



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**SÍNDROME DE KABUKI MAKE-UP: UNA VISIÓN
ODONTOPEDIÁTRICA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANTONIA ANGELICA TORRES TRUJILLO

TUTORA: C.D. GRACIELA ABE KASHIMA

MÉXICO, D.F.

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios:

Por permitirme llegar a una de mis más fervientes metas, sin tu intervención divina jamás lo habría logrado.

Papá y Mamá

A ustedes les debo todo, por ustedes he luchado como me han enseñado hasta morir, gracias por sus sabios consejos, por el eterno amor, por enseñarme lo más hermoso de la vida, por estar siempre junto a mí pendientes y constantes, jamás podré pagarles todo lo que me han dado, ustedes son lo más importante de mi vida.

Tío Jesús:

Eres como un padre para mí, pues me cuidaste, me alimentaste, me has dado tu cariño y me ayudaste siempre que lo necesite, sin tu paciencia y dedicación no sería lo que ahora soy.

Hermanas:

Nenita y Lupita, son las mejores hermanas que dios me pudo dar, gracias Nenita por todo el apoyo que me has brindado nunca lo olvidaré y tú Lupita gracias por estar pendiente de mi y por escucharme aunque sea al larga distancia. Ustedes son para mí dos ejemplos importantes en la vida y me enseñaron como enfrentarla, las amo mucho.

Tías:

Ángeles, y Jovita, gracias por brindarme un lugar en su corazón y por llevarme de la mano en los momentos que no sabía que hacer, nunca olvidaré lo que han hecho por mí.

Martha, Alba, Orfe; gracias por los momentos que me dedicaron y me escucharon, gracias por su valioso apoyo.

Quiero decirles que son las tías más lindas de todo el mundo y las mejores.

A mis abuelitos:

Mauro, Trinidad y José; gracias por darme los padres más maravillosos del mundo y por sus sabios consejos y su enorme cariño.

Ángel:

Eres un hombre muy valioso, eres un ángel que dios me mando para hacer más fácil mi vida, tú has sido un gran apoyo a lo largo de mi carrera, gracias por tu enorme paciencia y por ese amor tan grande que me has demostrado, siempre me has dado fuerzas para seguir y no dejarme vencer. Siempre estás presente en mi mente y mi corazón.

A mis amigos:

Principalmente a ti hormiguita, gracias por estar conmigo siempre, por dejarme entrar a tu familia y ser tu hermanita adoptiva, eres la mejor de las amigas.

Citlaly, Gaby, Dennys, Marisol, Dany, Eunice y Emanuel, con ustedes aprendí que en la vida existen personas amables, cariñosas y con calidad humana, gracias por darme su amistad.

Amigos siempre estarán en mi corazón y formado parte de mis mejores recuerdos.

A mi Tutora:

Dra. Graciela Abe, le agradezco la enorme ayuda que me ha brindado, gracias por su paciencia y dedicación, usted ha sido uno de los ángeles en mi vida, siempre ha estado en el momento y lugar preciso cuando necesito de su

apoyo. Gracias por ayudarme en esta etapa de mi carrera y por darme ese empujón para continuar.

A mis maestros:

A todos aquellos maestros que compartieron sus conocimientos con el objetivo de forjar una buena cirujana dentista, les agradezco su valioso tiempo y el empeño dedicado para que absorbiera toda la información que me serviría al ejercer mi profesión, gracias por sus regaños y por sus consejos. Especialmente le agradezco a la Dra. Graciela Abe, Dr. Mario Santana, y Dra. Santa Ponce.

Al seminario de titulación:

En especial les agradezco a los doctores que hicieron posible la culminación de mi carrera, doctores de seminario de titulación de odontopediatría, gracias por compartir sus conocimientos, por su paciencia y dedicación, me siento muy satisfecha por haber escogido este seminario, ya que me han dejado una gran experiencia que me servirá durante toda mi vida.

A mí querida UNAM:

Por haberme dado la dicha de ingresar y convertirme en una cirujana dentista. Todo fue posible gracias a la oportunidad tan importante que se me brindó, gracias por que ahora tengo una profesión de la cual me siento orgullosa, y desde hoy honrará a mi querida universidad haciendo siempre lo correcto.

INDICE

Introducción

1. Definición de síndrome de Kabuki make-up	2
2. Antecedentes	3
2.1 Prevalencia.	11
2.2 Etiología.	12
2.2.1 Clasificación etiológica.	13
2.2.2 Conceptos generales relacionados a alteraciones Cromosómicas.	14
3. Diagnóstico	16
3.1 Diagnóstico diferencial.	20
3.2 Características.	21
3.2.1 Anomalías dentofaciales.	21
3.2.2 Anomalías dermatoglíficas.	22
3.2.3 Anomalías esqueléticas.	23
3.2.4 Anomalías neurológicas.	24
3.2.5 Retardo en crecimiento postnatal.	24
3.2.6 Anomalías cardiovasculares.	25
3.2.7 Anomalías inmunológicas.	25
3.2.8 Anomalías auditivas.	26
3.2.9 Anomalías oftalmológicas.	27
3.2.10 Anomalías renales y del tracto genitourinario.	28
3.3 Tratamiento.	29
4. Enfoque odontopediátrico del síndrome de Kabuki make-up	32
4.1 Características faciales.	32

4.2 Características dentales.	34
4.3 Características oclusales.	36
4.4 Comportamiento del niño.	38
4.4.1 Síndrome de Kabuki Make-Up y el autismo.	39
4.5 Consideraciones del odontopediatra.	40
4.6 Tratamiento odontológico.	41
Conclusiones	43
Bibliografía	44
Glosario	48

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki make-up (SKMU), es un síndrome de reciente descubrimiento, a partir de 1981 fue descrito por primera vez en dos estudios diferentes por Niikawa y Kuroki en Japón; ellos describieron las características principales de este síndrome y les llamaron cinco puntos cardinales. Estas características son: características faciales, características dermatoglíficas, deficiencia mental que puede ir de severa a moderada, retraso del crecimiento postnatal y anomalías esqueléticas. Posteriormente, se ha informado de varios casos alrededor del mundo de este nuevo síndrome y se han agregado nuevas características.

Es un trastorno de una herencia autosómica dominante. Hoy en día no se ha logrado descubrir el origen etiológico de esta entidad.

Esta revisión puede ser de gran utilidad en odontopediatría, ya que el odontólogo moderno debe estar informado sobre los síndromes actuales y poco frecuentes, a pesar del poco conocimiento que existe en la literatura sobre esta entidad, para un correcto diagnóstico en caso de que se presentara en el consultorio un paciente de tales características y poder reconocer las facies típicas del síndrome de Kabuki make-up, ya que este trastorno generalmente se manifiesta como casos esporádicos dentro de una familia, adquiriendo así, una mayor expresividad de generación en generación, si llegará a presentarse.

1. DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE KABUKI MAKE-UP.

El síndrome de Kabuki make-up (SKMU), es una rara enfermedad congénita, genética, con múltiples anomalías¹ y que actualmente es de etiología desconocida, que se caracteriza por rasgos faciales peculiares, anormalidades esqueléticas, anormalidades dermatoglíficas, retraso mental y estatura baja.²

El síndrome de Kabuki make-up, también es conocido como síndrome de maquillaje Kabuki, síndrome de la máscara de Kabuki, Síndrome de Kabuki (SK) y síndrome de Niikawa-Kuroki.³

Existe una gran controversia en Japón, debido a la designación correcta de este síndrome, algunos autores piensan que la mejor sería Síndrome de Kabuki Make-Up, otros autores opinan que esté término puede ser peyorativo y humillante para los pacientes. Pero en cambio si se suprimiera el término make-up, la sociedad Kabuki se vería ofendida, ya que el maquillaje es la característica principal del teatro y además esta íntimamente relacionado con la facie determinante del síndrome, según lo descrito por Niikawa y Kuroki.

¹ Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. Clin Genet 2004; 67: 209. PubMed

² Niikawa N, Matsumara N, Fukushima y cols. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. J Pediatr 1981; 99 ; 565-9. PubMed

³ Pascual –Castroviejo I, Pascual-Pascual S.I. y cols, Kabuki make-up syndrome. A report 8 spanish cases. Rev Neurol. 2005. Apr. 16-30; 40 (8): 473-8. PubMed

2. ANTECEDENTES.

El síndrome de Kabuki make-up fue descrito simultáneamente por primera vez en Japón por Niikawa y Kuroki, en dos estudios independientes en la zona de Kanto y Hokkaido, es por eso que también se le designó síndrome de Niikawa-Kuroki, en honor a estos autores.^{1,2}

La denominación de maquillaje de Kabuki la dio Niikawa en su trabajo, por el parecido de la cara de estos niños con el maquillaje de los actores del teatro tradicional japonés Kabuki (figura1-a,1-b), especialmente, por el aspecto de la eversión del borde inferior externo de los párpados.³



Figura.1-a. Niña con síndrome de Kabuki.⁴



Figura. 1-b. Actor de teatro de kabuki.⁵

¹ Niikawa N, Matsumara , Fukushima y cols. Art Cit pp 565-9.

² Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, y cols. 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: 570-3. PubMed

³ Niikawa N, Matsumara N, Fukushima y cols. Art. cit. pp.565-569.

⁴ Jorge A. Aviña-Fierro, Nestor B. Pérez-Ornelas. Síndrome de Kabuki. Informe de un caso. Acta pediatri Mex 2006;27(6):349-51. Medigraphic Artemisa en línea.

⁵ Imagen extraída de <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d7/kabuki-makeup.PNG>

Niikawa y cols. (1988), recopilaron información de 62 pacientes con SKMU de 33 instituciones (casi todas de Japón). La mayoría de los pacientes tuvieron 5 manifestaciones cardinales principalmente:

1. Características faciales peculiares (100%).
2. Anormalidades de los dermatoglifos (93%).
3. Anormalidades esqueléticas (92%).
4. Retraso mental (92%).
5. Estatura baja (83%).

En menor frecuencia, se hacían presentes las siguientes características:

Cardiopatías congénitas, incluyendo ventrículo único con un atrio, defecto septal ventricular, defecto del septo auricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, ducto arterioso persistente, aneurisma de aorta, la transposición de grandes vasos y bloqueo de rama derecha. Se observaron en el 31% de los pacientes.

