



*Síndrome de Kabuki:
Información para padres
y
guía de manejo*



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Realización y edición

Realizado por:

Dra. Anna M^a Cueto-González.
Genética Clínica – Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
Dr. Fernando Santos Simarro.
Genética Clínica – Hospital La Paz (Madrid)
Dra. Verónica Seidel.
Genética Clínica – Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

Revisado por:

Dr. Sixto Garcia-Miñaur
Genética Clínica – Hospital La Paz (Madrid)

Editado por:

Asociación Española de Familiares y Afectados por Síndrome de Kabuki (AEFA-KABUKI)
Edición 2019

Puede **contactar** con los especialistas que han realizado la guía o con la asociación en los correos: sindromekabuki@gmail.com, contacto@sindromekabuki.es o a través del página web www.sindromekabuki.es

Este folleto proporciona sólo material abreviado sobre directrices para el diagnóstico y manejo del Síndrome Kabuki. Consulte profesionales médicos y otras fuentes para obtener mayor información sobre el síndrome.

Este documento no sustituye a la valoración médica realizada por especialistas

Tabla de contenido

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE KABUKI?	5
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	5
A. MANIFESTACIONES PRINCIPALES O CARDINALES	5
Características faciales.....	5
Persistencia de pulpejos fetales (“fetal pads”).....	6
Anomalías esqueléticas.....	6
Desarrollo psicomotor e inteligencia.....	6
Retraso de crecimiento.....	6
B. MANIFESTACIONES MENOS FRECUENTES	7
Problemas neurológicos.....	7
Dificultades de alimentación.....	7
Malformaciones congénitas cardíacas.....	7
Alteraciones auditivas.....	7
Alteraciones oculares.....	7
Anomalías cráneo-faciales.....	8
Problemas urinarios.....	8
Problemas inmunológicos.....	8
Peso.....	8
Telarquia precoz.....	8
¿CÓMO SE ESTABLECE EL DIAGNÓSTICO Y CUÁL ES LA CAUSA DEL SÍNDROME DE KABUKI?	9
Diagnóstico molecular.....	9
Diagnóstico clínico.....	9
Diagnóstico diferencial.....	9
ASESORAMIENTO GENÉTICO. ¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD QUE SE REPITA EN UNA PRÓXIMA GESTACIÓN?	9
¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE VALORACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y DE SEGUIMIENTO?	11
Sospecha de síndrome de Kabuki	11
Valoración inicial al diagnóstico	11
Endocrinología infantil, gastroenterología infantil y nutrición.....	11

Neurología.....	11
Oftalmología	12
Cardiología	12
Otorrinolaringología - cirugía maxilofacial - foniatría/logopedia	12
Ecografía abdominal	12
Ecografía renal	12
Traumatología.....	12
Rehabilitación	12
Inmunología	13
Seguimiento	13
Endocrinología infantil, gastroenterología infantil y/o nutrición	13
Neurología.....	13
Oftalmología	13
Otorrinolaringología.....	13
Inmunología	13
Genética clínica / pediatra especializado	14
Odontología	14
Rehabilitación	14
Hematología:.....	14
Anestesia.....	14
Comportamiento.....	14
Otros	14
CRECIMIENTO Y TERAPIAS	15
Intervenciones tempranas.....	15
Intervenciones físicas.....	15
Intervenciones ocupacionales	15
Intervenciones relativas al habla.....	15
Música	16
VIVIR CON EL SINDROME KABUKI.....	16

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE KABUKI?

El síndrome de Kabuki es una alteración o trastorno genético poco frecuente. Tiene una frecuencia estimada en 1 de cada 32.000 nacimientos y pertenece al grupo de las “enfermedades raras o de baja frecuencia”. Fue descrito por primera vez por dos doctores japoneses, Nikawa y Kuroki, en 1981. Debe su nombre a la semejanza de los rasgos faciales con el maquillaje de los actores japoneses de Kabuki (teatro tradicional japonés que utiliza maquillajes elaborados).



Foto 1

“Síndrome” (del griego sindromos=agrupación, cosas que van juntas) es una palabra intimidante que se utiliza con frecuencia en medicina para referirse a un patrón o conjunto de manifestaciones clínicas o anomalías congénitas que tienen la misma causa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas con síndrome de Kabuki presentan una serie de manifestaciones clínicas características que se presentan con una frecuencia y severidad variables. Es decir, no todas las personas presentan necesariamente todas ellas ni con la misma gravedad.

