de síndrome de Kabuki.

La incidencia de síndrome de Kabuki en Japón es de 1:32,000. Es posible que exista un subdiagnóstico de esta entidad en otros países ya que aunque el fenotipo es similar independientemente del origen étnico, la falta de diagnóstico pudiera estar condicionada por desconocimiento de la entidad o por la

expresividad variable de la misma, tal y como ocurrió en el presente caso en donde el diagnóstico se estableció después de varios años de seguimiento clínico.

Por lo tanto, es importante que todo médico sospeche el diagnóstico de síndrome de Kabuki en pacientes con paladar hendido, hipoglicemia, telarca prematura asociados a talla baja postnatal, retraso mental de leve a moderado con alteraciones esqueléticas y/o viscerales y dismorfias sugestivas de esta entidad.

Hasta los últimos reportes en la literatura médica mundial, este paciente es el primer caso reportado en México con síndrome de Kabuki en el que se encontró asociación con tiroiditis diagnosticada a los 15 años, lo cual no se ha reportado previamente.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki (SK) consiste en un patrón de múltiples anomalías congénitas que fue descrito en forma independiente por Kuroki y cols.,1981, y Niikawa y cols.,1981. Su nombre se atribuye a la semejanza del fenotipo con los actores maquillados del teatro japonés Kabuki (Niikawa y cols.,1981; Niikawa y cols.,1988) por lo que también es conocido como síndrome de Kuroki-Niikawa o síndrome de maquillaje Kabuki.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATRÓN DE HERENCIA.

El SK se refiere con una incidencia de 1/32,000 nacidos vivos en Japón (Niikawa y cols., 1988) y se sugiere que dicha frecuencia pudiera ser la misma en otras poblaciones, ya que después de la primera descripción se han reportado varios casos de origen no japonés siendo el primero en 1982 por Koutras y Fisher. Existen alrededor de 190 casos descritos en la literatura de los cuales 107 son de origen japonés (Handa y cols.,1991; Igawa y cols.,2000; Ikegawa y cols.,1993; Ijichi y cols.,1996; Kasuya y cols.,1998; Kawame y cols.,1999; Kobayashi y Sakuragawa,1996; Kuroki y cols.,1981; Lan y cols.,1995; Li y cols.,1996; Makita y cols.,1999; Matsumura y cols.,1992; Mitsudome y cols.,1997, Nako y cols.,1984; Niikawa y cols.,1981; Niikawa y cols.,1988; Ogawa y cols.,1989; Tawa y cols.,1994; Tsukahara y cols.,1997; Watanabe y cols.,1994; Yano y cols.,1997) y 83 de origen no japonés (Abushwereb,1983; Artigas y cols.,1997; Bereket y cols., 2001; Braun y Schmid,1984; Burke y Jones,1995; Carcione y cols.,1995; Chrzanowska y cols.,1998; Dennis y cols.,1993; Devriendt y Fryns,1994; Di Gennaro y cols.,1999; Franceschini y cols.,1993; Galán-Gómez y cols.,1995; Gillis y cols.,1990; Halal y cols.,1989; Ho y Eaves,1997; Hostoffer y cols.,1996; Hughes y Davies,1993; Ilyina y cols.,1995; Jardine y cols.,1993; Kaiser-Kupfer y cols.,1986; Koutras y Fisher,1982; Lo y cols.,1998; Meinecke y Rodewald,1989; PeBenito y Ferreti,1989; Pagon y cols.,1986; Philip y cols.,1992; Roccella, 1999; Say y cols.,1993; Sheikh y cols.,1992; Schrandt-Stumpel y cols.,1994; Silengo y

cols.,1991; Stankovics,1995; Tutar y cols.,1994; Wang y cols.,1994; Wappler Standl,1997; Wellesley y Slaney,1994).

La relación hombre:mujer es de 1:1 sin importar la edad materna o paterna al nacimiento, ni la mayor proporción en el orden de nacimiento. En Japón nacen más pacientes con SK en junio, noviembre y diciembre y menos durante marzo y abril (Niikawa y cols., 1988).

En el SK se han descrito 5 manifestaciones cardinales (Niikawa y cols.,1988) con expresividad variable aún entre individuos del mismo origen étnico:

FACIES PECULIAR	100%
DERMATOGLIFOS ANORMALES	93%
RETRASO MENTAL LEVE/MODERADO	92%
ALTERACIONES ESQUELÉTICAS	92%
TALLA BAJA	73%

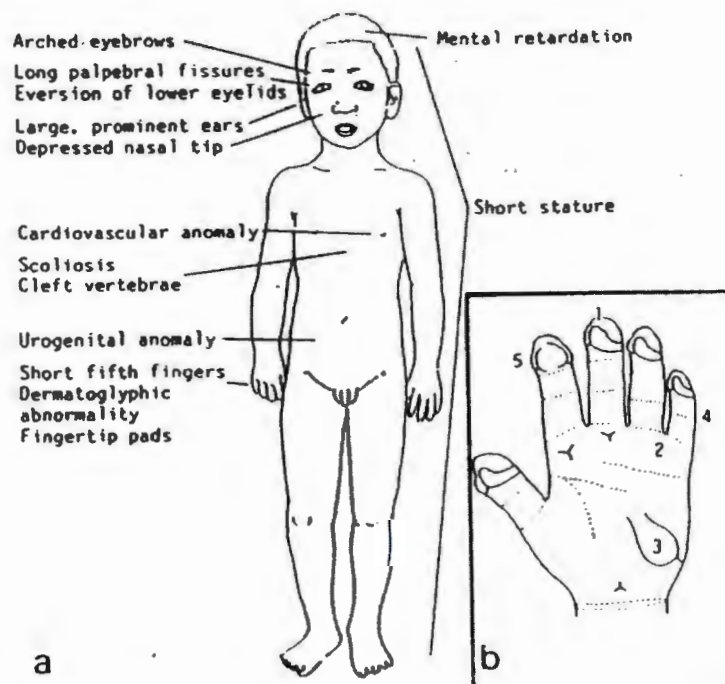


FIGURA 1. Esquema que muestra las manifestaciones cardinales del síndrome de Kabuki.

COMPLICACIONES: En el SK la complicación más frecuente es la susceptibilidad para el desarrollo de infecciones en la infancia, principalmente otitis media recurrente que puede ocasionar hipoacusia (Niikawa y cols.,1988), pero también puede presentarse inmunodeficiencia con infecciones frecuentes de vías aéreas superiores e infecciones del tracto urinario.

Sin embargo, la historia natural del SK es variable dependiendo del grado de función neuromuscular (hipotonía y retraso mental), la presencia o ausencia de anomalías viscerales y la asociación con otros hallazgos como la inmunodeficiencia. Debido a las graves complicaciones que pueden existir, esta entidad se ha asociado con una elevada mortalidad (hasta 17% en la serie de Kawame y cols., 1999) antes de que los individuos sean adultos jóvenes.

ETIOLOGÍA: La causa del SK es desconocida. Aunque en varias revisiones se ha sugerido un patrón de herencia autosómico dominante en el que cada paciente representa una mutación *de novo* o alguno de los progenitores del paciente tiene manifestaciones mínimas del síndrome heredándolo a su descendencia, la mayoría de los pacientes son esporádicos, con un riesgo de recurrencia bajo aún cuando su etiología se desconoce. No existen pruebas de tamizaje prenatal y el diagnóstico clínico difícilmente se realiza en el período neonatal (Mhanni y Chudley,1999).

Se han descrito diferentes alteraciones cromosómicas en pacientes con SK, pero no se puede considerar que alguna sea específica pues se involucran tanto autosomas como sexocromosomas (Niikawa y cols., 1988; Dennis y cols., 1993; Lo y cols., 1998; Jardine y cols., 1993) y no se han encontrado otras anomalías consistentes en nuevos pacientes con SK.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: El síndrome de Robinow comparte con el SK algunas características como: eversión de las pestañas inferiores, talla baja, dientes en corona, escoliosis y hemivértebras, pero en el síndrome de Robinow

existe macrocefalia, facies fetal y usualmente, inteligencia normal. La combinación de pabellones auriculares grandes y prominentes con retraso mental se observa en los síndromes de Langer-Giedeon, lentígines múltiples, Coffin-Lowry y Weaver-Smith, sin embargo, pueden distinguirse de los pacientes con SK por sus características faciales distintivas (Niikawa y Matsura, 1981). Asimismo, las almohadillas digitales observadas en este cuadro son distinguibles de las que se presentan en los síndromes de Weaver, Golabi-Rosen, 18q- y 16q- debido a que en éstos son menos pronunciadas y pobremente definidas (Niikawa y cols., 1988).