De los 62 pacientes con SKMU, 58 fueron japoneses. La proporción entre los sexos no es exacta aún y no hubo correlación con el orden de nacimiento. La consanguinidad no fue mayor entre los padres y no hubo agentes exógenos incriminados. Tres de los 62 pacientes tenían una anomalía cromosómica y la participación de Yp11.2.⁶

En general, los resultados de Niikawa (1988), se consideran compatibles con un trastorno autosómico dominante en el que cada paciente representa una nueva mutación. Una tasa de mutación calculada en $15,6 \times 10^{-6}$ por gametos por generación (el resumen de Niikawa (1988), declaró incorrectamente el tipo de $15,6 \times 10^{-6}$). La posibilidad de que la ubicación del gen en la región pseudoautosomal del cromosoma X fuera anormal también se planteó, sin embargo, excepto la cara que es absolutamente

⁶ Niikawa, N.; Kuroki, y.; kajii T y cols. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients Am J Med. Genet. 31:565-589 1988. PubMed

peculiar, ninguna de las otras alteraciones son el punto de partida ni sirven de gran ayuda para pensar en el diagnóstico.⁷

El conocimiento del síndrome hizo que se aportaran en pocos años una serie de reportes importantes, cada una de las cuales superaba los ocho casos, que provenían en principio de Japón, pero también de otros muchos países del mundo, logrando reunir más de 350 casos publicados hasta la actualidad.

Como se ha mencionado, a raíz del descubrimiento del síndrome de Kabuki make-up, se realizaron estudios de diferentes casos alrededor del mundo que no tenían relación alguna con la población japonesa; analizando, enfatizando y reforzando así los estudios de Niikawa y Kuroki.

A continuación se hará mención de algunos de los autores que hicieron aportaciones importantes para este síndrome.

Halal y cols. (1989), informaron de un caso de probable herencia autosómica dominante del síndrome de Kabuki, donde reportan un padre afectado, transmitiendo la entidad a sus dos hijos. El padre tenía síntomas leves en comparación a los de sus descendientes, el tenía los cambios faciales típicos pero no presentaba deficiencia mental.⁸

Philip y cols. (1992), estudiaron 16 casos de Europa y América del Norte. Mencionaron que el fenotipo facial es específico y fácilmente reconocible independientemente de su origen étnico. Retraso postnatal de crecimiento y retraso mental leve, fueron confirmados a ser manifestaciones cardinales. También una significativa disfunción neurológica que no sea

⁷ Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. Am J Med Genet 2003; 117:57-65 PubMed.

⁸ Halal, F.; Gledhill, R.; Dudkiewicz, A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. Am. J. Med. Genet. 33: 376-381, 1989. PubMed

retraso mental y la hipermovilidad parece ser más común en los pacientes que no son japoneses.⁹

Hughes y Davies (1994), presentaron 20 casos no seleccionados con un diagnóstico definitivo de síndrome de Kabuki. La incidencia de anomalías del corazón en estos niños es casi el doble que se informó anteriormente (55%) y la coartación de la aorta que se produjo con una frecuencia de 25%.¹⁰

Burke y Jones, (1995), informaron de 8 casos de síndrome de Kabuki en pacientes no japoneses. Se comentó que el fenotipo parece evolucionar con el tiempo, lo que hace difícil el diagnóstico en la infancia. Observaron que el paladar hendido se presenta en alrededor del 40% de los pacientes.¹¹

Silengo y cols. (1996), reportaron una niña italiana con hallazgos típicos del síndrome de Kabuki y una madre ligeramente afectada. También reportaron que hombres y mujeres son igualmente afectados y la posibilidad de casos esporádicos con nuevas mutaciones.¹²

Tsukahara y cols. (1997), describen 4 personas con el síndrome de Kabuki en 2 familias. En la familia 1, el niño tenía 2 años de edad, y su madre tenía un típico SKMU. El niño presentó un temprano desarrollo del síndrome como la mamá. En la familia 2, el bebé, tenía 6 meses de edad, y su madre demostraba un típico SKMU. Lamentablemente el bebé murió enseguida, por complicaciones de una malformación cardíaca.¹³

⁹ Philip, N.; Meinecke, P.; David, A.; Dean, J.; y cols. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin. Dismorph.* 1: 63-77, 1992. PubMed.

¹⁰ Hughes, H. E.; Davies, S.J. Coartación of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch. Dis. Child.* 70: 512-514, 1994. PubMed.

¹¹ Burke, L. W.; Jones, M. C.: Kabuki syndrome underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac. J.* 32:77-84, 1995. PubMed.

¹² Silengo, M; Lerone, M.; Seri, M.; Romero, G. Inheritance of Niikawa-Kuriki (Kabuki make-up) syndrome (letter) *Am. J. Med. Genet.* 66: 368, 1996. PubMed.

¹³ Tsukahara, M.; Kuroki, Y.; Imaizumi, K.; Miyazawa, Y.; Matsuo, K.; Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 73: 19-23, 1997. PubMed.

Lerone y cols. (1997), describen en una niña con síndrome de Kabuki, con alteraciones dentales: incisivos cónicos, hipodoncia e hipoplasia. Además de cabello y uñas quebradizos.¹⁴

Ewart-Toland y cols. (1998), reportaron los primeros casos de SKMU con anomalías hepáticas. Ellos describen 2 pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, anomalías que requirieron de trasplante. Ambos pacientes tenían la apariencia facial característica de los niños Kabuki. Además de las características comunes que se presentan en el SKMU, había sinostosis coronal y se demostró deficiencia inmunitaria y un trastorno autoinmune, que se manifestó como la tiroiditis de Hashimoto y vitíligo.¹⁵

Fryns y Devriendt, (1998), describen un niño de 8 años de edad, con signos y síntomas que se consideran compatibles con el síndrome de Kabuki en cuanto a defectos óseos.¹⁶

Kawame y cols. (1999), analizaron los hallazgos clínicos del síndrome de Kabuki en 18 niños de América del Norte. La mayoría no tenía retraso del crecimiento postnatal, pero había retraso en el desarrollo e hipotonía. Tenían dificultades para alimentarse, con o sin paladar hendido. En todos los pacientes, excepto en 2, se obtuvieron coeficientes intelectuales (CI) iguales o inferiores a 60. Las incautaciones se registraron en menos de la mitad de los pacientes, pero tenían problemas óticos y oftalmológicos comunes, en particular la otitis media recurrente. Cardiopatías congénitas estuvieron presentes en 7 (39%). Entre otras características se incluyen anomalías del tracto urinario, mala absorción, hipermovilidad y dislocación, hipotiroidismo

¹⁴ Lerone M. ; Priolo M.; Naselli A. y cols. Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 73: 263-266. 1997. PubMed.

¹⁵ Ewart-Toland, A; Enns, G. M.; Cox, V. A.; Mohan, G. C.; Y Cols. Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 80: 362-367, 1998. PubMed.

¹⁶ Fryns y Devriendt K. ; Hypoplastic clavicularae in the Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. (letter) *Genet. Counsel.* 9: 57-58, 1998. PubMed.

congénito, púrpura trombocitopénica idiopática. Todos los pacientes tenían antecedentes familiares negativos para el síndrome de Kabuki.¹⁷

Kokitsu-Nakata y cols. (1999), presentaron el caso de una niña brasileña con el síndrome de Kabuki, asociado con pequeñas fosas en el labio inferior y anomalías anorectales. Sin embargo, Makita y cols. (1999), informaron de una paciente infantil de sexo femenino de 5 años de edad, de nacionalidad japonesa, con manifestaciones clínicas de síndrome de Kabuki y síndrome de Vander Woude (síndrome de fosa en el labio). Especularon la asociación de los 2 síndromes, probablemente causados por una microdelección con supuesta participación de los genes para los 2 trastornos.¹⁸

Courtens y cols. (2000), describen una herencia dominante con expresividad variable. Esta fue comprobada por una madre y su hija con SKMU. A los 18 meses de edad, la hija tenía rasgos faciales característicos del síndrome de Kabuki, una hendidura sagital media en la vértebra torácica 4, hipotonía y retraso psicomotor. La madre tenía una apariencia facial similar, oídos prominentes en forma de taza, alteraciones de la dentición, el desarrollo temprano de mama, y una inteligencia baja a la normal. La abuela materna tenía la misma apariencia facial y tres tías maternas al parecer también manifestaban estas características.¹⁹

Matsune y cols. (2001), describen manifestaciones orales en 6 pacientes con el síndrome de Kabuki. Entre ellas figuraban paladar profundo,

¹⁷ Kawame, H.; Hannibal, M. C.; Hudgins, L.; Pagon, R. A.: Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J. Pediat.* 134:480-485,1999. PubMed.

¹⁸ Kokitsu-Nakata, N. M.; Vendramini, S.; Guion-almeida, M. L.; Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 86: 282-284,1999.PubMed.

¹⁹ Courtens, W.; Rassart, A.;Stene, J. -J.; Vamos, E. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 93: 244-249, 2000. PubMed.

maloclusión, microdoncia, arco dental pequeño, hipodoncia e hipoplasia del maxilar.²⁰

Digilio y cols. (2001), presentaron los resultados de las evaluaciones cardíacas de 60 pacientes diagnosticados con el síndrome de Kabuki en su institución. Se observaron cardiopatías congénitas: defectos de coartación de la aorta, defecto septal auricular y defecto central ventricular.²¹

Kurosawa y cols. (2002), informaron de un grupo de pacientes de los cuales, cuatro de ellos presentaban una asociación de síndrome de Kabuki con luxación patelar. En estos pacientes, la edad media al diagnóstico de la luxación de la rótula oscila entre 11 a 23 años. Los autores concluyeron que los trastornos rotulares, pueden ser frecuentes en los niños mayores y adultos jóvenes con síndrome de Kabuki, especialmente entre los pacientes obesos, con laxitud de las articulaciones de rodilla.²²

Wessels y cols. (2002), examinaron las características del síndrome de Kabuki en 300 pacientes. Hallazgos típicos incluyen retraso mental de leve a moderado, almohadillas en los dedos, paladar hendido y facies características con fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior en la zona lateral, cejas arqueadas y retraso postnatal del crecimiento esquelético y vísceras.²³

Ming y cols. (2003), informaron de 3 niños con síndrome de Kabuki con asociación de coloboma en la retina. Posteriormente, en revisiones de

²⁰ Matsune, K.; Shimizu, T.; Tohma, T.; Asada, Y.; Ohashi, H.; Maeda T. Craneofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 98: 185-190, 2001. PubMed.

