

SÍNDROME DE KABUKI: RELATO DE CASO

Kabuki Syndrome: Case Report

Fernanda Correia Santos¹, Sylvia Regina de Souza Moraes², Martha Verônica Câmara Barbosa³

¹ Aluna do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/RJ.

² Pediatra e Doutora em Clínica Médica/Pesquisa Clínica (UFRJ), Professora Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina de Campos/RJ.

³ Otorrinolaringologista e Mestre em Educação para a Saúde e Meio Ambiente, Professora Assistente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Campos/RJ.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Kabuki (SK) é uma anomalia congênita rara, descrita pela primeira vez no Japão, em 1981, pelos médicos Niikawa & Kuroki. É caracterizada pela "Pêntade de Niikawa": fácies típica, retardo mental leve a moderado, retardo do desenvolvimento pós-natal, anomalias esqueléticas e alterações dermatoglíficas.

Objetivo: Relatar um caso de Síndrome de Kabuki.

Método: Revisão de prontuário.

Relato de caso: Pré-escolar, masculino, 4 anos, em acompanhamento desde 3 anos, trazido para avaliação pela primeira vez no HEAA com queixa de agressividade, irritabilidade, choro frequente e auto-mutilação. História de retardo neuropsicomotor. Ao exame físico foram constatadas diversas alterações morfológicas que caracterizam a SK. Seu acompanhamento vem sendo realizado por equipe multidisciplinar.

Conclusão: A divulgação de um caso de SK é importante para que se possa disseminar este conhecimento e possibilitar a identificação de casos. Não há exames complementares que confirmem a síndrome, cujo diagnóstico é estabelecido a partir das características morfológicas.

Descritores: Síndrome de Kabuki (SK), anormalidades faciais, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor.

ABSTRACT

Introduction: Kabuki syndrome (KS) is a rare congenital anomaly, first described in Japan in 1981 by Niikawa Medical & Kuroki. It is characterized by "Pentade of Niikawa": typical facies, mild to moderate mental retardation, retardation of postnatal development, skeletal anomalies and dermatoglyphic alterations.

Objective: To report a case of Kabuki syndrome.

Method: Review of medical records.

Case report: A 4 year-old boy, monitoring since 3 years old, was brought for evaluation for the first time in HEAA with complaint of aggression, irritability, frequent crying, and self-mutilation. History of neuropsychomotor retardation. On physical examination we found several morphological alterations that characterize SK. Your follow up is being conducted by a multidisciplinary team.

Conclusion: The disclosure of a case of SK is important for spread of this knowledge and for identification of new cases. There is no laboratorial test for diagnosis that is supported by morphological characteristics.

Key words: Kabuki syndrome (KS), facial abnormalities, delayed neuropsychomotor development.

Correspondência: **Fernanda Correia Santos**. Rua Milton Caldeira, 97, Itapoã - Vila Velha/ES
CEP:29.101-650 - Tel: (27) 3329-4370/(27) 9949-9077 - Email: nandacs83@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kabuki (SK) foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1981 pelos médicos Niikawa & Kuroki, de forma independente, como um distúrbio raro de causa desconhecida^{1,2}. O nome Kabuki foi utilizado devido à aparência facial lembrar a máscara dos atores do tradicional teatro japonês de Kabuki.

Em estudo recente, realizado por Kuniba e colaboradores, foi considerada uma anomalia congênita múltipla de causa não identificada mesmo com o genoma mapeado. Foram pesquisados 17 pacientes, destes, sete tiveram alterações, em três foram observadas deleções e em quatro duplicações. Em poucos indivíduos com diagnóstico de SK detectaram-se anomalias cromossômicas, tanto autossômicas quanto de cromossomos sexuais³.