Puede confundirse también con el síndrome velocardiofacial por la presencia de paladar hendido, alteración cardíaca y anomalías de tracto urinario (Kawame y cols., 1999); sin embargo, hay que recordar que la coartación de la aorta es rara en el síndrome velocardiofacial y que éste es causado por una deleción en 22q11.2 que se detecta por FISH (siglas en inglés de hibridación *in situ* por fluorescencia) (Thomas y Graham, 1997) misma que no se ha encontrado en pacientes con síndrome de Kabuki (Hughes y Davies, 1994; Chrzanowska y cols., 1998; Li y cols., 1996).

MANEJO: No existe tratamiento específico para el SK, no obstante, es importante la evaluación integral a fin de que se otorgue a los pacientes el manejo multidisciplinario y un apoyo intensivo para lograr el máximo desarrollo de sus capacidades físicas y mentales (Wappler y Standl, 1997).

CASO CLÍNICO

Masculino nacido el 1º de Abril de 1981, producto de gesta 1 de madre de 25 años y padre de 33 años al momento del nacimiento y no consanguíneos, separados. El padre se refirió como donador de sangre en múltiples ocasiones y farmacodependiente y con 5 hijos con otra pareja. En la figura 2 se muestra el árbol genealógico en el que puede observarse el antecedente de farmacodependencia en otros familiares por rama paterna como su abuelo, tío, tía y primo hermano. Asimismo, se mencionó a la abuela materna finada por cáncer cérvico-uterino y diabetes mellitus tipo II, al abuelo materno con hipertensión arterial y enfermedad de Parkinson, una tía materna falleció por cáncer gástrico, por rama paterna, 2 primas hermanas tienen crisis convulsivas de causa no determinada y un primo hermano se refiere con defecto de formación en mano y retraso psicomotor de etiología no especificada.

El embarazo cursó con exposición a thinner por motivos laborales negándose contacto con enfermedades exantemáticas, exposición a rayos X e ingesta de fármacos. El embarazo fue resuelto a las 40 semanas de gestación en parto distócico por período expulsivo prolongado por circular de cordón umbilical a cuello siendo atendido en un hospital particular y bajo anestesia general. Su peso al nacer fue de 3,350 gramos y su talla de 52 cm; se refiere que no lloró ni respiró al nacer ignorándose cuánto tiempo tardó en hacerlo y que sólo requirió estimulación táctil, pero cuando fue dado de alta le informaron a la madre que por la hipoxia neonatal el niño tendría retraso psicomotor.

A los dos días de vida presentó cianosis generalizada, hipoactividad y hemorragias subconjuntivales por lo que fue internado en el Hospital Infantil de México en donde le diagnosticaron hemorragia cerebral que requirió hospitalización durante un mes. Poco tiempo después de haber sido egresado presentó crisis convulsivas que cedieron con la administración de fenobarbital,

1. **Facies peculiar (100%):** Cejas abundantes y arqueadas, fisuras palpebrales largas, eversion del párpado inferior, epicanto, estrabismo, puente nasal deprimido, columela corta con punta nasal ancha y deprimida, pabellones auriculares grandes y malformados, paladar alto y ojival, paladar hendido (con o sin labio hendido), dentición anormal (principalmente hipodoncia), diastema y micrognatia.
2. **Dermatoglifos anormales (93%):** Almohadillas digitales prominentes y bien definidas (78%), dermatoglifos anormales con aumento en el número de asas cubitales en yemas de los dedos (63%) y aumento en el patrón de asas hipotenares (70%), ausencia del triradio c (48%) y del triradio d (30%).
3. **Retraso mental de leve a moderado (92%):** La determinación de coeficiente intelectual en promedio es menor de 80.
4. **Alteraciones esqueléticas y viscerales (92%)**
 - **Alteraciones esqueléticas:** La clinodactilia del quinto dedo es el hallazgo óseo más frecuente (corroborado radiológicamente por braquimesofalangia), pero pueden existir además alteraciones vertebrales y costales, espina bífida oculta y luxación de cadera, 4º y 5º metacarpianos cortos, epífisis cónicas en falanges proximales, huesos de carpo, metacarpo y falanges anchos. De forma más rara se pueden encontrar impresiones cerebrales en cráneo, hipodesarrollo del proceso mastoideo, desarrollo incompleto de los senos frontales y/o maxilares, edad ósea atrasada o adelantada, escoliosis, cambios osteopénicos en las vértebras, disminución de los espacios intervertebrales, hoyuelo sacro, lateralización de la cabeza femoral y acetábulo displásico.
 - **Alteraciones viscerales:** Lo más frecuente es la cardiopatía congénita (31%) (defecto septal ventricular, ventrículo único con aurícula común, defecto septal atrial, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, persistencia de conducto arterioso, aneurisma de aorta, transposición de las grandes arterias, bloqueo

de rama derecha, válvula mitral en paracaídas) y la cardiomiopatía hipertrófica. Otras alteraciones viscerales incluyen malrotación del colon, malformación del tracto genitourinario (riñón en herradura, doble pelvis renal, agenesia renal, hidronefrosis, megaloureter) y fístula recto vaginal con atresia anal.

5. **Talla baja postnatal (83%):** Estos pacientes tienen talla normal al nacimiento. La deficiencia de crecimiento comienza durante el primer año de vida y se hace más notoria conforme incrementa la edad. La talla baja permanece por debajo de la percentila 3.

Además pueden encontrarse otro tipo de alteraciones (Niikawa y cols.,1988) tales como microcefalia, implantación baja del cabello en nuca, hipertrichosis, nevos hiperpigmentados, escleras azules, incompetencia velofaríngea (Lan y cols.,1995) micrognatia, telarca prematura en niñas (Tutar y cols.,1994), hernia umbilical o inguinal, criptorquidia bilateral, pene pequeño y uñas hipoplásicas.

Menos frecuente es la presencia de hiperbilirrubinemia neonatal, obesidad, crisis convulsivas, anemia, hipoglicemia neonatal, hipotonía neonatal, atrofia cerebral, policitemia, pigmentación retiniana, anemia hemolítica autoinmune, deficiencia de hormona de crecimiento, deficiencia de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG) (Niikawa y cols., 1988), fibrosis quística, disfunción ovárica primaria, pubertad precoz con elevación de hormona folículo estimulante (FSH) y de prolactina (Kuroki y cols.,1987).

Las alteraciones dentales incluyen hipodoncia, ausencia de incisivos laterales superiores, ausencia de incisivos centrales y laterales inferiores (PeBenito y Ferreti,1989; Franceschini y cols.,1993; Carcione y cols.,1991; Halal y cols.,1989), o de molares superiores (Lerone y cols.,1997), diastema (Gillis y cols.,1990), incisivos cónicos y molares ectópicos (Mhanni y cols.,1999).

mismo que recibió por aproximadamente 2 años y medio; actualmente no toma anticonvulsivantes y se encuentra libre de crisis convulsivas.