²¹ Digilio, M. C.; Mario, B.; Toscano, A.; Giannotti, A.; Dallapiccola, B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 100:269-274, 2001. PubMed.

²² Kurosawa, K.; Kawame, H.; Ochiai, Y.; Nakashima, M.; Tohma, T.; Ohashi, H. Patellar dislocation in kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 108:160-163, 2002. PubMed.

²³ Wessels, M. W.; Brooks, A. S.; Hoozeboom, J.; Niermeijer, M. F.; Willems, P.J.: Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clin. Dysmorph.* 11: 95-102, 2002. PubMed.

varios casos mostraron una incidencia de coloboma, aumentando considerablemente en este síndrome.²⁴

White y cols. (2004), documentaron el fenotipo de 27 niños y adultos con síndrome de Kabuki de Australia y Nueva Zelanda.²⁵

Adán y Hudgins, (2004), proporcionaron una revisión detallada de las características clínicas, criterios diagnósticos y anomalías citogénicas, en el síndrome de Kabuki.²⁶

Turner y cols. (2005), informaron de siete pacientes con SKMU. Tres pacientes tenían anomalías oculares, incluida la miopía, ptosis y estrabismo. Cuatro pacientes tenían lagofthalmos nocturna (dormir con los ojos abiertos).²⁷

Hoffman y cols. (2005), realizaron la evaluación inmunológica de 19 personas con síndrome de Kabuki y encontraron disminución de los niveles de inmunoglobulina A, en 15 de 19 pacientes (79%), dos de los cuales tenían niveles indetectables, 8 pacientes (42%), también tenían bajos niveles de inmunoglobulina G total, se encontraron anomalías en 6 de 13 pacientes evaluados, los niveles de inmunoglobulina M con menos frecuencia se disminuyeron. Un paciente no generaba anticuerpos contra el tétanos a pesar de la inmunización. También sugirieron que la hipogammaglobulinemia, es un hallazgo frecuente en el SKMU, señalando

²⁴ Ming J. E.; Rusell, K. L. ; BASON, L.; McDonald-McGinn., D. M.; Zackai, E. H.; Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from CHARGE association. *Am. J. Med. Genet.* 123A: 249-252, 2003. PubMed.

²⁵ White, S. M.; Thompson, E. M.; Kidd, A.; Savariran, R.; Turner, A. y cols. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 127a: 118-127, 2004. PubMed.

²⁶ Adam, M. P.; Hudgins, L. *Art. Cit.* pp.: 209-219.

²⁷ Turner, C.; Lachlan, K.; Amerasinghe, N. y cols. Kabuki syndrome: new ocular findings but no evidence of 8p22-p23.1 duplications in a clinically defined cohort. *Eurrop. J. Hum. Genet.* 13: 716-720, 2005. PubMed.

que el patrón de anomalías se asemeja a los anticuerpos comunes de la inmunodeficiencia variable.²⁸

2.1 PREVALENCIA.

La incidencia del SKMU en Japón, se estima con una frecuencia de 1:32,000 nacidos vivos y se sugiere que dicha frecuencia puede estar presente en otras poblaciones, ya que después de la primera descripción, se han reportado otros casos en varios países en pacientes no japoneses. Sin embargo, desde 1981, han surgido informes de aumento del SKMU en una amplia variedad de grupos étnicos, incluidos los pacientes del norte de Europa, Brasil, Filipinas, Vietnam, Arabia, China, México y África.²⁹

Es importante mencionar que puede existir un subdiagnóstico de esta entidad en otros países, ya que, aunque el fenotipo es similar independientemente del origen étnico y los diferentes factores determinantes, la falta de diagnóstico pudiera estar condicionada al desconocimiento de la expresividad variable de la misma. No se tiene una verdadera prevalencia de este síndrome fuera de Japón, por los factores ya mencionados, pero frecuentemente se han reportado casos y la información ha sido difundida; se espera en un periodo corto tener una prevalencia verdadera.

Existen alrededor de 190 casos descritos en literatura, de los cuales 107 son de origen japonés. Se han reportado solo 3 casos de síndrome de Kabuki make-up de origen Mexicano.³⁰⁻³¹ Dos casos en México el primero

²⁸ Hoffman, J.D.; Ciprero, K. L.; Sullivan, K. E. y cols. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 135A: 278- 281, 2005. PubMed.

²⁹ Adam MP, Hudkins L. Art. cit.

³⁰ Jorge A. Aviña-Fierro, Nestor B. Pérez-Ornelas. Síndrome de Kabuki. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2006;27(6):349-51. Medigraphic Artemisa en línea.

³¹ Fuente archivo personal de la torre de investigación de INP.

reportado en el D.F en 1989, en el INP y el segundo en Guadalajara en el 2006; el tercero fue reportado en 1993, en San Diego California.³²

La relación hombre-mujer es de 1:1, sin importar la edad materna o paterna al nacimiento, ni la mayor proporción del orden del nacimiento.³³ En Japón nacen más niños con SKMU en junio, noviembre y diciembre y menos durante marzo y abril.³⁴

2.2 ETIOLOGÍA.

Actualmente, la etiología del síndrome de Kabuki make-up no se ha definido ni confirmado con exactitud; aunque se ha sugerido en varias revisiones un patrón de herencia autosómico dominante, ya que es heredado de padres a hijos; siendo para cada individuo, una mutación de novo significativa para la manifestación del síndrome.

Jia-Woei Hou (2004), propuso que el SKMU es una enfermedad congénita que en la mayoría de los casos ocurre esporádicamente y que puede transmitirse de generación en generación, donde se manifiestan cada vez más graves anomalías y variables. Este informe también apoya la herencia autosómica dominante, con diferente expresividad ligada al cromosoma X.³⁵

Un estudio realizado por el doctor Milunsky y cols, publicado en 2003 en *Genética Clínica*, descubrió una submicroscópica duplicación en el cromosoma 8 en 8p22-23, uno en seis casos no relacionados. Sin embargo, desde este primer hallazgo, el doctor Milunsky ha colaborado con tres

³² Leah W. Burke, Marlyn C. Jones. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients.

³³ Matsumoto, N, Niikawa

³⁴ Niikawa y cols. Art cit. pp 565-589

³⁵ Jia-Woei Hou, MD, PhD Variable in a Family with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Chang Gung Med, J*, 27:307-11. 2004. PubMed.

grupos de investigación para tratar de duplicar estos resultados, con un éxito limitado. Múltiples grupos de investigación utilizando diversas metodologías, tampoco han sido capaces de confirmar los resultados iniciales.³⁶

Se ha observado similitud entre el Síndrome de Kabuki y el Síndrome del Cromosoma X en anillo, también se ha especulado una microdelección en el brazo largo del cromosoma 22, que representa sólo el 1.6 % y el 1.8 % del total de AD genómico. La anomalía es por una translocación del fragmento q 34 del cromosoma q al fragmento q11 del cromosoma 22.

Se discute la relación del Síndrome de Kabuki con otros síndromes polimalformativos y se le han atribuido alteraciones cromosómicas que aún no se han especificado, debido a que pueden estar involucrados tanto autosomas como cromosomas sexuales.^{37,38}

2.2.1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA.

Con el objetivo de entender más allá la probable etiología, se explicara la clasificación de los síndromes.

Según el factor causal, estos pueden clasificarse en:

1. Síndromes génicos. Por herencia mendeliana y cromosopatías. Las enfermedades mendelianas o monogénicas, se deben a la mutación de un único gen ubicado en un autosoma (enfermedades autosómicas) o en el cromosoma X (enfermedades ligadas al sexo o al cromosoma X). La mutación puede causar la enfermedad cuando se encuentra en heterosigosis

³⁶ Milunsky J. Short Report . Unmasking Kabuki síndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. Clin. Genet. 64 : 509-6. 2003. PubMed.

³⁷ Dennis N.R., Collins A.L., Croya J. A. y cols. Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype. J.Med.Genet. 1993; 30: 482-486.

³⁸ Lo I.F, Cheung L.Y, Ng N.Y, Lam S.T, Interstitial dup (1p) with findings of Kabuki make-up syndrome. Am. J. Med. Genet. 1996; 65: 101-103.

(presente en uno de los alelos: mutación dominante), o únicamente cuando está representada en las dos copias del gen (mutación en homocigosis o autosómica recesiva). Las cromosopatías se producen, por alteraciones en el número (trisomías, monosomías, triploidias) o por alteraciones en la estructura de los cromosomas (translocaciones, inversiones, deleciones, cromosomas en anillo, etc.).

2. Síndromes poligénicos o multifactoriales. Interacción de una predisposición génica y de factores ambientales.

3. Síndromes ambientales. Debidos a los distintos teratógenos, ya sean químicos, físicos, infecciosos y por fármacos.³⁹

2.2.2 CONCEPTOS GENERALES RELACIONADOS A ALTERACIONES CROMOSÓMICAS.

Existen algunos términos que se consideran necesarios revisar, para un mejor entendimiento de las posibles alteraciones en los cromosomas que pueden ocurrir por diversas etiologías, causando expresividades variables en síndromes.

Displasia.

Es una alteración de la organización celular normal de un tejido. Los síntomas aparecen en todos aquellos órganos en los que está representado el tipo tisular afectado.

En la cavidad bucal, los dos tejidos más significativos son el conectivo y el epitelial. Por ello, todas las enfermedades genéticas causadas por mutaciones en los genes que codifican bien una proteína estructural del conectivo o del ectodermo, pueden evolucionar con síntomas orales.

³⁹ Boj J, Catalá. M, García-Ballesta C, Mendoza A. Odontopediatría. Barcelona, Masson; 2004. Pag. 83.

Malformación.

Se produce durante la formación de un órgano, bien sea por alteración primaria en el esbozo embrionario o por un defecto intrínseco en su desarrollo. Las causas por las que se produce una malformación pueden deberse a anomalías que ocurran desde la fase de proliferación, diferenciación, migración o incluso, en la muerte celular programada (apoptosis) de las células embrionarias.

Los genes que intervienen en el desarrollo ontogénico, son los denominados “genes del desarrollo”, por lo que sus mutaciones van a producir malformaciones.

Deformidad.

Alude también al mecanismo de producción de las alteraciones congénitas, cuando son debidas a la acción de factores mecánicos, generalmente extrínsecos, actuando en la vida intrauterina de forma tardía, especialmente en el período fetal. Así, la compresión mecánica durante la vida fetal puede provocar una micrognatia unilateral, aunque todos los esbozos embrionarios de la cara estén bien formados.