Não há até o momento qualquer exame complementar ou marcador genético que confirme o diagnóstico. Este é realizado a partir das características morfológicas detectadas através do exame físico, que constituem a "Pêntade de Niikawa":

- Fácies típica (100% dos casos), com os seguintes achados: eversão da porção lateral da pálpebra inferior, sobranceiras arqueadas com rarefação da pilificação no terço distal, ponta nasal voltada para baixo, orelhas proeminentes;

- Anomalias esqueléticas (92% dos casos): desvio da coluna vertebral com ou sem espinha bífida, braqui/clinodactilia do quinto quirodáctilo;

- Anomalias dermatoglíficas (93% dos casos): aumento de presilhas ulnares e padrões hipotenares, ausência de triângulo digital em c e/ou d, presença de "finger pads" (coxim adiposo em face palmar de falanges distais);

- Retardo mental leve a moderado (92% dos casos): associado ou não a hipotonia; e

- Atraso do crescimento pós-natal (83% dos casos)^{3,4,5,6,7}.

Outras anomalias podem estar associadas à SK:

- Anomalias otorrinolaringológicas: fenda palatina, tanto posterior quanto anterior, úvula bífida, fenda labial, micrognatia, retrognatia, incompetência velofaríngea, perda auditiva, anomalias do ouvido interno, malformação coclear, incoordenação à deglutição, voz anasalada e hipoacusia mista, conseqüente à recorrência de otite média aguda;

- Cardiopatias congênitas: coarctação da aorta, aorta bicúspide, ventrículo direito com dupla saída, drenagem venosa pulmonar parcial anômala para veia cava inferior, tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos da

base, estenose pulmonar;

- Anomalias esqueléticas: microcefalia, baixa estatura, atraso da idade óssea, luxação congênita do quadril, displasia acetabular, padrão único de perfil metacarpofalangeano (PPMF);

- Alterações neurológicas: convulsões, distúrbios de aprendizagem, comportamento autista, automutilação, incoordenação motora, comportamento hiperativo, hipotonia neonatal, hidrocefalia;

- Alterações oculares: ptose palpebral, estrabismo, esclera azul, cílios longos, catarata, miopia, paralisia do terceiro par craniano;

- Alterações dermatológicas: hipopigmentação da pele, unhas hipoplásicas, tricurxe nodosa, anomalias dentárias;

- Alterações gastrointestinais: varizes esofágicas, imperfuração anal, hérnia diafragmática, refluxo gastroesofágico, má rotação e má absorção intestinal;

- Anomalias genitourinárias: rim em ferradura, rins fundidos, pelve renal dupla, megaureter, hidronefrose;

- Alterações metabólicas: puberdade e telarca precoces, deficiência do hormônio de crescimento, diabetes insípido, hipoglicemia neonatal, hiperfosfatemia transitória isolada; e

- Alterações imunohematológicas: hipogamaglobulinemia, púrpura trombocitopênica idiopática crônica, imunodeficiência^{3,4,5,6,8,9,10,11,12}.

No intuito de divulgar as características, alterações associadas e a complexidade da síndrome, descreveremos a seguir um caso de SK em acompanhamento há um ano e meio.

RELATO DE CASO

L.A.T., pré-escolar, masculino, 4 anos, branco, natural de Campos dos Goytacazes, RJ. A queixa no primeiro atendimento no HEAA em abril de 2009 foi otalgia à esquerda, sem otorréia, iniciada há dois dias. A mãe referia dor abdominal, mas não sabia relatar as características da dor. Não havia febre, vômito, a diurese e as evacuações eram normais. História patológica pregressa: em janeiro de 2008, procurou o neuropediatra com queixa de irritabilidade, agressividade e choro freqüente, aparentemente sem motivação. Ao examiná-lo, o neuropediatra observou alterações morfológicas e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Solicitada RNM de crânio e avaliação de geneticista. Na RNM foi observado velamento dos seios maxilares e das células etmoidais. Em maio foi dado o diagnóstico de SK pelo geneticista. Mesmo sendo assintomático do ponto de vista

cardiovascular foi realizado ECG e ECO bidimensional com doppler que não evidenciaram qualquer anormalidade. Em outubro, apresentou otalgia sem otorréia, edema de face e astenia, sendo feito o diagnóstico de OMA e medicado com amoxicilina e sulbactam. Em fevereiro de 2009, encaminhado ao nefrologista com queixa de lombalgia, disúria, oligúria, choro ao urinar e febre de 39°C. Diagnosticada ITU e a avaliação através de USG renal revelou rim esquerdo em ferradura. Medicações utilizadas: risperidona e ácido valpróico desde junho de 2008. Nega alergias, traumas, cirurgias anteriores e doenças comuns da infância.