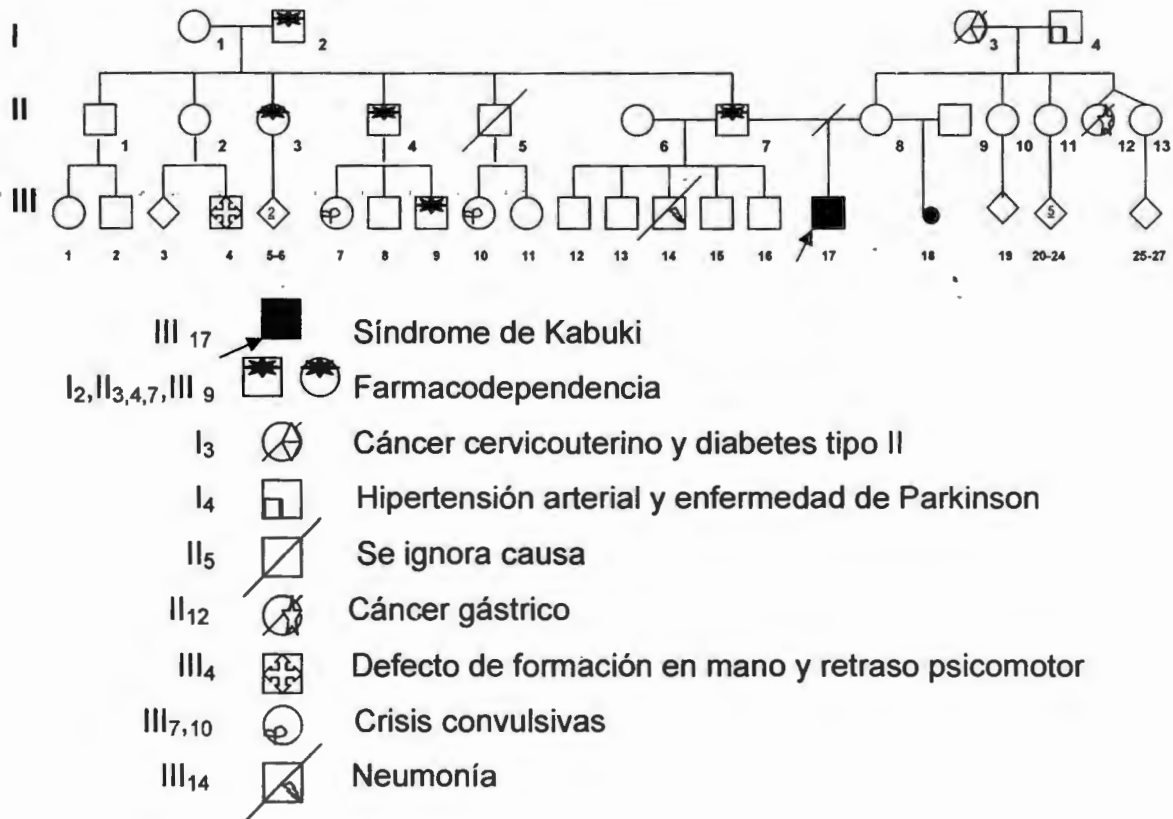


FIGURA 2. Arbol genealógico del paciente

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS: Desde los 6 meses de edad, presentó cuadros frecuentes de otitis con otorrea purulenta por lo que recibió múltiples tratamientos con eritromicina, cefalosporinas, amoxicilina y otros medicamentos no especificados, sin que hubiera remisión. Además tuvo bronquitis de repetición, escarlatina, rubéola, parotiditis, varicela y tosferina. Se fracturó la clavícula derecha a los 4 años por caída desde su propia altura y le realizaron 2 cirugías para corrección de estrabismo a los 4 y 6 años de edad.

DESARROLLO PSICOMOTOR: Sostén cefálico 2 años, sonrisa social 3 años, sedestación 2 años 6 meses, no gateó pero estuvo en andadera desde el año de edad, deambulacion después de los 3 años, balbuceo 1 año, silabeo 2 años, primeras palabras 4 años, frases 5 años, control de esfínteres 3 años, Acudió a escuela de educación especial desde los 6 años con regular aprovechamiento; en secundaria llevó taller de carpintería. De los 8 hasta los 16 años en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro le prescribieron carbamazepina y tofranil por diagnóstico de síndrome de atención deficiente con retraso mental.

PADECIMIENTO ACTUAL: Fue visto en el Instituto Nacional de Pediatría a los 8 años de edad por pápulas en cara y en pabellones auriculares. Se observó aumento de laxitud en piel por lo que se sospechó síndrome de Ehlers-Danlos el cual se descartó. Fue valorado por múltiples servicios, sin embargo, el paciente estuvo sin diagnóstico y considerado como un síndrome dismorfológico con retraso mental hasta los 18 años de edad, cuando se integró el diagnóstico de síndrome de Kabuki por el servicio de Genética.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Valorado en Genética a los 8 años 9 meses, se encontró con retraso mental, peso, talla y perímetro cefálico debajo de percentila 3, cráneo normal, cabello grueso, facies peculiar con frente pequeña, cuello corto, epicanto, telecanto, columnela larga, labio superior delgado, paladar alto, caries múltiples, implantación irregular de incisivos superiores, pabellones auriculares displásicos. Tórax y abdomen con piel delgada observándose trama vascular, sin que se palparan visceromegalias. Genitales con criptorquidia derecha y testículo izquierdo en bolsa escrotal. Extremidades superiores con aumento de laxitud moderada en codos y dedos, clinodactilia de 5º dedo bilateral, pie plano e hipertricosis en espalda.

Dado que los padres estaban separados se solicitaron fotos familiares para comparar dismorfias y se determinó que compartía algunas con el padre a quien

no fue posible revisar. Se solicitaron perfil tiroideo, tamiz metabólico y TAC cerebral que se reportaron normales. En radiografía AP de columna vertebral se observó desmineralización de cuerpos vertebrales, disminución de espacio intervertebral en T5-T6 y vértebra hendida en T6; en radiografía lateral de columna se encontró desmineralización ósea y vértebras en cuña en T6 y L4 (Fig. 3).

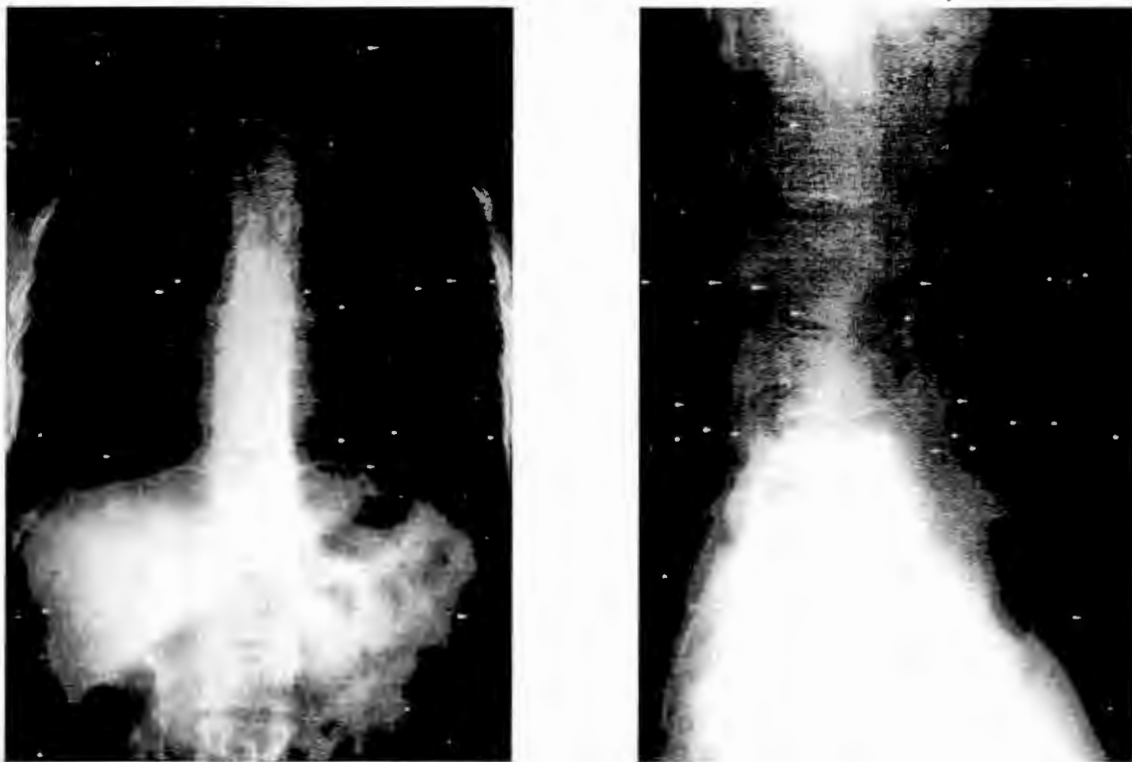


FIGURA 3. Radiografías AP y lateral de columna en donde se observa desmineralización de cuerpos vertebrales, disminución de espacio intervertebral en T5-T6, vértebra hendida en T6 y vértebra en cuña en L4.

El cariotipo en sangre periférica con técnica de bandas G se reportó 46,XY normal en 2 ocasiones (1990, 1995). El análisis molecular de los genes *FMR-1* y *FMR-2* responsables del síndrome de X-frágil y *FRAXE* descartó expansión de los

trinucleótidos CGG y GCC, respectivamente, por lo que se consideraron normales y se mantuvo al paciente en seguimiento como síndrome dismorfológico.

A los 18 años en el servicio de Genética se encontró con peso de 39.5 Kg. talla de 153 cm. y perímetro cefálico de 52 cm. los cuales se encontraban por debajo de la percentila 3, implantación baja del cabello, facies con pabellones auriculares grandes y prominentes, hélix derecho desdoblado, antihelix prominente bilateral, cejas arqueadas y abundantes, fisuras palpebrales largas con longitud de 7.2 cm la derecha y 7.3 cm la izquierda (arriba de percentila 97), euriblefaron, distancia intercantal externa de 119.8 mm (arriba de percentila 97), distancia intercantal interna de 21.1 mm (debajo de percentila 97), estrabismo, nariz con columela corta, base ancha, punta nasal ancha y deprimida con narinas antevertidas. Además se observaron caries múltiples, paladar alto y ojival, diastema, malposición dentaria, asimetría en órganos dentarios, hipodoncia por ausencia de incisivos laterales superiores inferiores e incisivo superior temporal aún presente.



FIGURA 4. Facies del paciente que muestra cejas arqueadas y abundantes, euriblefaron, nariz con base ancha y narinas antevertidas así como pabellones auriculares con antihélice prominente bilateral. Puede observarse la semejanza del fenotipo con el actor maquillado del teatro japonés Kabuki.