Rotura / disrupción.

Se produce igualmente por un mecanismo de alteración embrionaria y fetal de origen externo (necrosis o hipoplasia), que afectan a estructuras embrionarias que se están formando. Suele afectar a una zona corporal concreta, respetando las estructuras vecinas.

Secuencia.

Hace referencia no a la causa sino al mecanismo patogénico del proceso. Las distintas malformaciones se justifican en estos casos como una cascada o consecuencias sucesivas de un trastorno primitivo, a diferencia de la malformación, donde cada lesión es primaria.⁴⁰

⁴⁰ Ib pag. 84

1. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico clínico del síndrome de Kabuki make-up, se encuentra basado en la presencia de cinco manifestaciones cardinales, estas características son el elemento principal para el diagnóstico y pueden encontrarse con o sin asociación de otras anomalías, que serían las características secundarias para determinar el diagnóstico (tabla 1).

Las manifestaciones craneofaciales del síndrome de Kabuki make-up tomadas en cuenta para el diagnóstico puede incluir: pliegue del epicanto, estrabismo, fisuras palpebrales largas con eversión en la parte lateral del párpado inferior, cejas con abundante pelo que van disminuyendo hacia el tercio lateral, ojos grandes, esclerótica azul, pestañas largas y curvas, septo nasal corto, raíz nasal amplia con depresión en la punta.¹

Actualmente, no hay consenso de criterios de diagnóstico para SKMU y no hay disponible una prueba genética para confirmar el diagnóstico.

Como ya se ha mencionado, a partir de 1988, Niikawa informó sobre los hallazgos clínicos en cinco criterios cardinales y hasta entonces estas se han utilizado como base para el diagnóstico del síndrome de Kabuki.

A pesar de las diferencias raciales, se ha sugerido que los criterios mínimos para el diagnóstico de SKMU sean los anteriores (Figura. 2a y 2b).

¹ Cristine Tomaz Rocha, Iza Teixeira Alves, Patrícia Motta Fernández y cols. Dental findings in Kabuki make-up syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 28(2) 53-57, 2008.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS
<ul style="list-style-type: none"> - Características faciales - Fisuras palpebrales largas - Anormalidades dermatoglíficas - Almohadillas en las yemas de los dedos persistentes. - Malformación del oído - Cejas arqueadas - CI > 80 - Orejas prominentes - Punta nasal deprimida - Quinto dedo corto - Laxitud articular - Paladar alto y arqueado - Dentición anormal - Hipotonía - Estatura corta - Ptosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalías cardiovasculares - Labio y paladar fisurado - Escoliosis - Deformidades vertebrales - Escleróticas azules - Malformaciones del tracto genitourinario - Pérdida de la audición - Fosas en labio inferior - Criptorquidismo - Hoyos preauriculares - Dislocación de cadera

Tabla 1. Características principales y secundarias del Síndrome de Kabuki make-up.²

² Adam MP. Art. cit. pág. 211



Figura 2a. Características faciales de SKMU. Se observa el largo de las fisuras palpebrales con eversión del borde lateral del párpado inferior, cejas arqueadas y dispersas en el tercio lateral y los dientes muy espaciados.



Figura 2b. Perfil del paciente con el síndrome de Kabuki. Se pueden observar las orejas de gran tamaño (figurando una taza) y la columela corta que provoca la depresión de la punta de la nariz.³

³ Imágenes extraídas de Adam MP. Art. cit. pág. 210.

En la literatura, se encuentra a discusión el fenotipo de SKMU que puede variar sobre la base de origen étnico. La mayoría de los autores coinciden en que el fenotipo es fácilmente reconocible en los pacientes de todos los orígenes étnicos. La excepción a esto, es un informe de un afroamericano masculino que tuvo eversión del párpado, rasgo típico de este síndrome, sin cejas arqueadas. Este paciente fue excluido de la revisión de SKMU de Niikawa. Otras manifestaciones de esta condición también parecen variar un poco sobre la base de su origen étnico.⁴

⁴ Adam MP. Art cit. pág. 210.

3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se realiza con otros síndromes genéticos de retraso del crecimiento, retraso psicomotor y disformía facial.

El SKMU cuenta con un gran número de rasgos característicos y comparte algunos con otros síndromes como:

Síndrome de Hardikar: se diferencia del SKMU por ausencia de retinopatías pigmentarias e hidronefrosis.

Síndrome de Rovinow: que comparte algunas características del SKMU como: eversión del párpado inferior, estatura baja, malformación dental, escoliosis y hemivertebras. A diferencia del síndrome de Kabuki, ésta presenta macrocefalia e inteligencia normal.

Síndrome de van der Woude: se relaciona con el SKMU por la presencia, solo en algunos casos, de una anomalía que comprende unas pequeñas fosas en el labio inferior.

Los síndromes de Langer-Giedeon, Weaver Smith; sólo se diferencian del SKMU por el rostro peculiar de este.

Síndrome de Coffin-Lowry: se diferencia del SKMU por la prominencia frontal y supraciliar o hendidura palpebral descendente.

Los síndromes de Weaver, Golabi-Rosen y 18q-, 16q- : presentan características dermatoglíficas como almohadillas y la diferencia entre estos y el SKMU se basa en que en este son más pronunciadas y más definidas.

3.2 CARACTERÍSTICAS.

Existen diferentes anomalías específicas, que caracterizan al SKMU. A continuación se dará una breve explicación de cada una de ellas.

3.2.1 ANOMALÍAS DENTOFACIALES.

Comprenden el grupo de anomalías más importantes, con un porcentaje del 100% de los pacientes con SKMU e incluyen un «peculiar rostro».⁵ (Figura 3a y 3b).



Figura 3a y 3b. Características faciales típicas del SKMU.^{6,7}

⁵ Niikawa N. Art. cit. pp 565-9.

⁶ Imagen extraída de <http://jorthod.maneyjournals.org/content/vol33/issue4/images/large/242.f1.jpeg>

⁷ Imagen extraída de M.L Kulkarni. Indian Pediatrics 2003; 40:680.

<http://www.indianpediatrics.net/july2003/july-680.htm>

3.2.2 ANOMALÍAS DERMATOGLÍFICAS.

Estas anomalías se han encontrado presentes en los pacientes con SKMU, con un intervalo del 90-92%, incluyendo almohadillas persistentes fetales en las yemas de los dedos que son prominentes y bien definidas (figura 4 y figura 5), dermatoglifos anormales con aumento en el número de asas cubitales y de asas hipotenares en las yemas de los dedos y ausencia del trirradio c y d.⁸



Figura 4. Almohadillas en las yemas de los dedos.⁹



Figura 5. Manos pequeñas, meñique corto, discreta acropaquia, pulpejos almohadillados, camptodactilia y clinodactilia del meñique.¹⁰

⁸ Adam MP. Art. cit . pág. 215.

⁹ Linlea Amstrong, Azza Abd El Moneim, Kira Alek y cols. Further Delineation of Kabuki Syndrome in 40 Well- Defined New Individuals. Pag. 267. PubMed.

3.2.3 ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS.

Se ha encontrado este tipo de anomalías en un 92%. Pueden incluir clinodactilia (desviaciones de los dedos) del quinto dedo de la mano, esta es la anomalía ósea más frecuente encontrada, braquidactilia, braquimesofalange (figura. 6), sindactilia, huesos de la mano cortos y anchos, aunque también pueden estar presentes otras anomalías menos frecuentes como: defectos vertebrales con o sin hendiduras sagitales, anomalías craneales, dislocaciones de la cadera, hombros y rótula, espina bífida oculta y escoliosis.



Figura 6. Braquimesofalange.¹¹

¹⁰ imagen extraída de: Jorge A. Aviña-Fierro, Nestor B. Pérez-Ornelas. Art. cit. pág.350.

¹¹ Linlea Armstrong, Azza Abd El Moneim, Kira Alek y cols. Art. cit. pág.267.

3.2.4 ANOMALÍAS NEUROLÓGICAS.

La anomalía más importante es el retraso mental, que puede ser desde leve a moderado y comprende el 92% en pacientes con SKMU. Dentro de las condiciones neurológicas más comunes se encuentran: la hipotonía, pudiendo ser la más común en pacientes no japoneses; esta característica puede ser exacerbada con un conjunto de hiperextensibilidad y tiende a mejorar con la edad. La cuestión subyacente de una anomalía neuromuscular en pacientes con SKMU, ha sido planteada a raíz de la observación de que algunos de estos pacientes tienen ptosis y labio inferior deprimido.

Otras de las características que pueden estar presentes son microcefalia (cabeza pequeña) y convulsiones. No parece que haya un tipo de convulsión asociado con el síndrome, aunque la mayoría se han relacionado con epilepsia. La edad de inicio puede variar desde la infancia hasta la mitad de esta (12 años).¹²

3.2.5 RETARDO EN CRECIMIENTO POSTNATAL.

El 83% de pacientes con SKMU presentan una estatura baja, después del nacimiento. Estos pacientes suelen demostrar parámetros normales de crecimiento al nacer. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se observa la falta de desarrollo postnatal del crecimiento durante el primer año de vida, que se vuelve más pronunciada con la edad. No es raro que los pacientes tengan la altura estándar de 2-3 percentilas bajo de la media.

En estos pacientes existe una total o parcial deficiencia de hormona de crecimiento, que rara vez ha sido informado.

¹² Adam MP. Art. cit. pág. 211.

Conforme van creciendo y desarrollando estos pacientes, los problemas pueden verse agravados dificultándose la alimentación, este problema es bastante frecuente (aproximadamente el 70%). Puede haber reflujo gastroesofágico o mala absorción de nutrientes.¹³

3.2.6 ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES.

Estos defectos se han mencionado en un 31% de los pacientes con SKMU. En el estudio original de los pacientes de Niikawa y Kuroki¹⁴, se observó en un paciente, enfermedad congénita del corazón que consistía en un defecto septal auricular (ASD) y miocardiopatía hipertrófica. Otros autores en estudios sucesivos reportaron, defectos de coartación de la aorta, defecto septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot, ventrículo único con aurícula común, persistencia de conducto arterioso, bloqueo de rama derecha y transposición de grandes arterias.¹⁵

3.2.7 ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS.

Un aumento de la susceptibilidad a las infecciones ha sido en aproximadamente un 60% de los pacientes, debido a la inmunosupresión que presentan estos. En particular, estos pacientes son propensos al desarrollo de la otitis media, infecciones del tracto respiratorio superior y la neumonía.