História gestacional e parto: segundo da prole de dois. Pré-natal completo. Parto normal a termo, sem intercorrências. Duas internações por ameaça de parto prematuro. Fez uso de fenobarbital durante toda a gestação devido à crise convulsiva. Peso ao nascimento 2.750g. Alta hospitalar junto com a mãe.

História vacinal: em dia, avaliada através do cartão vacinal.

História familiar: Pai, 33 anos, hipertenso e portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico diagnosticado há três anos. Mãe, 31 anos, saudável. Irmã, 7 anos, saudável. Avô paterno hipertenso. Avó paterna filha de japoneses.

História do desenvolvimento: sentou aos oito meses; engatinhou aos onze meses; ficou em pé com mais de um ano; primeiras palavras aos dois anos; andou com mais de dois anos. Não fala mais de duas palavras juntas.

História alimentar: não recebeu leite materno sendo utilizado leite de vaca em pó quando saiu da maternidade. Atualmente alimentação quantitativa e qualitativamente satisfatória.

Exame físico: agitado, lúcido, normocorado, hidratado, eupnéico, acianótico, anictérico, afebril (36,3°C). Peso: 16,5 Kg; estatura: 1,05 m. Presença de braquicefalia, hipertelorismo ocular, esclera com pigmentação violácea, rebaixamento de ponte nasal, aumento da fissura palpebral, rarefação do terço distal das sobrancelhas, orelhas em abano, clinodactilia do quinto quirodáctilo esquerdo, possível agenesia de falange proximal e coxins adiposos em dedos das mãos. Pressão arterial (PA) de 90X60 mmHg. Ausculta cardíaca: ritmo cardíaco irregular com extrassístoles, bulhas normofonéticas, sem sopros, FC: 88 bpm. Ausculta pulmonar: murmúrio vesicular audível universalmente, sem ruídos adventícios. Abdome: flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, sem viscero-megalias. Otoscopia: conduto auditivo externo (CAE) permeável em ambos ouvidos. Orofaringoscopia: amígdalas intravélicas sem depósitos. Dentes em bom estado de conservação. Rinoscopia

anterior apresentando mucosas hipocoradas ++/4+ e hipertrofia de cornetos ++/4+. Genitália: sem alterações. Membros inferiores: sem edemas, pulsos palpáveis. No período de acompanhamento foram solicitados os seguintes exames: Radiografia de punho (fev/08): sem alterações. Cariótipo com banda G (abril/08): número de células – 30; resolução – 400 bandas; cariótipo 46,XY. Na resolução analisada não foram visualizadas alterações cromossômicas numéricas e/ou estruturais. Eletroencefalograma (dez/07 e fev/09) dentro dos limites da normalidade. Audiometria (ago/08) sem alterações para ambas as orelhas. Emissões otoacústicas (maio/09): sem alterações.

DISCUSSÃO

Por se tratar de uma síndrome de baixa prevalência e por não existir qualquer exame complementar ou marcador genético que confirme o diagnóstico, este permanece baseado nas características clínicas. A principal característica do paciente com SK é a fácies típica.

As características da “Pêntade de Niikawa” encontradas no caso em estudo foram:

- Fácies: braquicefalia, hipertelorismo ocular, fenda palpebral alongada, sobrancelhas arqueadas com rarefação da pilificação no terço distal, rebaixamento da ponte nasal, orelhas em abano, esclera com pigmentação violácea. (Figuras 1 e 2)
- Anomalias esqueléticas: clinodactilia e braquidactilia do 5º quirodáctilo esquerdo, além de possível agenesia de falange proximal. (Figuras 3 e 4)
- Anomalias dermatoglíficas: coxins adiposos em face palmar de falange distal – “finger pads”. (Figuras 3 e 4)
- Retardo mental: moderado, atraso da fala.
- Sem atraso do crescimento pós-natal.