A. MANIFESTACIONES PRINCIPALES O CARDINALES

Características faciales

Son rasgos característicos presentes en casi todas las personas con este síndrome, aunque van cambiando y haciéndose más sutiles con la edad. Pueden no destacar



Foto 3

entre otros niños de su edad, pero resultan reconocibles para

especialistas familiarizados con el síndrome Kabuki.

Presentan: hendiduras palpebrales largas con eversion (plegamiento hacia fuera) del tercio exterior del párpado inferior, cejas arqueadas, a



Foto 2

menudo interrumpidas y poco pobladas en sus extremos, pestañas largas, orejas despegadas, prominentes y con pocos pliegues, y raíz nasal plana.

Persistencia de pulpejos fetales (“fetal pads”).



Foto 4



Foto 5

Anomalías esqueléticas

La hiperlaxitud articular está presente hasta en un 75%, es también frecuente la luxación de articulaciones como la cadera o la rodilla. Estos síntomas suelen mejorar con la edad. Pueden tener escoliosis asociada o no a anomalías vertebrales.

Desarrollo psicomotor e inteligencia

A consecuencia de la hipotonía (bajo tono muscular) y la hiperlaxitud articular, el desarrollo psicomotor suele estar retrasado. La media de edad a la que empiezan a caminar y a decir palabras está en los 20 meses. También es frecuente que tengan problemas en la articulación del lenguaje. Los problemas motores mejoran con la edad con la mejoría de la hipotonía. El 92% van a presentar discapacidad intelectual leve o moderada. La discapacidad intelectual grave es muy poco frecuente en personas con síndrome de Kabuki. Las personas adultas con síndrome de Kabuki pueden llegar a ser independientes en función de sus propias habilidades y el apoyo familiar y social. No obstante, la mayoría de ellos, en la edad adulta van a precisar cierto grado de supervisión.

Retraso de crecimiento

El peso y la talla al nacimiento suelen ser normales pero posteriormente tienden a descender hasta el límite inferior de la normalidad o incluso por

debajo (35-81%), algo que puede suceder aún en ausencia de problemas de alimentación. Pueden o no presentar microcefalia (perímetro cefálico en percentiles inferiores a la normalidad). El nivel de hormona de crecimiento puede ser bajo pero habitualmente es normal.

B. MANIFESTACIONES MENOS FRECUENTES

Apoyan al diagnóstico, pero separadamente no se consideran características específicas

Problemas neurológicos

Hipotonía (tono muscular bajo) entre 25 y 89% que mejora con la edad.
Convulsiones (10-39%) que se controlan bien con medicación habitual.

Dificultades de alimentación

Hasta un 70%, con gravedad variable.
Algunos con reflujo gastroesofágico (el contenido gástrico vuelve hacia la boca).
Si los problemas de alimentación son graves puede ser necesaria la alimentación por sonda nasogástrica o la colocación de una gastrostomía (colocación de una sonda para alimentación directamente al estómago).



Malformaciones congénitas cardíacas

Hasta un 50%.
Las más frecuentes son el estrechamiento de la aorta (coartación de aorta) Y comunicaciones entre las cavidades del corazón (defectos septales)., Con menos frecuencia, una falta de desarrollo de la parte izquierda del corazón (ventrículo izquierdo hipoplásico).

Alteraciones auditivas

Hasta un 40% pueden tener pérdida auditiva, habitualmente secundaria a infecciones de repetición.

Alteraciones oculares

Un 50% presentan ptosis (caída parpados), estrabismo y coloración azulada de la esclera (parte blanca del ojo).

Son frecuentes los errores de refracción (miopía, astigmatismo). Algunos pacientes pueden desarrollar cataratas.

Anomalías cráneo-faciales

1/3 presentan hendidura del labio y/o paladar y $\frac{3}{4}$ alteraciones de la función del paladar, que puede dar lugar a problemas de alimentación y de lenguaje.

Así mismo, es frecuente que les falten algunas piezas dentarias (=oligodontia), o bien que tengan dientes pequeños o más separados de lo normal.



Foto 6



Foto 7

Problemas urinarios

Un 25% tienen algún tipo de malformación del sistema urinario, incluyendo genitales menos desarrollados de lo normal o descenso testicular incompleto.