Se ha encontrado inmunodeficiencia severa con hipogamaglobulinemia, que requiere la administración intravenosa de Inmunoglobulina G, con menos frecuencia se han reportado hipogammaglobulinemia con anticuerpos de Inmunoglobulina A, anemia hemolítica autoinmune, policitemia y púrpura trombocitopénica idiopática.¹⁶

¹³ Ib.

¹⁴ Kuroki Y. Art. cit. pp. 570-3.

¹⁵ Adam MP. Art. cit. 214.

¹⁶ Adam MP. Art. cit. pág 215.

3.2.8 ANOMALÍAS AUDITIVAS.

Los problemas otolaringológicos más comunes en los pacientes con SKMU son: otitis media, que puede llevar a una pérdida de la audición.¹⁷ La otitis media parece ser una complicación frecuente, que puede agravarse por el hallazgo de fisura palatina en aproximadamente un tercio de los pacientes y por una mayor susceptibilidad a las infecciones.¹⁸

Entre las anomalías se encuentran orejas prominentes y hoyos preauriculares (figura 7).



Figura 7. Hoyo preauricular.¹⁹

¹⁷ Matsumoto N. Art. cit. pp. 57-65.

¹⁸ Chu DC, Finley SC, Yong DW. Y cols. Malformation in a child with Kabuki (Niikawa- Kuroki) syndrome: report and review. Am J Med Genet 1997; 72: 205-209.

¹⁹ Linlea Armstrong, Azza Abd El Moneim, Kira Alek y cols. Art. cit. pág.267.

3.2.9 ANOMALÍAS OFTALMOLÓGICAS.

Se han encontrado anomalías oftalmológicas en aproximadamente un tercio de la mitad de los pacientes.

Las más comunes incluyen: ptosis, estrabismo y escleróticas azules (figura 8). Y los menos comunes como: refracción, el retraso en la maduración visual con nistagmo, anomalía de Peters, parálisis del tercer nervio craneal, y el fenómeno de Marcus Gunn (cierre involuntario del párpado con el movimiento de la mandíbula).²⁰



Figura 8. Paciente masculino con SKMU. Se pueden observar las largas fisuras palpebrales y ptosis bilateral (izquierdo más afectado) y estrabismo.²¹

²⁰ Kluijft I, Van Dorp DB, Kwee ML y cols. Kabuki syndrome report of six cases and review of the literature with emphasis on ocular features. *Ophtalmic Genet.* 2000; 21:51-61.

²¹ Imagen extraída de <http://www.Kabukisyndrome.com/Kabuki.html>

3.2.10 ANOMALÍAS RENALES Y DEL TRACTO GENITOURINARIO.

Las anomalías renales están presentes en más del 25% de los pacientes, entre estas se incluyen posición anormal de los riñones, hidronefrosis (dilatación de la pelvis y cálculos renales), hipoplasia renal o displasia y los defectos de fusión de los riñones, por ejemplo riñón en herradura. También se ha informado en pacientes masculinos, hallazgos de criptorquidia en aproximadamente un 25%, pene pequeño con el 10% e hipospadias.²²

²² Adam MP. Art. cit. pág. 214.

3.3 TRATAMIENTO.

El tratamiento está frecuentemente condicionado por la expresividad presente en cada uno de los pacientes con SKMU. Normalmente es integral, debido a la combinación de las anomalías presentes en este síndrome.

Son pacientes que deben ser tratados intrahospitalariamente, con especialistas y el equipo adecuado, esto dependerá de las complicaciones que acompañen al síndrome.

En cuanto a las opciones de tratamiento, existen una gran variedad debido a la cantidad de anomalías relacionadas al síndrome. A continuación se hará una breve mención de algunos tratamientos posibles:

Tratamiento Cardiológico. Se evalúan principalmente anomalías congénitas para descartar cualquier defecto del corazón. Si estos están presentes, el cardiólogo seguirá un tratamiento indicado para cada anomalía, por ejemplo corregir los defectos congénitos.

Tratamiento Inmunológico. Es importante contar con resultados normales en las pruebas de inmunidad, para tener controlado el sistema inmune y evitar complicaciones, especialmente hipogammaglobulinemia, infecciones recurrentes y alergias.

Tratamiento Hematológico. Se tratan especialmente padecimientos como púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica y policitemia, asociadas al SKMU.

Tratamiento Otorrinolaringológico. Las frecuentes infecciones del oído y paladar hendido, pueden provocar la pérdida de audición, debido a las malformaciones del oído interno, tales como displasia de Mondini. Es por esto que estos niños requieren de una evaluación continua para evitar recurrencias que lleven a una afección mayor. La capacidad auditiva debe

ser cuidadosamente evaluada en la primera infancia y periódicamente, durante el transcurso de su vida.

Tratamiento Oftalmológico. Estos pacientes deben realizarse exámenes de rutina de la vista, para evitar un aumento de estrabismo, nistagmus, ptosis, coloboma y otros defectos.

Tratamiento Ortopédico. La laxitud articular, dislocación rotular y anomalías esqueléticas como la escoliosis y en ocasiones las condiciones del pie, son consideradas por la intervención de un médico ortopedista.

Tratamiento Endocrinológico. Padecimientos como: hipoglucemia, deficiencia de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, pubertad precoz y la predisposición a la obesidad, son condiciones posibles en el SKMU. Para lo cual, es necesario contar con tratamientos adecuados con ayuda de un endocrinólogo.

Tratamiento Nutricional y Gastroenterológico. Los niños con SKMU presentan dificultades para alimentarse, algunos requieren alimentación por sonda. Pueden padecer de estreñimiento crónico y / o diarrea recurrentes. Es de especial cuidado una vigilancia nutricional en estos pacientes pediátricos, ya que si no existe una buena absorción de nutrientes, el retraso de crecimiento y desarrollo se verá afectado en mayor proporción. Así también se tomarán en cuenta los aspectos gastrointestinales para lograr efectos positivos en la nutrición.

Tratamiento Neurológico. Se requiere de la atención de un neurólogo por anomalías en la médula espinal, microcefalia y otras anomalías estructurales del cerebro, retraso mental, hipotonía muscular, hipermovilidad, etc.

Tratamiento Urogenital. Se recomienda realizar un estudio de ecografía abdominal, para descartar malformaciones del tracto genitourinario.

También es necesario apoyar el tratamiento con terapias como:

Psicología familiar. Apoya a los niños con retrasos en el desarrollo desde el nacimiento hasta la entrada a la escuela. Las familias y los profesionales trabajan juntos para identificar las necesidades, elaborar planes y aplicar las terapias. Los niños se benefician con esta intervención temprana.

Terapia Física. Principalmente para lograr un mejor desarrollo muscular. Es importante para los niños con SKMU, ya que, además de hipotonía, también tienen la laxitud de los ligamentos. Se trata de ejercitar a los músculos, y evitar posibles dislocaciones. En los adolescentes, sobre todo, son propensas las dislocaciones de rótula debido al cambio (y posible aumento repentino), en la distribución del peso.

Terapias de Lenguaje. Ayuda a mejorar la articulación desarrollando el lenguaje y, si se considera necesario, se utiliza el lenguaje para sordomudos. Prácticamente todos los niños con SKMU presentan retraso del habla y adquisición de vocabulario. Los factores que influyen en el retraso del lenguaje son anomalías del paladar, mal oclusión dental y la pérdida de la audición. La hipotonía oral, puede ser uno de los principales contribuyentes.

Terapia de Integración Sensorial. Se utilizan ejercicios para reforzar el sentido del tacto, sentido del equilibrio y sentido de propiocepción.

Existen otras terapias que pueden ser de gran utilidad como: montar a caballo, hidroterapia, ergoterapia, terapia motora oral.²³

²³ <http://www.Kabukisyndrome.com/Kabuki.html>

4. ENFOQUE ODONTOPEDIÁTRICO DEL SÍNDROME DE KABUKI MAKE-UP.

El síndrome de Kabuki make-up, es reconocible principalmente por las características dentofaciales ya mencionadas. El odontopediatra deberá estar preparado ante la probabilidad de enfrentarse a este.

Así mismo el odontólogo profesional, aunque no cuente con el conocimiento del SKMU específicamente, deberá estar preparado para diagnosticar cualquier alteración bucal, ya sean anomalías dentales y/ o defectos en estructuras bucales, como también para dar un tratamiento adecuado para cada una de estas.

Los niños SKMU deberán ser manejados de acuerdo a la severidad de SKMU que presenten, si este fuera leve y se pudiera atender en el consultorio, deberán aplicarse las técnicas conocidas en odontopediatría para el control de ansiedad y conducta de estos pequeños, ya que si no se manejan adecuadamente, se obtendrá una respuesta negativa; aunque es recomendable remitir a estos pacientes para que sean tratados intrahospitalariamente, para evitar cualquier riesgo probable.

4.1 CARACTERÍSTICAS FACIALES.

Los niños con síndrome de Kabuki make-up tienen rasgos faciales similares (figura 9). Los cuales se enumeran a continuación:

1. Ptosis. (Figura 10 A)
2. Fisuras palpebrales largas y eversión de la parte lateral inferior del párpado.
3. Cejas abundantes arqueadas y dispersas en el tercio lateral. (Figura 10 B)

4. Ojos grandes. (Figura 10 C)
5. Escleróticas azules. (Figura 10 D)
6. Pliegue del epicanto.
7. Estrabismo.
8. Pestañas largas y curvas.
9. Puente nasal largo y deprimido.
10. Punta de la nariz plana.
11. Columela corta y punta nasal deprimida.
12. Orejas prominentes.
13. Micrognatia.
14. Labio fisurado.



Figura 10. A Se observa ptosis, B cejas arqueadas, C ojos grandes, D escleróticas azules y estrabismo.¹

¹ Ivon Cuscó, Miguel del Campo, Mireia Vilardell y cols. Array- CGH in patients with Kabuki -like phenotype: identification of two patients with complex rearrangements including 2q37 deletions and no other recurrent aberration. <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/9/27>

4.2 CARACTERÍSTICAS DENTALES.

La exploración bucal es una rutina primordial para evaluar el sistema estomatognático. Por medio de este examen clínico minucioso podrán detectarse anomalías bucodentales, las cuales servirán como apoyo para formar un diagnóstico diferencial y sospechar que éstas pudieran estar relacionadas a algún trastorno.