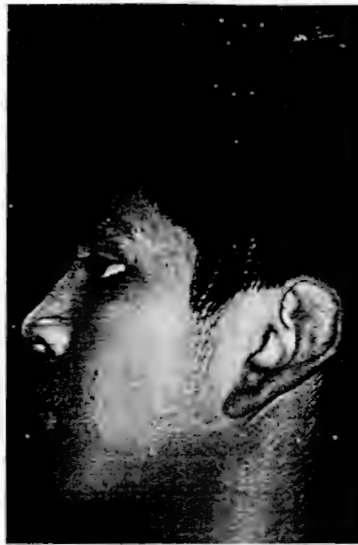


FIGURA 5. Perfil del paciente en donde se observa la implantación baja del cabello y los pabellones auriculares grandes.



FIGURA 6. Foto intraoral donde se aprecia paladar ojival, diastema e hipodoncia por ausencia de los incisivos laterales superiores.

El paciente tenía voz nasal, dificultad para pronunciar los fonemas “r” y “rr” y rafé en úvula. Cardiopulmonar sin compromiso aparente, en abdomen no se palparon visceromegalias y en genitales se encontró testículo izquierdo retráctil y ausencia de testículo derecho por el antecedente de orquiectomía derecha. En extremidades superiores se observaron almohadillas digitales y asas cubitales en pulpejos, el 5º dedo era pequeño con clinodactilia bilateral a expensas de braquimesofalanga. También se observaron almohadillas digitales en orfejos.

Con base en el fenotipo se estableció el diagnóstico de síndrome de Kabuki y se brindó asesoramiento genético a la madre como un evento esporádico,* considerando que la pareja estaba disuelta y que no se revisó al padre.

EVOLUCIÓN: Por los múltiples problemas que presentaba, fue valorado por otros servicios:

Otorrinolaringología y Audiología: Enviado por el antecedente de otorrea bilateral desde los 6 meses de edad, se encontró a los 8 años con perforación subtotal de membrana timpánica izquierda por lo que indicaron cuidados de oído perforado y cloranfenicol ótico. Aún con el tratamiento persistió con otorrea intermitente y se decidió realizar radiografías simples en proyección de Shüller encontrando mastoides izquierda esclerosada y el audiograma mostró hipoacusia conductiva izquierda por lo que se realizó mastoidectomía simple izquierda con miringoplastía tipo I por otitis media crónica a los 14 años de edad.

A los 15 años presentó otorrea del lado derecho con una membrana timpánica con perforación central puntiforme en el cuadrante anteroinferior para lo cual se indicó antibiótico tópico; en su cita de revisión presentó integridad de la membrana timpánica derecha con perforación del 30% del injerto timpánico izquierdo y destrucción de la cadena osicular realizándose TAC de oídos que demostró otomastoiditis bilateral sin delimitarse la membrana tímpano acústica en el lado izquierdo y una imagen sugestiva de colesteatoma en el lado derecho con gran esclerosis. La audiometría tonal se encontró hipoacusia conductiva superficial en oído derecho e hipoacusia conductiva media en oído izquierdo.

Sin embargo, a los 19 años el audiograma demostró hipoacusia superficial mixta derecha e hipoacusia severa conductiva izquierda con otitis media crónica persistente en oído izquierdo y cortipatía en oído derecho de origen a determinar; posteriormente, a los 20 años, presentó micosis en conducto auditivo externo recibiendo tratamiento médico. Finalmente, a los 21 años se detectó colesteatoma

en oído izquierdo y se realizó mastoidectomía radical modificada con timpanoplastia izquierda con adecuada evolución postoperatoria e injerto timpánico integrado.

Dermatología: A los 8 años 3 meses descartó síndrome de Ehlers-Danlos el cual se descartó y diagnosticó queratosis pilar localizada en mejilla y pabellones auriculares que fue tratada con Dermoplast.

Cirugía Pediátrica: Fue enviado a los 8 años 7 meses por criptorquidia. Se determinó que el testículo derecho era retráctil y que el testículo izquierdo estaba en el tercio inferior del canal inguinal ipsilateral por lo que a los 8 años 8 meses se realizó orquidopexia izquierda. A los 13 años 11 meses se realizó orquidopexia derecha por localizar el testículo derecho en canal inguinal.

A los 14 años 2 meses se palpó testículo derecho hipotrófico y nuevamente en canal inguinal por lo que ameritó otra orquidopexia; a los 18 años por ultrasonido se detectó el testículo derecho de menor tamaño y en canal inguinal por lo que se realizó orquiectomía derecha confirmándose atrofia testicular por el estudio histopatológico.

Infectología: Fue valorado a los 8 años 9 meses por secreción blanquecina en pene. Se realizó examen general de orina y varios urocultivos los cuales fueron negativos. La urografía excretora demostró deformidad de los sistemas pielocaliciales sugestiva de tuberculosis renal la cual se descartó por BAAR negativo en orina. La cistouretrografía retrógrada reportó vejiga de dimensiones normales, patrón mucoso discretamente irregular y trabeculado con cambios de vaciamiento sugestivos de cistitis, pero sin evidencia de reflujo vesico ureteral y con uretra de características normales. Se indicó tratamiento con trimetopim con sulfametoxazol durante 10 días remitiendo la secreción blanquecina y fue dado de alta por estar asintomático.

Foniatría: Enviado a los 13 años por retraso en el lenguaje. Se detectaron fallas articulatorias en fonemas d/f/l con problema de lenguaje y aprendizaje de probable patogenia alálica. Inició terapia de lenguaje con ejercicios en casa y revisión de actividades escolares. A los 18 años se realizó nasofibroscofia por sospecha de paladar hendido submucoso pues tenía voz nasal, encontrándose velo de paladar corto, úvula gruesa, patrón de cierre coronal con una pequeña hendidura que confirmó paladar hendido submucoso.

Endocrinología: A los 13 años 9 meses fue valorado por talla baja con edad ósea menor a la edad cronológica y macrogenitalismo, por lo que se sospechó síndrome de X-frágil. Se descartó hipotiroidismo por gammagrama y pruebas tiroideas normales, así como anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-microsomales y anti-tiroideos negativos. A los 15 años 4 meses presentó bocio, piel y cabello secos con edad ósea de 11 años; perfil tiroideo con T3 149 ng/dl, T4 10.3 mcg/dl, TSH 0.4 UI/ml, T3L 3.8 pg/ml, T4L 1.6 ng/ml y tiroglobulina de 16 ng/ml. La biopsia de tiroides no fue valorable pero se fundamentó el diagnóstico de tiroiditis por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina de 807 UI/ml.

Recibió tratamiento con levotiroxina sódica a dosis de 2.6 mcg/kg/día hasta los 18 años 8 meses en que lo suspendió. A los 18 años 11 meses sus pruebas de función tiroidea fueron normales: T3 128 ng/dl, T4 4.5 mcg/dl, TSH 2.8 UI/ml, T3L 4.3 pg/ml, T4L 1.8 ng/dl, tiroglobulina 20.5 ng/ml.

Oftalmología: La evaluación a los 18 años 8 meses mostró euriblefaron, endotropia, opacidades corneales inferiores que abarcaban hasta estroma y se detectó agudeza visual de 20/25 con astigmatismo por lo que se prescribieron lentes.

Estomatología: A los 18 años 2 meses se encontró diastema, rotación dentaria por exceso de espacio, asimetría entre órganos dentarios y paladar ojival, así como múltiples caries recibiendo tratamiento; asimismo se observó hipodoncia por

la ausencia de órganos dentarios 12, 22, 18, 28, 32, 42 y 48 la cual se confirmó con la ortopantomografía que demostró ausencia de incisivos laterales superiores e inferiores así como incisivo superior temporal aún presente sin germen dentario permanente.



FIGURA 7. Foto intraoral del paciente en donde se observa malposición dentaria, incisivo central inferior izquierdo deciduo e hipodoncia la cual se corroboró con la ortopantomografía que se muestra a la derecha.

DISCUSIÓN

El SK fue descrito en forma independiente por Kuroki y cols, 1981 y Niikawa y Matsuura, 1981 en 10 pacientes japoneses y se caracteriza principalmente por una facies distintiva, retraso mental de leve a moderado, talla baja postnatal, dermatoglifos anormales así como alteraciones esqueléticas y viscerales (Niikawa y cols., 1988). Tiene una incidencia en Japón de 1:32,000 recién nacidos. Hasta el momento existen alrededor de 190 casos reportados en la literatura de los cuales 107 son de origen japonés y 83 de origen no japonés; sin embargo, la notificación de casos de origen no japonés, la mayoría en población caucásica, ha ido aumentando en los últimos años y en un período breve lo que sugiere que la frecuencia fuera de Japón podría ser muy similar.