Outra característica bastante comum nos portadores da SK é a predisposição à infecção, o que acomete 60% dos pacientes. O paciente relatado seguiu esse padrão apresentando vários episódios de OMA e um episódio de ITU ^{1,2}.



Figura 1 e 2. Braquicefalia, hipertelorismo ocular, fenda palpebral alongada, sobrancelhas arqueadas com rarefação da pilificação no terço distal, rebaixamento da ponte nasal, orelhas em abano, esclera com pigmentação violácea.

A disfunção auditiva é freqüente nos casos de SK, variando de 20 a 40%. A etiologia pode estar relacionada às otites médias recorrentes, a anomalias da orelha interna ou a combinações das mesmas. Poderá haver, portanto, deficiência auditiva sensorial, condutiva ou mista^{2,5,6}. O nosso paciente foi pesquisado através de RNM de crânio e audiometria e imitanciometria seriadas que não revelaram alterações dignas de nota. O estudo do potencial evocado auditivo de tronco cerebral também não detectou

anormalidades. Como manifestações otorrinolaringológicas o paciente apresenta, incoordenação à deglutição e voz anasalada.

As alterações neurológicas encontradas foram distúrbio de aprendizagem, comportamento hiperativo, comportamento autista e automutilação.

Em investigação para ITU foi descoberto rim esquerdo em ferradura, corroborando o achado de outros estudos.



Figura 3 e 4. Clinodactilia e braquidactilia do 5º QE, "finger pads".

O diagnóstico da SK tornou-se possível devido à riqueza de achados, mas alguns pacientes podem ter alterações muito sutis à ectoscopia ^{1,6}.

Não há tratamento específico para a SK, ficando este reservado às anomalias e alterações relacionadas à síndrome, para que o indivíduo tenha uma melhor qualidade de vida. Diante deste fato, todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de SK, merecem avaliação e intervenção multidisciplinar.

CONCLUSÃO

Apesar de a Síndrome de Kabuki ser conhecida desde 1981, há poucos relatos na literatura médica. Relatar esse caso pode colaborar para a disseminação do conhecimento e possibilitar a identificação de novos casos. Num futuro próximo, espera-se que haja novos recursos à disposição da medicina para ajudar a esclarecer e facilitar o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Ped* 1981; 99: 570.
2. 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.
3. Oliveira GS. Estudo genético-clínico de indivíduos com características da Síndrome de Kabuki. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP; 2000.
4. Gabrieli APT, Rovaris FV, Bisol LE, et al. Síndrome da máscara de kabuki. *Acta Ortop Bras* 2002; 10(3): 57-61.
5. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishi Kiriya S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Gen* 1988; 31: 565-89.
6. Peterson-Falzone SJ, Golabi M, Lalwani AK. Otolaryngologic manifestations of kabuki syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 38:227-236.
7. Shahdadi R, Lynch SA, Murchan H, et al. A novel constellation of cardiac findings for Kabuki syndrome: hypoplastic left heart syndrome and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(4):820-2.
8. Abdel-Salam GM, Afifi HH, Eid MM, et al. Anorectal anomalies, diaphragmatic defect, cleft palate, lower lip pits, hypopigmentation and hypogammaglobulinemia A in Kabuki syndrome: a rare combination. *Genet Couns* 2008; 19(3): 309-17.
9. Albesa SA, Astorqui MPB, Ocio OI. Síndrome de Kabuki en el diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70:91-3.
10. Barazzi S, Di Bernardino F, Altzeri F, et al. Audiological and vestibular findings in the Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(2):171-6.
11. Mazantti L, Tamburrino F, Bergamashi R, et al. Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment. *Endocr Dev* 2009; 14:114-34.
12. Santos AS, Souza BF, Pimentel HM, et al. Aspectos otorrinolaringológicos da Síndrome de Kabuki. *Acta. ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia* 2008; 26:60-62.
13. Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, et al. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 2009; 54(5):304-309.
14. Souza JC, Ribeiro TCC, Ribeiro RC. A Síndrome da máscara do Cabúqui. *J Pediatria* 1996; 72(5): 341-344.