Las manifestaciones bucodentales, observadas comúnmente en el síndrome de Kabuki make-up son:

Paladar alto y ojival, mordida cruzada posterior, prognatismo, labio y/o paladar hendido, lengua y úvula bífida, primer molar permanente ectópico, retraso en la erupción dental, presencia de diastemas, reabsorción radicular externa en incisivos y molares permanentes maxilares, anomalías dentarias como: dientes cónicos, incisivos en forma de destornillador, dientes neonatales, fusión y geminación, además de taurodontismo y dientes supernumerarios (figura 11 y figuras 12a y 12b).

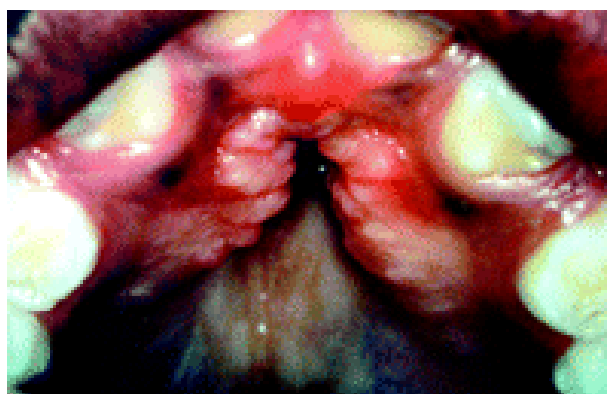


Figura 11. Paladar alto y ojival.²

² Imagen extraída de <http://jorthod.maneyjournals.org/content/vol33/issue4/images/large/242.f2.jpeg>

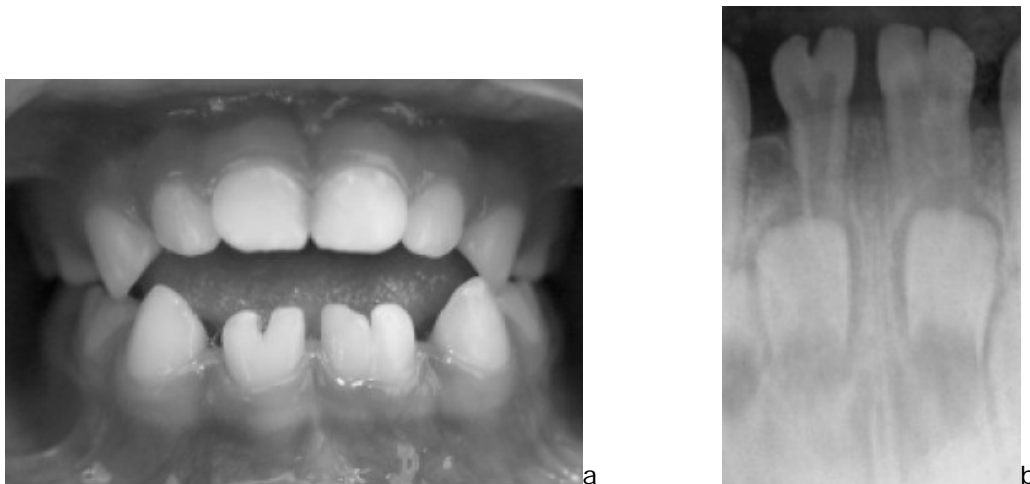


Figura 12a. Paciente con SKMU. Presenta mordida abierta anterior, fusión entre incisivos central y lateral izquierdos y geminación entre incisivos central y lateral derechos.³

Figura 12b. Radiografía periapical, donde se observan con claridad las anomalías de forma y número.⁴

Se han reportado, aunque raras, la presencia de micrognatia y retrognatía, además de hipodoncia, con ausencia de incisivos lateral superior e inferior y central. (Figura 12).

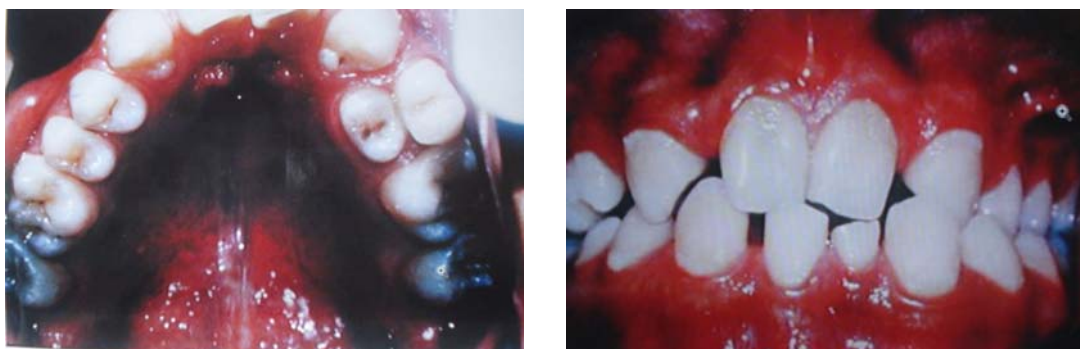


Figura 12. Fotografías intraorales de un paciente con SKMU, se observa malposición dental, diastemas, erupción ectópica de los premolares superiores izquierdos, incisivos centrales superiores en forma de destornillador, ausencia de incisivos laterales inferiores.⁵

³ Bianca Dos Santos, Roberta R. R., Adriana S. S., Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: dental and craneofacial findings in a Brazilian child. Braz. Dent. J.(2006)17(3)249-254.

⁴ Ib.

⁵ Fuente archivo personal de la torre de investigación de INP.

4.3 CARACTERÍSTICAS OCLUSALES.

La salud bucodental es importante para todos los niños, pero es mucho más para los pequeños con problemas especiales y con dificultades en su desarrollo, como en el caso de los niños con SKMU, que cursan con una compleja gama de características anormales y funcionales.

Es un elemento importante dar un seguimiento adecuado para favorecer la salud bucal en estos pequeños, logrando corregir las estructuras óseas y dentales para una mejor funcionalidad del sistema masticatorio, con el objetivo de aminorar las secuelas provocadas por las diferentes anomalías bucodentales presentes en este síndrome, logrando así una mejor nutrición, debido a una buena relación esqueletodental y una mejor pronunciación de lenguaje.

A continuación, se explicaran algunos aspectos importantes característicos en cuanto a la relación oclusal que guardan los pacientes con SKMU.

Como es sabido, existen 3 tipos principales de oclusión: clase I, clase II y clase III, según Angle.⁶ Estas son el resultado del crecimiento relativo normal del maxilar y la mandíbula.

Clase I.

En esta clase existe un equilibrio entre el maxilar y la mandíbula.

La oclusión será ideal en los molares; los incisivos inferiores al ocluir quedaran ligeramente detrás de los incisivos superiores. Por lo tanto el perfil facial será también ideal.⁷

⁶ Angle EH. Classification of the malocclusion dental. Dental cosmos. 1899; 41: 248-264.

Clase II.

Se produce cuando la mandíbula es más corta o el maxilar es más grande y por lo tanto la mandíbula queda atrás del maxilar. Esto altera la oclusión en los molares y en los dientes anteriores. En ésta, los dientes anteriores inferiores ocluyen detrás de los dientes anteriores superiores y comúnmente se dice que tiene un "overbite". Estos niños tienen un perfil convexo, con el mentón disminuido y / o los dientes frontales superiores parecen sobresalir.

Clase III.

Se produce cuando el maxilar es demasiado corto o la mandíbula es demasiado grande. Los niños con una clase III, presentan los dientes anteriores inferiores delante de los dientes anteriores superiores y a esto se le llama una mordida cruzada anterior. El perfil facial es cóncavo, donde se observa protrusión de la mandíbula.

Los niños con síndrome de Kabuki presentan, en la mayoría de los casos una clase III, esto se debe al subdesarrollo del maxilar en relación con la mandíbula (figura13). Los niños que tienen este patrón de crecimiento en la mandíbula, tienen menos proyección en los huesos cigomáticos de la cara, por lo cual las mejillas son más planas en esta zona. También es común ver una mordida cruzada anterior. Estos pequeños a menudo tienden a una proporción facial más larga en el tercio inferior. Por lo tanto se observa un ángulo mandibular mayor.

⁷ Bryan J Wiliams. Important dental and orthodontic issues for children with Kabuki syndrome.



Figura 13. Incisivos en forma de destornillador, diastemas en el maxilar y en la mandíbula, mordida cruzada anterior y presenta clase III.⁸

Todas las características anteriores que se han mencionado, tienen gran importancia para un tratamiento ortodóncico temprano. Al erupcionar los dientes permanentes, la maloclusión se acentúa más, a partir de este momento, el niño estará preparado para su tratamiento ortodóncico. Es especialmente importante que los odontólogos hagan una profunda evaluación del desarrollo mandibular en estos niños, antes de iniciar cualquier tratamiento ortodóncico.⁹

4.4 COMPORTAMIENTO DEL NIÑO.

El comportamiento de estos pacientes depende principalmente del grado de afectación con que el síndrome se ha manifestado, ya que de acuerdo a su severidad, es probable encontrar anomalías que pueden ir desde leves hasta moderadas. La deficiencia mental, es un factor principal determinante para el comportamiento intelectual de los niños con SKMU.

Este grupo de pacientes tiene una historia de retraso del habla y de adquisición de lenguaje, que parece ser debido a una mala coordinación

⁸ <http://jorthod.maneyjournals.org/content/vol33/issue4/images/large/242.f3jpeg>

⁹ Ib.

oral-motora (problemas neuropsicomotores) y la hipotonía, junto con anomalías craneofaciales. Además de la gradual pérdida de la audición y en algunos casos de la vista. Debido a esta razón los pacientes que presentan este trastorno, son pequeños introvertidos y antisociales, ante la imposibilidad de una comunicación con otras personas.

Son pacientes nerviosos, ansiosos y con miedo, debido a que el transcurso de su vida puede ser traumático, ya que sus tratamientos, muchas veces dependen de cirugías que van desde simples hasta complicadas, además su sistema inmunológico se considera insuficiente y por lo tanto, son niños susceptibles a infecciones recurrentes, esto hace que se obligue a la familia a dar un cuidado especial para estos pacientes, por tal motivo muchas veces los padres se vuelven demasiado protectores.

La baja estatura, debido al retraso durante el crecimiento postnatal, y la deficiencia mental coloca a estos niños en un lugar especial y durante su desarrollo los rasgos faciales se acentúan con mayor intensidad y son más fácilmente reconocibles. Esto provoca inseguridad en ellos, ya que no les permite realizar las mismas actividades que los pequeños de su edad.