El hecho de que la mayoría de los casos sean japoneses puede reflejar un subdiagnóstico del síndrome en otros países por desconocimiento de la entidad ya que es muy claro que independientemente del origen étnico el fenotipo facial es específico y en la mayoría de los casos fácilmente reconocible (Kawame y cols,1999; Philip y cols.,1992). Los reportes de series norteamericanas han sido pocos y se limitan a la descripción de aspectos otorrinolaringológicos, específicamente paladar hendido (Burke y Jones,1995; Peterson-Falzone y cols.,1997; Wilson,1998).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo del paciente que se reporta cumple con los criterios para establecer el diagnóstico de SK como puede observarse en la tabla 1.

TABLA 1

<u>CARACTERÍSTICAS REPORTADAS</u>	<u>CASO ACTUAL</u>
Facies peculiar (100%)	
Cejas abundantes y arqueadas	+
Fisuras palpebrales largas	+
Eversión del párpado inferior	+
Epicanto	+
Estrabismo	+
Puente nasal corto	+
Punta nasal deprimida	-
Pabellones auriculares grandes	+
Pabellones auriculares malformados	+
Paladar alto y ojival	+
Paladar hendido	+
Labio hendidido	-
Dentición anormal	+
Micrognatia	+
Dermatoglifos anormales (93%)	
Almohadillas digitales prominentes	+
Dermatoglifos anormales	+
Retraso mental de leve a moderado (92%)	
Alteraciones esqueléticas y viscerales (92%)	
• Alteraciones esqueléticas:	
Clinodactilia de 5º dedo	+
4º y 5º metacarpianos cortos	-
Alteraciones vertebrales	+
Alteraciones costales	-
Espina bífida oculta	-
Luxación de cadera	-
Acetábulo displásico	-
Escoliosis	+
Hoyuelo sacro	-
Edad ósea atrasada	+
• Alteraciones viscerales:	
Defecto cardiovascular (31%)	-
Cardiomiopatía hipertrófica	-
Malformación del tracto genito urinario	-
Malrotación del colon	-
Malformación ano-rectal	-
Talla baja postnatal (83%)	
Talla normal al nacimiento	+
Talla baja después del primer año de vida	+
Anormalidades comunes	
Hiperlaxitud articular	+
Susceptibilidad para infecciones	+
Otitis media, neumonía	+
Otras anomalías	
Hipoacusia	+
Escleras azules	-
Miopía y astigmatismo	+
Hipodoncia	+
Criptorquidia	+
Hipertricosis	+
Implantación baja del cabello	+
Pene pequeño	-
Manchas café con leche	-
Uveítis	-
Politelia	-
Úvula bífida	+
Telarca temprana (en niñas)	-

En un estudio de 62 pacientes reportados por Niikawa y cols., 1988 se estableció que la mayoría tenía las siguientes manifestaciones cardinales: **facies peculiar** (100%) caracterizada por eversión de la parte externa del párpado, cejas arqueadas y difusas en su tercio externo, puente nasal deprimido, columnela corta, punta nasal ancha y pabellones auriculares prominentes; **anomalías esqueléticas** (92%) incluyendo braquidactilia del 5º dedo y alteraciones en columna vertebral con o sin vértebras hendidas; **dermatoglifos anormales** (93%) con aumento en el número de asas cubitales, patrones de asas hipotenares, ausencia del triradio digital c y/o d y presencia de almohadillas digitales; **retraso mental de leve a moderado** (92%) y **deficiencia postnatal de crecimiento** (73%). Con estas manifestaciones cardinales quedó establecido el espectro fenotípico de este síndrome.

a) Características faciales

El paciente que describimos presenta varias de las dismorfias distintivas de este síndrome tales como cejas abundantes y arqueadas, fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior, epicanto, antecedente de estrabismo, nariz con base ancha, columnela corta, punta nasal ancha y hacia abajo, filtrum en forma de trapecio, paladar alto y ojival, paladar hendido submucoso con úvula bífida, dentición anormal, hipodoncia, micrognatia, pabellones auriculares grandes y malformados e implantación baja del cabello.

De particular utilidad en el reconocimiento de pacientes con SK está la vista de perfil en la que se observa la punta nasal deprimida, los pabellones auriculares prominentes con rotación posterior, así como las fisuras palpebrales alargadas. A excepción de la punta nasal deprimida el resto de las características descritas son observables en este paciente.

b) Alteraciones dentales

En los hallazgos dentales el paciente presentó hipodoncia por la ausencia de órganos dentarios 12, 22, 18, 28, 32, 42 y 48. La ortopantomografía demostró ausencia de incisivos laterales superiores e inferiores como previamente se ha descrito en la literatura (PeBenito y Ferreti,1989; Franceschini y cols.,1993; Carcione y cols.,1991; Halal y cols.,1989), incisivo superior temporal aún presente sin germen dentario permanente del mismo diente y diastema, hallazgos observados en esta entidad (Gillis y cols.,1990), rotación dentaria por exceso de espacio, asimetría entre órganos dentarios y paladar ojival así como múltiples caries, alteraciones similares a las descritas por Mhanni y cols.,1999 y Lerone y cols.,1997.

Aunque las alteraciones dentales son bien conocidas en el SK, se han encontrado otras alteraciones ectodérmicas en los pacientes tales como uñas hipoplásicas y cabello quebradizo (Lerone y cols.,1997), alopecia areata y lesiones hiperpigmentadas en piel (Bereket y cols.,2001) por lo que se sospechó que existía un componente de tejido conectivo en la patogénesis de esta entidad, pero esto aún no se ha corroborado.

También se menciona que existen pacientes con labio y/o paladar hendido (Handa y cols.,1991); en nuestro paciente por la presencia de voz nasal se sospechó paladar hendido submucoso que fue confirmado por nasofibroscopía, dato también reportado por Burke y Jones,1995.

c) Alteraciones esqueléticas

Entre las alteraciones esqueléticas descritas por Niikawa y cols.,1988 que sí se observaron en este paciente se encuentran el 5º dedo pequeño a expensas de braquimesofalangia, edad ósea atrasada, escoliosis, disminución de espacios intervertebrales observada en radiografía de columna de este paciente entre T5 y

T6, vértebras malformadas como la vértebra hendida en T6, vértebras en cuña en T6 y L4 y cambios osteopénicos como la desmineralización observada en la 4ª vértebra lumbar; además se mencionan hemivértebras, anomalías costales, espina bífida oculta, luxación de cadera, metacarpianos cortos, deformidad de pies y epífisis cónicas.

d) Dermatoglifos anormales

Aunque la prominencia de las almohadillas digitales es un hallazgo normal durante la infancia, la persistencia de éstas en pacientes con SK hace que se convierta en otra característica distintiva de los casos y que sí se observó en nuestro paciente. Asimismo existen descripciones detalladas de las alteraciones en dermatoglifos tales como aumento de asas cubitales en yemas de los dedos (presentes en este caso), incremento del patrón de asas hipotenares, ausencia del triradio digital c y/o d, (Koutras y Fisher, 1982; Niikawa y Matsuura, 1981) fusión del triradio b y c, fusión de triradio c y d, patrón de asas cubitales en el área interdigital del 4º dedo, patrón de remolinos en yemas de los dedos (Kuroki y cols., 1981), pliegue transversal y pliegue de Sidney (Halal y cols., 1989).

e) Alteraciones neurológicas

Llama la atención que las alteraciones neurológicas como el retraso mental, la hipotonía y la dificultad para la alimentación son más comunes en pacientes no japoneses (Schrandt-Stumpel y cols., 1994; Philip y cols., 1992; Meinecke y Rodewald, 1989; PeBenito y Ferreti, 1989; Gillis y cols., 1990).

Con respecto al retraso mental aunque Niikawa y cols., 1988 refieren que es de leve a moderado en el 92% de sus pacientes, Kawame y cols., 1999 mencionan que el retraso psicomotor y el retraso mental van desde un coeficiente de desarrollo de 15-20 hasta un coeficiente intelectual de 90 y por otra parte los pacientes reportados por Halal y cols., 1989, no presentaban retraso mental.

La hipotonía puede ir acompañada de hiperlaxitud en articulaciones (como en este paciente) y se describe en el 60-90% de los pacientes no japoneses (Philip y cols.,1992; Schrande-Stumpel y cols.,1994; Meinecke y Rodewald,1989; PeBenito y Ferreti,1989; Gillis y cols.,1990). La hipotonía incrementa la susceptibilidad para luxaciones demostrándose que puede ocasionar problemas ortopédicos ambulatorios en pacientes mayores (Ikewaga y cols.,1993; Kawame y cols.,1999).

En cuanto a la dificultad para la alimentación se refiere reflujo gastroesofágico que muchas veces requiere de gastrostomía, asociado con broncoaspiraciones recurrentes que resultan en enfermedad pulmonar crónica dependiente de oxígeno lo que se menciona en la serie reportada por Kawame y cols.,1999 donde además se refieren problemas de mala absorción como diarrea secretora en 3 de 18 pacientes.

En el presente caso no se determinó el coeficiente intelectual, pero en sus antecedentes es evidente el retraso psicomotor y de lenguaje acudiendo desde los 6 años hasta la fecha a escuelas de educación especial. Por otro lado la hiperlaxitud articular del paciente no le condicionó complicaciones, además de que no presentó alteraciones durante la alimentación ni problemas diarreicos.

Se ha referido que las crisis convulsivas pudieran ser un hallazgo inicial para sospechar SK (Mitsudome y cols.,1997) pues también se han encontrado en otros pacientes entre el período neonatal y los 10 años de edad (Bereket y cols.,2001, Rocella,1999; Kawame y cols.,1999). En nuestro caso existe el antecedente de crisis convulsivas tratadas con fenobarbital que remitieron a los 2 años y medio. Asimismo se han descrito alteraciones electroencefalográficas (Kawame y cols.,1988), hipsarritmia (Koutras y Fisher,1982), síndrome de West (Mitsudome y cols.,1997) pero el electroencefalograma no se realizó en el paciente de este reporte.

Otras alteraciones en el sistema nervioso central raramente descritas incluyen microcefalia, braquicefalia, disartria y dispraxia (Burke y Jones,1995) así como datos de autismo (Rocella,1999; Ho y cols.,1997). En pacientes a quienes se les realizó tomografía axial computada (TAC) cerebral se han reportado quistes subaracnoideos, calcificación lateral al ventrículo derecho, atrofia cerebral y cerebelosa pero sin malformaciones de sistema nervioso central (Kawame y cols.,1999), hidrocefalia (Kasuya y cols.,1998), hipotrofia de nervios ópticos, polimicrogiria (Di Gennaro y cols.,1999) y en un paciente al que se le realizó estudio de imagen por resonancia magnética de cráneo se encontró atrofia vermiana e hipomielinización (Bereket y cols.,2001). La TAC cerebral de nuestro paciente fue normal lo que también fue referido en los pacientes de Halal y cols.,1989.

f) Desarrollo somático

Se sugiere en la literatura que el retraso en el crecimiento no debería considerarse como un criterio diagnóstico absoluto ya que existen reportes de pacientes con talla normal (Kawame y cols.,1999; Philip y cols.,1992; Schrande-Stumpel y cols.,1994), sin embargo, es importante aclarar que en la descripción original (Niikawa y cols.,1988) se mencionan 11 pacientes con talla en percentilas normales pero ninguno rebasó la percentila 5. El paciente del presente reporte tuvo talla normal al nacimiento pero posteriormente se consideró baja, por lo menos desde los 5 años de edad ya que no fue posible conseguir las tallas previas.

g) Anomalías viscerales asociadas

La alteración visceral más frecuente que ocurre en el 31%-39% de los casos es la cardiopatía congénita (Niikawa y cols.,1988; Kawame y cols.,1999; Wilson,1998; Galan-Gomez y cols.,1995) como ventrículo único con aurícula común, defecto septal ventricular (Wang y cols.,1994), defecto septal auricular,

tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, bloqueo de rama derecha, persistencia del conducto arterioso (Wang y cols., 1994) aneurisma de la aorta, válvula mitral en paracaídas, transposición de grandes vasos, regurgitación mitral y tricuspídea (Wang y cols., 1994) y arteria pulmonar anómala. En la exploración física inicial de nuestro paciente los ruidos cardiacos fueron de características normales por lo que clínicamente se descartó la presencia de cardiopatía.

En cuanto a los hallazgos en tracto genitourinario (Kuroki y cols., 1981; Niikawa y Matsuura, 1981; Niikawa y cols., 1988; Kawame y cols., 1999) puede encontrarse riñón en herradura, doble pelvis renal, ectopia renal cruzada, duplicación del sistema colector, hidronefrosis, megaloureter, alteraciones de la unión uretero-pélvica en el 23-33% de los pacientes, fistula recto vaginal con atresia anal o fistula ano vestibular (Matsumura y cols., 1992). En este paciente se realizó cistouretrografía retrógrada en la que se observaron la vejiga y la uretra con características y normales y sin evidencia de reflujo vesico-ureteral. La criptorquidia presente en este caso, se ha descrito en 25% de los pacientes con SK (Niikawa y cols., 1988).

Con respecto a las alteraciones endocrinológicas se han reportado pacientes con SK que cursaron con hipoglicemia (Bay y cols., 1994) que se determinó en algunos casos como secundaria a hiperinsulinemia (Niikawa y Matsuura, 1981) y en el caso de Bereket y cols., 2001 no se encontró causa de la hipoglicemia. En nuestro paciente sólo se determinó una glicemia central de 90 mg/dl y nunca existieron manifestaciones clínicas sugestivas de hipoglicemia. También se menciona elevación de hormona folículo estimulante (FSH) y prolactina, disfunción ovárica primaria (Niikawa y cols., 1988), telarca temprana en el 23-40% de niñas con síndrome de Kabuki (Niikawa y cols., 1988; Philip y cols., 1992; Tutar y cols., 1994; Li y cols., 1996; Kawame y cols., 1999;) sin que se encuentre asociación con edad ósea avanzada o estrogenización vaginal y se cree que la telarca prematura puede deberse a que el tejido mamario de estas niñas tenga una mayor sensibilidad para los estrógenos durante la infancia (Bereket y

cols.,2001), pubertad precoz (Franceschini y cols.,1993), hiperfosfatemia transitoria aislada sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad ósea y con función renal y hepática normal (Devriendt y Fryns,1994) la cual es un hallazgo incidental que se resuelve de forma espontánea en un lapso de 3 meses y se cree que puede tener un origen infeccioso, ya que se presenta en asociación con infecciones de vía aérea superior o enfermedad gastrointestinal; por esta razón, Devriendt y Fryns,1994 sugirieron la posibilidad de que la hiperfosfatemia transitoria aislada ocurra con mayor frecuencia en pacientes con SK pero no existen nuevos reportes que lo confirmen. A nuestro paciente no se le realizó determinación de fosfatasa alcalina.

h) Otras a Iteraciones

La miopía y astigmatismo del paciente han sido descritos en 5 casos de origen español con SK quienes tenían además presentaban parálisis del VI nervio craneal (Galán-Gómez y cols., 1995).

i) Complicaciones

Un dato importante es la susceptibilidad a las infecciones ya mencionada en los reportes originales (Niikawa y cols.,191; Kuroki y cols.,1981) debido a otitis media recurrente, infecciones frecuentes de vías aéreas superiores y de tracto genito-urinario referidas en el 60% de pacientes japoneses (Niikawa y cols.,1988) y en el 64% de los pacientes no japoneses (Schrandt-Stumpel y cols.,1994).

Entre las diversas complicaciones otológicas secundarias a problemas infecciosos, la mayor frecuencia de otitis media con hipoacusia secundaria que también se presentó en este caso, ha sido confirmada por otros autores (Chrzanowska y cols.,1998; Kawame y cols., 1999) lo que sugiere que los pacientes con SK deben tener un seguimiento estrecho sobre complicaciones de

otitis media y de estar presente, es obligado realizar pruebas de audición por el riesgo de hipoacusia secundaria; sin embargo, aún no está muy claro el papel que tienen las anomalías estructurales de los órganos, la disfunción neuromuscular o la disfunción inmune para contribuir a estas infecciones (Gillis y cols.,1990). Se cree que la otitis media puede estar en relación con anomalías de la función de la trompa de Eustaquio como las descritas en pacientes con paladar hendido, síndrome de Down o síndrome velocardiofacial (Sando y Takahashi,1990).

Igawa y cols., 2000 estudiaron 3 pacientes con tomografía axial computada de mastoides en búsqueda de alteraciones de oído medio e interno; en los 3 se detectó displasia bilateral de oído interno (hipodisplasia de cóclea, vestíbulo y canales semicirculares también llamada displasia de Mondini) pero en ninguno encontraron alteraciones en oído medio. Say y cols.,1993, reportaron malformaciones osiculares que provocaron hipoacusia en un caso. En nuestro paciente existe el antecedente de otitis media crónica y por la presencia de voz nasal se sospechó paladar hendido submucoso el cual fue confirmado por nasofibroscopía; sin embargo, la presencia de colesteatoma sólo ha sido mencionada por Burke y Jones, 1995.

La primera descripción de alteración inmunológica en el SK fue hecha por Bay y cols.,1994 en una niña que cursaba además con hipoglicemia persistente y disfunción inmunológica caracterizada por niveles extremadamente bajos de IgA y disminución leve de IgG. También se han descrito niveles séricos bajos de IgA en pacientes con alteraciones hematológicas como púrpura trombocitopénica idiopática aguda y crónica (Watanabe y cols.,1994; Hostoffer y cols.,1996; Artigas y cols.,1997), anemia hemolítica autoinmune (Hostoffer y cols.,1996) o bien con infecciones broncopulmonares recurrentes (Chrzanowska y cols.,1998; Watanabe y cols.,1994; Hostoffer y cols.,1996; Nako y cols.,1984; Ogawa y cols.,1989; Artigas y cols.,1997).