4.4.1 EL SÍNDROME DE KABUKI MAKE-UP Y EL AUTISMO.

El autismo es una combinación de varios problemas de desarrollo y existe una relación con el SKMU. Se dará enseguida una breve explicación sobre el comportamiento de estos niños en algunas áreas.

Comunicación: El lenguaje se desarrolla lentamente en la gran mayoría, usan las palabras sin conectar el significado habitual para ellos; se comunican con gestos en lugar de hablar y son poco atentos.

Interacción Social: Se dedican tiempo a solas en lugar de estar con los demás; muestran poco interés en hacer amigos, son menos sensibles a las señales sociales como el contacto visual o sonrisas.

Sensorial: Pueden ser hipersensibles de sus sentidos, por tal motivo se alteran con ruidos fuertes, no pueden caminar descalzos, no toleran olores fuertes, ni estímulos visuales, además de algunos sabores y texturas.

Juego: Tienen falta de imaginación espontánea para jugar y no imitan otras acciones.

Comportamiento: Pueden ser hiperactivos o muy pasivos; demuestran rabietas sin motivo aparente; son perseverantes (muestra un interés obsesivo en un solo tema, idea, actividad o persona); falta aparente de sentido común, puede mostrar la agresión a terceros o consigo mismos; normalmente tienen dificultades con los cambios en la rutina. Algunos presentan comportamientos tales como: agitar mucho las manos y la cabeza, balanceo, repetir frases y preguntas una y otra vez, morder objetos, pueden jugar una misma cosa o ver un mismo video por períodos prolongados, no les gusta esperar, interrumpen las conversaciones con frecuencia y hablan consigo mismos.¹⁰

4.5 CONSIDERACIONES DEL ODONTOPEDIATRA.

El odontopediatra deberá estar preparado ante la posibilidad de estar frente a un caso de SKMU. Algunas de las consideraciones que se deben tener presentes son: tener en cuenta que más del 50% de los niños con este síndrome cursan con algunas importantes anomalías cardíacas. Por tal motivo, para realizar algunos procedimientos dentales, será necesario apoyarse en un tratamiento profiláctico, para evitar una posible endocarditis bacteriana o alguna secuela.

La Asociación Americana del Corazón ha revisado recientemente, las directrices para la premedicación con antibióticos para niños con irregularidades cardíacas (abril de 2007).

¹⁰ <http://www/kabukisyndrome.com/info/autism.html>

No solo se deberán tomar en cuenta las alteraciones cardíacas, ya que no es la única anomalía que acompaña al SKMU, si no también se deberá considerar la deficiencia del sistema inmunológico.

El manejo de la conducta deberá reforzarse, ya que tal vez el nivel de entendimiento, de ansiedad y de miedo, puede provocar una mala experiencia tanto para el pequeño como para el odontopediatra.

El pronóstico para los niños con síndrome de Kabuki es vigilado, ya que tal vez nunca se vean en la edad adulta, aunque hay casos en los que los pacientes han llegado a los 30 años, con sus reservas.

Por lo tanto, los odontopediatras serán los encargados del cuidado dental de estos pequeños y de mantener el equilibrio del sistema estomatognático ya que se considera que el especialista estará preparado ante tal situación.

4.6 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

Para su tratamiento es necesaria la intervención del odontopediatra, ya que los niños con SKMU presentan anomalías dentales como: labio y paladar hendido, diastemas, hipodoncia, dientes propensos a caries, incisivos cónicos, geminación y micrognatía. Las opciones de tratamiento deben valorarse cuidadosamente a fin de optimizar los resultados.

Los pacientes y sus padres reciben una educación odontológica especial, para evitar secuelas por hábitos nocivos y por una mala higiene, ya que son pacientes con hipersensibilidad al reflejo de vómito y es difícil mantener su boca limpia.

Es muy importante llevar a cabo una buena odontoxesis y la aplicación de fluoruros, además de la necesidad de realizar una revisión periódica cada 3 meses si es posible, ya que estos pacientes son de alto riesgo.

Los niños con SKMU que presentan significativamente prognatismo, tendrán que someterse a una cirugía ortodóncica con reposicionamiento mandibular para una corrección ideal. Es importante que el médico pediatra haga una evaluación cuidadosa, del estado de desarrollo y salud sistémica de los pequeños, antes de realizar cualquier tratamiento.¹¹

También se debe recurrir a otras especialidades para realizar el tratamiento odontológico como son: prótesis, cirugía máxilofacial y otras especialidades médicas, ya que casi siempre están relacionados con otras anomalías que comprometen sistémicamente a estos niños, tales como: cardiopatías y deficiencias en el sistema inmunológico, etc.

¹¹ <http://www.kabukisyndrome.com/info/dental.pdf>

CONCLUSIONES

Es probable que el desconocimiento del Síndrome de Kabuki Make-Up, no permita identificar las facies típicas de este síndrome por lo que en muchos casos no se reporta.

Como ya sabemos no existe una prueba específica para determinar el padecimiento de este síndrome, sino que, sólo se diagnostica por los puntos cardinales dados por Niikawa y Kuroki en 1988.

Todo el personal de la salud deberá estar atento ante cualquier sospecha sobre esta entidad y reportarla, para establecer un correcto diagnóstico.

El cirujano dentista general y el odontopediatra, tienen el deber de revisar minuciosamente las facies típicas así como la cavidad bucal, ya que se han descrito anomalías bucales en el SKMU como: paladar hendido y labio fisurado, diastemas, micrognatia, retrognatía, paladar alto, mordida cruzada posterior, lengua y úvula bífida, primer molar permanente ectópico, retraso en la erupción dental, reabsorción radicular externa en incisivos y molares maxilares permanentes y anomalías dentarias.

Por lo tanto, es de gran importancia reconocer la posible entidad a tiempo, para poder dar un tratamiento integral oportuno y descartar las probables complicaciones.

Así, mientras más información de casos se logre reunir, habrá una mayor oportunidad de realizar nuevas pruebas y estar preparados en un futuro para contrarrestar esta entidad o bien, para mantenerla y no sea progresiva.

BIBLIOGRAFÍA.

- Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. Clin Genet 2004; 67: 209. PubMed.
- Bianca Dos Santos, Roberta R. R., Adriana S. S., Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: dental and craneofacial findings in a Brazilian child. Braz. Dent. J.(2006)17(3)249-254.
- Boj J, Catalá. M, García-Ballesta C, Mendoza A. Odontopediatría. Barcelona, Masson; 2004.
- Burke, L. W.; Jones, M. C.: Kabuki syndrome underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. Cleft Palate Craniofac. J. 32:77-84, 1995. PubMed.
- Courtens, W.; Rassart, A.;Stene, J. –J.; Vamos, E. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. Am. J. Med. Genet. 93: 244-249, 2000. PubMed.
- Cristine Tomaz Rocha, Iza Teixelra Alves, Patrícia Motta Fernández y cols. Dental findings in Kabuki make-up syndrome: a case report. Spec Care Dentist 28(2) 53-57, 2008.
- Chu DC, Finley SC, Yong DW. Y cols. Malformation in a child with Kabuki (Niikawa- Kuroki) syndrome: report and review. Am J Med Genet 1997; 72: 205-209.
- Dennis N.R., Collins A.L., Croya J. A. y cols. Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype. J.Med.Genet. 1993; 30: 482-486. PubMed.
- Digilio, M. C.; Mario, B.; Toscano, A.; Giannotti, A.; Dallapiccola, B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. Am. J. Med. Genet. 100:269-274,2001. PubMed.
- Ewart-Toland, A; Enns, G. M.; Cox, V. A.; Mohan, G. C.; Y Cols. Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. Am. J. Med. Genet. 80: 362-367, 1998. PubMed.
- Francisco J. Ugalde Morales. Clasificación de la oclusión de los planos anteroposterior, vertical y transversal. Vol. LXIV N°. 3 May-Jun 2007. pp.97-109. Medigraphic. Artemisa on line.

- Fryns y Devriendt K. ; Hypoplastic clavicularae in the Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. (letter) *Genet. Counsel.* 9: 57-58, 1998. PubMed.
- Gillis, R., Klar, A., Gross-kieselstein, E. The Niikawa-Kuroki (Kabuki make-up) syndrome in a Moslem Arab child. *Clin. Genet.* 38:378-381,1990. PubMed.
- Halal, F.; Gledhill, R.; Dudkiewicz, A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 33: 376-381, 1989. PubMed.
- Hoffan, J.D.; Ciprero, K. L.; Sullivan, K. E. y cols. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 135A: 278- 281, 2005. PubMed.
- Hoffman, J. D.; Zhang, Y.; Greshock, J. y cols. Array based CGH and FISH fail to confirm duplication of 8p22-p23.1 in association with Kabuki syndrome. *J. Med. Genet.* 42: 49-53, 2005. PubMed.
- Hughes, H. E.; Davies, S.J. Coartación of the aorta in Kabuki syndrome. *Arch. Dis. Child.* 70: 512-514,1994. PubMed.
- Ivon Cuscó, Miguel del Campo, Mireia Vilardell y cols. Array- CGH in patients with Kabuki –like phenotype: identification of two patients with complex rearrangements including 2q37 deletions and no other recurrent aberration. <http://www.biomedcentral.com./1471-2350/9/27>
- Jia-Woei Hou , MD, PhD Variable in a Family with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Chang Gung Med, J*, 27:307-11. 2004. PubMed.
- Jorge A. Aviña-Fierro, Nestor B. Pérez-Ornelas. Síndrome de Kabuki. Informe de un caso. *Acta pediatr Mex* 2006;27(6):349-51. Medigraphic Artemisa en línea.
- Kawame, H.; Hannibal, M. C.; Hudgins, L.; Pagon, R. A.: Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J. Pediatr.* 134:480-485,1999. PubMed.
- Kokitsu-Nakata, N. M.; Vendramini, S.; Guion-almeida, M. L.; Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 86: 282-284,1999.PubMed.
- Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, y cols. A new malformation syndrome of long palpebralfissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal

- anomalies associated with posnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99: 570-3. PubMed.
- Kluijt I, Van Dorp DB, Kwee ML y cols. Kabuki syndrome report of six cases and review of the literature with enfasis on ocular features. *Ophthalmic Genet*. 2000: 21:51-61.
- Kurosawa, K.; Kawame, H.; Ochiai, Y.; Nakashima, M.; Tohma, T.; Ohashi, H. Patellar dislocation in kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 108:160-163, 2002. PubMed.
- Lerone, M.; Priolo, M.; Naselli, A.; Vignolo, M.; Romeo, G.; Silengo, M. C. : Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 73: 263-266, 1997. PubMed.
- Leah W. Burke, Marlyn C. Jones. Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. PubMed.
- Linlea Amstrong, Azza Abd El Moneim, Kira Alek y cols. Further Delineation of Kabuki Syndrome in 40 Well- Defined New Individuals. PubMed.
- Lo I.F, Cheung L.Y, Ng N.Y, Lam S.T, Interstitial dup (1p) with findings of Kabuki make-up. syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1996; 65: 101-103. PubMed.
- Makit, Y.; Yamada,; Miyamoto, A.; Okuno, A.; Kabuki make-up is not caused by microdeletion closet o the van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41. *Am. J. Med. Genet*. 86: 85-228, 1999. PubMed.
- Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet* 2003; 117:57-65 PubMed.
- Matsune, K.; Shimizu, T.; Tohma, T.; Asada, Y.; Ohashi, H.; Maeda T. Craneofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 98: 185-190, 2001. PubMed.
- Milunsky J. Short Report . Unmasking Kabuki síndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin. Genet*. 64 : 509-6. 2003. PubMed.
- Ming J. E.; Rusell, K. L. ; BASON, L.; McDonald-McGinn,, D. M.; Zackai, E. H.; Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from CHARGE association. *Am. J. Med. Genet*. 123A: 249-252, 2003. PubMed.