Muchos de estos pacientes han sido tratados con infusión intravenosa de inmunoglobulinas (Chrzanowska y cols.,1998; Hostoffer y cols.,1996; Artigas y cols.,1997) como si presentaran inmunodeficiencia variable común lo cual sugiere que la inmunidad humoral pudiera estar deficiente, posiblemente por un problema en la liberación de inmunoglobulinas y en la regulación del autoreconocimiento de los anticuerpos (Kawame y cols.,1999). El paciente reportado en este trabajo cuenta con el antecedente de bronquitis durante los primeros 3 meses de vida y otitis media recurrente que condicionó hipoacusia bilateral pero no se le realizaron determinaciones de inmunoglobulinas; asimismo en él se encontró la asociación con tiroiditis lo cual no ha sido reportado previamente y pudiera relacionarse a un trastorno autoinmune.

Ijichi y cols.,1996 reportaron un paciente de 3 años que presentó linfoma de Burkitt en el estómago con detección de virus Epstein-Barr por hibridación *in situ*. Hasta el momento, en nuestro paciente no se ha detectado manifestación alguna de neoplasia.

ETIOLOGÍA

La etiología del SK se desconoce. La mayoría de los casos son esporádicos excepto por algunos reportes que sugieren transmisión autosómica dominante (Halal y cols.,1989; Tsukuhara y cols.,1997; Ilyina y cols.,1995). En algunos casos la semejanza observada entre las madres y sus hijos afectados posiblemente represente un fenotipo leve en ellas (Niikawa y cols.,1988) lo que sugiere que el síndrome se hereda con un patrón autosómico dominante con expresividad variable (Halal y cols.,1989; Kobayashi y Sakuragawa, 1996; Silengo y cols.,1991; Tsukahara y cols.,1997). En el caso de nuestro paciente no fue posible revisar a su padre, pero en las fotos familiares se observó parecido facial con excepción del tamaño de los ojos.

Durante algún tiempo se sostuvo la hipótesis de que esta entidad era causada por genes contiguos. Esto ya ha sido discutido por otros autores (Makita y cols.,1999; Franceschini y cols.,1993) que reportaron pacientes con fenotipo de SK y de Van der Woude lo que sugería una causa común por la presencia de dos mutaciones dominantes; la explicación posible que sugerían estos autores era que ambos síndromes fueran causados por genes localizados estrechamente (contiguos). A este respecto hubo que tomar en cuenta que las hendiduras labiopalatinas (labio hendido, labio y paladar hendido, paladar hendido) y la hipodoncia podían estar presentes en ambos síndromes, aunque ocasionalmente la hipodoncia es la única expresión del síndrome de Van der Woude. Sin embargo, el cariotipo de alta resolución no demostró ninguna delección y Makita y cols.,1999 no encontraron delección en la región crítica para síndrome de Van der Woude en 1q32-q41 (Bocian y Walker,1987) mediante análisis con microsatélites y FISH (siglas en inglés de hibridación *in situ* por fluorescencia) en su paciente.

Por otro lado, existen tres estudios que han buscado delección en la región cromosómica de la secuencia de DiGeorge (22q11) en pacientes con SK e inmunodeficiencia sin poder evidenciarla (Hughes y Davies,1993; Li y cols.,1996; Chrzanowska y cols., 1998).

La mayoría de los pacientes, como el nuestro, tienen cariotipo normal; sin embargo, existen casos que cursan con diversas alteraciones cromosómicas por lo que se han sugerido loci probables para el gen del SK de acuerdo a las alteraciones citogenéticas encontradas.

Así, Niikawa y cols., 1988 describen 3 pacientes con SK y alteraciones cromosómicas: un paciente masculino con cariotipo 46,X,(inv)Y (p11.2q11.23) pat, es decir, con inversión en el cromosoma Y heredada de su padre que clínicamente era sano y dos pacientes con fenotipo femenino y datos de síndrome de Turner como cuello alado, tórax ancho, teletelia, 4º y 5º metacarpianos cortos que presentaron como alteraciones *de novo* un anillo del cromosoma X:

46,X,r(X)(p11.2q13) y un anillo del cromosoma Y: 46,X,r(Y)(p11.2q11.2). Estas alteraciones fueron la base para sospechar que el gen del síndrome pudiera encontrarse en Yp11.2 o en el sitio alélico en la parte distal de Xp, pero esto aún no ha sido demostrado. Dennis y cols., 1993 también reportaron 3 pacientes con fenotipo de SK pero con un cuadro más severo del esperado para síndrome de Turner cuyos cariotipos identificaron anillos pequeños del cromosoma X. Lo y cols., 1998 describieron un paciente con duplicación intersticial de 1p con puntos de ruptura en 1p13.1 y 1p22.1 por lo que propusieron esta región cromosómica como loci probables para el gen del SK. Jardine y cols., 1993 describieron un paciente con cariotipo 46,XY,-6,+der(6)t(6;12)(q25.3;q24.31)mat que indica una monosomía parcial de 6q con trisomía parcial de 12q por translocación balanceada en la madre. Así, estos autores sugirieron que el locus para el síndrome se localizaba en el cromosoma 6.

Sin embargo, no se han encontrado otras anomalías consistentes en nuevos pacientes con SK y se requerirán estudios moleculares para confirmar o refutar estas hipótesis una vez que el gen haya sido identificado.

CONCLUSIONES

Se describe el primer caso de síndrome de Kabuki en México y el primero con tiroiditis descrito en la literatura, lo que podría representar parte del compromiso inmunológico de este padecimiento.

El padecimiento puede estar subdiagnosticado por desconocimiento de la entidad y deberá sospecharse en pacientes con paladar hendido, hipoglicemia, hipotonía y telarca prematura asociados a talla baja postnatal, retraso mental de leve a moderado con alteraciones esqueléticas y/o viscerales y dismorfias faciales sugestivas de este síndrome.

Es importante enfatizar la necesidad del seguimiento longitudinal de los casos ya que de acuerdo a su evolución se puede lograr la integración diagnóstica, establecer el pronóstico y manejo multidisciplinario oportuno para evitar la aparición de complicaciones.

Dada su expresividad variable, el asesoramiento genético de certeza podrá darse cuando se haya clonado el gen o los genes responsables, ya que así se determinará si se trata de una entidad ocasionada por la mutación de un solo gen o de un síndrome de genes contiguos como lo han sugerido algunos autores.

BIBLIOGRAFIA



1. Abushwereb AK. "Kabuki make-up" syndrome in a Libyan girl. *Al Fateh Med J* 1983; July: 85-86.
2. Aritaki S, Koike K, Hori Y, Ohkubo T. A case of Kabuki make-up syndrome. *Shonika Rinsho* 1986; 39: 647-651.
3. Artigas M, Alcazar R, Be J, Fernández P, Javier G, Ortega E, et al. Kabuki syndrome and common variable immunodeficiency (abstract). *Am J Hum Genet* 1997; 61(suppl):A91.
4. Bay CA, Wegner K, Mang J, Barudi M, Ayas M, Saalouke M. Kabuki make up syndrome: extending the phenotype to include immunological disease, and persistent hypoglycemia. *Proc Greenwood Genet Center* 1994; 13:92-93.
5. Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. *J Pediatr End Metab* 2001; 14:215-220.
6. Braun OH, Schmid E. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) in Europe. *J Pediatr* 1984; 105:849-850.
7. Braun OH, Schmid E. Niikawa-Kuroki-Syndrom (sog. Kabuki-make-up Syndrom). *Klin Padiatr* 1986: 198:65-68.
8. Bocian M, Walker AP. Lip pits and deletion 1q32-q41. *Am J Med Genet* 1987; 26:437-443.
9. Burke LW, Jones MC. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft patients. *Cleft Palate Craniofac J* 1995, 32:77-84.
10. Carcione A, Piro E, Albano S, Corsello G, Benenati A, Piccione M, Verde M, Giuffre L, Albancse A. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: clinical and radiological observations in two Sicilian children. *Pediatr Radiol* 1991; 21:428-431.
11. Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Kus J, Michalkiewicz J, Maziarka D, Wolski JK, et al. Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome associated with immunodeficiency. *Clin Genet* 1998; 53:308-312.
12. Dennis NR, Collins AL, Crolla JA, Cockwell AE, Fisher AM, Jacobs PA. Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype. *J Med Genet* 1993; 30:482-486.

13. Devriendt L, Fryns JP. The Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome and isolated transient hyperphosphatasemia. *Clin Genet* 1994; 45:330-331.
14. Di Gennaro G, Condoluci C, Casali C, Ciccarelli O. Epilepsy and polymicrogyria in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Pediatr Neurol* 1999; 21:566-568.
15. Franceschini P, Vardeu MP, Guala A, Franceschini D, Testa A, Corrias A, Chiabotto P. Lower Lip Pits and Complete Idiopathic Precocious Puberty in a Patient With Kabuki Make-Up (Niikawa-Kuroki) Syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47:423-425.
16. Galan-Gomez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martinez-Frías ML, Frías JL. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet* 1995; 59:276-282.
17. Gillis R, Klar A, Gross-Kieselstein E. The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in a Moslem Arab child. *Clin Genet* 1990; 38:378-381
18. 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.
19. Handa Y, Maeda K, Toida M, Kitajima T, Ishimaru J, Nagai A, Oka N. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) with cleft lip and palate. *J Craniomaxillofac Surg* 1991; 19:99-101.
20. Ho HH, Eaves LC. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognitive abilities and autistic features. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:487-490.
21. Hostoffer RW, Bay CA, Wagner K, Wenglarcik J III, Sahara H, Omair E. et al. Kabuki make-up syndrome associated with and acquired hypogammaglobulinemia and anti-IgA antibodies. *Clin Pediatr* 1996; 35:273-276
22. Hughes HE, Davies SJ. Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; (Suppl.) 53:54
23. Igawa HH, Nishizawa N, Sugihara T, Inuyama Y. Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases. *Am J Med Genet* 2000; 92:87-89.

24. Ijichi O, Kawakami K, Matsuda Y, Ikarimoto N, Miyata K, Takamatsu H, Tokunaga M. A case of Kabuki make-up syndrome with EBV+Burkitt's lymphoma. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38:66-68.
25. Ikegawa S, Sakaguchi R, Kimizuka M, Yanagisako Y, Tokimura F. Recurrent dislocation of the patella in Kabuki make-up syndrome. *J Pediatr Orthop* 1993; 13:265-267.
26. Ilyina H, Lurie I, Naumtchik I, Amoashy D, Stphanenko G, Fedotov V, Kostjuk A. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register of congenital malformations: ten new observations. *Am J Med Gen* 1995; 56:127-131.
27. Iwama Y, Sugiyama S, Kaiga K, Eguchi M, Furukawa T. Kabuki make-up syndrome associated with megaureter. *Acta Pediatr Jpn* 1987; 29:182-185.
28. Jardine PE, Burvill-Holmes LC, Shutt WH, Lunt PW. Partial 6q monosomy/partial 12q trisomy in a child with features of Kabuki make-up syndrome. *Clin Dysmorphol* 1993; 2:269-273.
29. Kaiser-Kupfer MI, Mulvihill JJ, Klein KL, Parry DM, Schelsinger SL. The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in an American black. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:667-668.
30. Kasuya H, Shimizu T, Nakamura S, Takakura K. Kabuki make-up syndrome and report of a case with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998; 14:230-235.
31. Kawame H, Hannibal MC, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 1999; 134:481-485.
32. Kobayashi O, Sakuragawa N. Inheritance of Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61:92-93.
33. Koutras A, Fisher S. Niikawa-Kuroki syndrome: A new malformation syndrome of postnatal dwarfism, mental retardation, unusual face, and protruding ears. *J Pediatr* 1982; 101:417-419.
34. Kuroki Y, Katsumata N, Eguchi T, Fukushima, Suwa S, Kajii T. Precocious puberty in Kabuki make-up syndrome. *J Pediatr* 1987; 110:750-752.
35. 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; 99:570-573.
36. Lan K, Michiwaki Y, Sunaga S, Michi K. Congenital velopharyngeal incompetence in Kabuki make-up syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24:298-300.
 37. Lerone M, Priolo M, Naselli A, Vignolo M, Romeo G, Silengo MC. Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 73:263-266.
 38. Li M, Zackai EH, Niikawa N, Kaplan P, Driscoll DA. Kabuki syndrome is not caused by a microdeletion in the DiGeorge/velocardiofacial chromosomal region within 22q11.1 *Am J Med Genet* 1996; 65:101-103
 39. Lo IF, Cheung LY, Ng AY, Lam ST. Interstitial Dup(1p) with findings of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 78:55-57.
 40. Makita Y, Yamada K, Miyamoto A, Okuno A, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41. *Am J Med Genet* 1999; 86:285-288.
 41. Matsumura M, Yamada R, Kitani Y, Nishi T, Yamamoto H, Oahama Y, Kuroki Y. Anorectal Anomalies Associated With Kabuki Make-Up Syndrome. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1600-1602.
 42. Meinecke P, Rodewald A. Kabuki make-up syndrome in a Caucasian. *Dysmorphol Clin Genet* 1989; 3:103-107
 43. Mhanni AA, Chudley AE. Genetic landmarks through philately-Kabuki theater and Kabuki syndrome. *Clin Genet* 1999; 56:116-117.
 44. Mhanni AA, Cross HG, Chudley AE. Kabuki syndrome: description of dental finding in 8 patients. *Clin Genet* 1999; 56: 154-157.
 45. Mitsudome A, Ysumoto S, Fukami S, Ogawa A. Kabuki make-up syndrome associated with West syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:392-294.
 46. Nako Y, Maruyama K, Sakaguchi M, Kuroki M, Terao K, Kuribayashi T, et al. Two cases of autoimmune hemolytic anemia: a case associated with Kabuki make-up syndrome and a case with IgD as and anti-erythrocyte autoantibody. *J Jpn Pediatr Soc* 1984; 88:234-41

47. 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. *J Pediatr* 1988; 31:565-589.
48. 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; 99:565-569.
49. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Nishiguchi T, Kawaguchi K, Hayakawa K. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) associated with congenital heart disease. *J Med Genet* 1985; 22:126-127.
50. Ogawa A, Shimakura Y, Tekeuchi M. Kabuki make-up syndrome associated with ASD and renal anomaly. *Shyonika* 1989; 30:689-692.
51. Pagon RA, Downing AL, Ruvalcaba RH. Kabuki make-up syndrome in a Caucasian. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986; 7:97-100.
52. PeBenito R, Ferreti C. Kabuki makeup syndrome (Niikawa-Kuroki) syndrome in a black child. *Ann Ophthalmol* 1989; 21:312-315.
53. Peterson-Falzone SJ, Golabi M, Lalwani AK. Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 38:227-236.
54. Philip N, Meinecke P, David A, Dean J, Ayme S, Clark R y col. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin Dysmorphol* 1992; 1:63-77.
55. Roccella M. Niikawa-Kuroki syndrome. *Minerva Pediatr* 1999; 51:271-278.
56. Sando I, Takahashi H, Otitis media in association with various congenital disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:13-16.
57. Say B, McCutcheon L, Todd C, Hough JV. Kabuki make-up syndrome and hearing impairment. *Clin Dysmorphol* 1993; 2:68-70.
58. Sheikh TM, Qazi QH, Beller E. Niikawa-Kuroki syndrome: a study of 16 non Japanese cases. *Clin Dysmorphol* 1992; 1:63-77
59. Schrandt-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, Gillissen-Kaesbach G, Tinschert S, Kinog R, Philip N y col. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153:438-445.

60. Silengo M, Lerone M, Romeo G. Niikawa-Kuroki (Kabuki makeup) syndrome. Report of a case with possible autosomal dominant inheritance. *Riv Ital Pediatr* 1991; 17:628-631.
61. Stankovics J. Kabuki syndrome. *Orv Hetil* 1995; 136:1841-1843.
62. Tawa R, Kaino Y, Ito T, Goto Y, Kida K, Matsuda H. A case of Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36:412-415.
63. Thomas JA, Graham JM Jr. Chromosome 22q11 deletion syndrome and up-date and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1997; 36:255-266.
64. Tsukahara M, Kuroki Y, Imaizumi K, Miyazawa Y. Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 73:19-23.
65. Tutar HE, Ocal G, Ince E, Cin S. Premature thelarche in Kabuki make-up syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36:104-106.
66. Wang IC, Chiu IS, Wang PJ, Wu MH, Wang JK, Hung YB, Lin SJ. Kabuki make-up syndrome associated with congenital heart disease. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1994; 35:63-69.
67. Wappler F, Standl T. Special anesthesiological aspects in patients with Niikawa-Kuroki syndrome. *Anesthesiol Intensiv Med* 1997; 32:197-200.
68. Watanabe T, Miyakawa M, Saroh M, Abe T, Oda Y. Kabuki make-up syndrome associated with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Jpn*; 1994; 36:727-729
69. Wellesley DG, Slaney S. Kabuki make-up and Turner syndromes in the same patient. *Clin Dysmorphol* 1994; 3:297-300
70. Wilson GN. Thirteen cases of Niikawa-Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Med Genet* 1998; 79:112-120.
71. Yano S, Matsuishi T, Yoshino M, Kato H, Kojima K. Cerebellar and brainstem "atrophy" in a patient with Kabuki make-up" syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 71:486-487