- Niikawa N, Matsumara N, Fukushima y cols. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and posnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99 ; 565-9. PubMed.
- Niikawa, N.; Kuroki, y.; kajii T y cols. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients *Am J Med. Genet.* 31:565-589 1988. PubMed.
- Pascual –Castroviejo I, Pascual-Pascual S.I. y cols, Kabuki make-up syndrome. A report 8 spanish cases. *Rev Neurol.* 2005. Apr. 16-30; 40 (8): 473-8. PubMed.
- Philip, N.; Meinecke, P.; David, A.; Dean, J.; y cols. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin. Dismorph.* 1: 63-77, 1992. PubMed.
- Silengo, M; Lerone, M.; Seri, M.; Romero, G. Inheritance of Niikawa-Kuriki (Kabuki make-up) syndrome (letter) *Am. J. Med. Genet.* 66: 368, 1996. PubMed.
- Tsukahara, M.; Kuroki, Y. ; Imaizumi.; K. Miyazawa, Y.; Matsuo, K.; Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 73: 19-23, 1997. PubMed.
- Wessels, M. W.; Brooks, A. S.; Hoogeboom, J.; Niermeijer, M. F.; Willems, P.J.: Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clin. Dysmorph.* 11: 95-102, 2002. PubMed.
- White, S. M.; Thompson, E. M.; Kidd, A.; Savariran, R.; Turner, A. y cols. Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 127a: 118-127, 2004. PubMed.
- Turner, C.; Lachlan, K.; Amerasinghe, N. y cols. Kabuki syndrome: new ocular findings but no evidence of 8p22-p23.1 duplications in a clinically defined cohort. *Eurp. J. Hum. Genet.* 13: 716-720, 2005. PubMed.

<http://www.Kabukisyndrome.com/Kabuki.html>

<http://www/kabukisyndrome.com/info/autism.html>

<http://www.kabukisyndrome.com/info/dental.pdf>

<http://jorthod.maneyjournals.org/content/vol33/issue4/images/large/242>.

GLOSARIO.

ALMOHADILLA. Estructura anatómica carnosa semejante a un cojín.

ANEURISMA DE AORTA. Un aneurisma de la aorta torácica es un ensanchamiento (abultamiento) de parte de la pared de la aorta, la mayor arteria del cuerpo.

ANOMALIA DE PETERS. Consiste en una opacidad corneal central (leucoma) presente al nacer. A menudo se asocia con adherencias iridocorneales, que se extienden desde el collarete del iris hasta el borde de la opacidad corneal.

BRAQUIDACTILIA. Cortedad anormal de los dedos de manos y pies.

BRAQUIMESOFALANGIA. Cortedad anormal congénita de una o más falanges de los dedos.

ACROPAQUIA. Agrandamiento indoloro e insensible de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies, que normalmente son bilaterales. Es también conocida como dedos en Palillos de Tambor.

CLINODACTILIA. Desviación o curvatura lateral o medial permanente, de uno o más dedos.

COARTACIÓN DE LA AORTA. Estrechamiento de parte de la aorta y es un tipo de defecto congénito.

COLOBOMA. Ausencia o defecto de algún tejido ocular, que suele resultar de la falta de cierre de una parte de la hendidura intraocular fetal, o algunas veces de un trauma o enfermedad.

COLUMELLA. Cualquiera de las diferentes estructuras anatómicas como columnas.

CRIPTORQUIDIA. Defecto del desarrollo, caracterizado por la ausencia de descenso al escroto de uno o ambos testículos.

CROMOSOMA EN ANILLO. Aquel en el cual los dos extremos del cromosoma se han perdido (delección) y los dos cabos se han unido para formar una figura en anillo.

CROMOSOMOPATÍAS. Enfermedades infrecuentes que pueden provocar alteraciones graves en mecanismos íntimos celulares, de manera relevante, del sistema nervioso.

DEFECTO SEPTAL AURICULAR. Anomalía cardíaca congénita, en la que persiste la permeabilidad del tabique interauricular por falta de fusión entre el septum secundum o el septum primum y las almohadillas endocardiáceas.

DEFECTO SEPTAL VENTRICULAR. Anomalía cardíaca congénita en la que persiste la permeabilidad del tabique interventricular en las porciones muscular o fibrosa (membranosa), debida en la mayoría de los casos, a la insuficiencia de la porción bulbar del tabique para cerrar por completo el agujero interventricular.

DELECCIÓN. En genética, dicese de una aberración cromosómica en la que se pierde una parte de un cromosoma.

DERMATOGLIFOS. Derma = piel; glypho = estructura. Configuración de las crestas epidérmicas, terminada precozmente durante la vida embrionaria (alrededor de la 18° semana), permanece invariable durante el resto de la vida, permitiendo la identificación de los individuos.

DIGOXINA. Medicamento de la clase de glucósido cardiotónico, usado como agente antiarrítmico en la insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardíacos, que no pueden ser controlados con la terapia de otros medicamentos.

DISLOCACIÓN. Desplazamiento de los huesos de cualquier parte del cuerpo, el hueso es forzado a salir de su sitio normal, siendo este la articulación.

ELECTROENCEFALOGRAMA. Examen para detectar problemas en la actividad eléctrica del cerebro.

ESCLEROTERAPIA. Es la aplicación inyectada de una solución en las venas alteradas por medio de una micro-aguja, que causa un efecto esclerosante reduciendo el diámetro intravenoso.

ESPINA BÍFIDA. Anomalía del desarrollo que se caracteriza por un cierre defectuoso de la cubierta ósea de la médula espinal, a través de la cual

puede hacer protrusión la médula espinal y las meninges (espina bífida quística) o no hacerla (espina bífida oculta).

ESTRABISMO. Desviación de los ojos que el paciente no es capaz de corregir.

Los ejes visuales adoptan una posición relativa entre ellos, diferente de la que exigen las condiciones fisiológicas.

EURIBLEFARON. Apertura palpebral amplia debido al desplazamiento del globo ocular hacia afuera y abajo, con la separación de las pestañas. Puede ser bilateral, sin embargo esta alteración se puede observar solamente en el lado derecho del paciente sin otras anormalidades.

EVERSIÓN. Acción de girar una parte hacia fuera, como la planta del pie o el párpado.

FENÓMENO DE MARCUS GUNN. Consiste en una ptosis congénita, la mayor parte de las veces unilateral, con una elevación exagerada del párpado ptósico al mover la mandíbula. Este fenómeno es también llamado por algunos autores, síndrome del parpadeo mandibular de Marcus Gunn.

FUROSEMIDA. Diurético de asa utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, hipertensión y edema.

HAPLOIDE. Una célula haploide es aquella que contiene la mitad (n) del número normal de cromosomas ($2n$, diploide) o un solo juego de cromosomas.

HIDRONEFROSIS. Distensión de la pelvis y los cálices renales por la orina, debida a una obstrucción del uréter.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA. Trastorno que se caracteriza por una concentración anormalmente reducida de todas las clases de inmunoglobulinas.

HIPOSPADIAS. Anomalía del desarrollo en el varón, de forma que la uretra desagua por la superficie inferior del pene o en el periné.

INMUNOGLOBULINA. Cualquiera de las glucoproteínas de estructura similar que actúan como anticuerpos. Se dividen en 5 clases: (IgM, IgG, IgA, IgD, e IgE), según su estructura y su actividad biológica.

LAXITUD. Relajación o desplazamiento (normal o anormal) en el movimiento de una articulación.

LOGOFTALMOS. Imposibilidad de cerrar por completo un ojo.

MICRODELECCIÓN. Las microdeleciones consisten en la pérdida de material cromosómico, que comprende, en la mayoría de los casos entre 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, las cuales no pueden ser detectadas por análisis cromosómico convencional.

MONOSOMÍA. Ausencia de un cromosoma de un par homólogo en el complemento de una célula por lo demás diploide ($2n-1$).

NISTAGMO. Movimiento rítmico, rápido e involuntario de los globos oculares, que puede ser horizontal, vertical, rotatorio o mixto.

PERCENTILES. Son cuadros de medidas, que permiten valorar y comparar el crecimiento de una niña o un niño con relación a un rango estándar. Los parámetros que se miden son: estatura, peso y circunferencia de la cabeza.

PLIEGUE DEL EPICANTO. Pliegue del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo. Por lo general, los niños muy pequeños lo tienen, lo cual es normal y también es común en las personas de descendencia asiática.

PTOSIS. Caída del párpado superior.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA. Enfermedad que se caracteriza por una falta de plaquetas, por lo cual ocurren hemorragias en piel y otros órganos.

TETRALOGÍA DE FALLOT. Combinación de defectos cardíacos congénitos que consiste en estenosis pulmonar, defecto del tabique interventricular, dextroposición aórtica, de modo que ésta cursa sobre el tabique interventricular y recibe sangre venosa lo mismo que arterial, e hipertrofia del ventrículo derecho.

TRIRADIUS. Punto donde se encuentran 3 crestas dérmicas en las palmas de las manos (provenientes de 3 focos distintos).