Problemas inmunológicos

Son frecuentes las infecciones y las alergias por disminución de inmunoglobulinas. También son frecuentes las enfermedades autoinmunes (el cuerpo produce anticuerpos contra sus propios tejidos), por ejemplo, anemia hemolítica (por ruptura de glóbulos rojos), púrpura trombocitopénica idiopática (disminución de las plaquetas por rotura) y tiroiditis (inflamación del tiroides por anticuerpos)

Peso

Al nacimiento normal, infancia y niñez bajo peso y pre-adolescencia en adelante obesidad.

Telarquia precoz

Es frecuente en las niñas el desarrollo mamario precoz, pero sin evolucionar hacia una pubertad precoz.

¿CÓMO SE ESTABLECE EL DIAGNÓSTICO Y CUÁL ES LA CAUSA DEL SÍNDROME DE KABUKI?

El diagnóstico clínico del síndrome de Kabuki se basa en el reconocimiento de las características principales o cinco manifestaciones cardinales descritas por Nikawa (los 5 primeros puntos del apartado anterior, manifestaciones principales o cardinales). Debe ser realizado por un especialista familiarizado con este tipo de trastornos genéticos y basándose en los criterios diagnósticos establecidos. En ocasiones, puede resultar difícil establecerlo con seguridad.

Diagnóstico molecular

Se establece cuando se identifica una mutación patogénica en uno de los 2 genes identificados hasta el momento como responsables del síndrome (KMT2D y KDM6A). La posibilidad de detectar una alteración o mutación en ellos se estima del 50-80%.

Diagnóstico clínico

Hasta en un 30% de personas con clínica de síndrome de Kabuki la causa genética es desconocida. En estos casos se mantiene el diagnóstico clínico, aunque no exista confirmación molecular.

Diagnóstico diferencial

Incluye el síndrome de CHARGE, microdeleción del cromosoma 22q11, síndromes branquitorrenal (BOR), Larsen, Ehler-Danlos y anomalías de otros cromosomas.

ASESORAMIENTO GENÉTICO. ¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD QUE SE REPITA EN UNA PRÓXIMA GESTACIÓN?

La gran mayoría de los casos de síndrome de Kabuki son esporádicos y se deben a mutaciones nuevas (=de novo) que se han producido al azar en el espermatozoide o en el óvulo que ha dado lugar a esa persona. Por tanto, la probabilidad de que en una próxima gestación de padres sanos esto vuelva a suceder es mínima y se estima menor al 1%, debido a la remota posibilidad de mosaicismo somático o gonadal (situación en la que existen células

aisladas en pequeña cantidad con una mutación específica en diferentes tejidos de una persona sana, incluidos ovarios y testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación). En estos casos los hermanos de una persona afectada no tienen un riesgo superior a de la población general, por lo que no está indicado realizar ningún tipo de estudio.

En el caso de una persona afectada de síndrome de Kabuki con transmisión autosómica dominante (la más frecuente, gen KMT2D) existe una probabilidad entre dos (50%) en cada embarazo de que lo trasmita a sus hijos.

Existen casos en que la herencia sería ligada al cromosoma X (gen KDM6A) aunque no hay casos descritos en la literatura de este modo de transmisión. Si una mujer portadora tiene un hijo varón, la probabilidad de que herede el gen alterado es una sobre dos, es decir 50%, y resultará afectado por el trastorno o enfermedad genética en cuestión. Si tiene una hija, la probabilidad es la misma, un 50%, pero en este caso la hija se convertirá en portadora sana, como su madre. En el caso de un varón con síndrome de Kabuki con mutación en KDM6A el 100% hijas heredarán el gen alterado en el cromosoma X paterno, y se convertirán en portadores sanas, pero ninguno de sus hijos varones resultará afectado.

En los casos con diagnóstico clínico, pero sin confirmación molecular y padres sanos el riesgo también es bajo, inferior al 5%.

En todos los supuestos, si se ha identificado la mutación, se puede ofrecer diagnóstico prenatal en una próxima gestación para tranquilidad de los padres. *Es importante consultar con su médico genetista para acceder a información actualizada sobre implicaciones genéticas para su familia.*

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE VALORACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y DE SEGUIMIENTO?

Las recomendaciones de valoración inicial y de seguimiento médico se basan en las recomendaciones internacionales publicadas y de acceso libre en la red:

- ✓ Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome- A clinical guideline.
- ✓ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>
- ✓ Kabuki syndrome Network. <http://kabukisynndrome.com/es>
- ✓ SAKKS: Supporting Aussie Kids with Kabuki Syndrome. <http://sakks.org/>

Sospecha de síndrome de Kabuki

Ante la sospecha de síndrome de Kabuki, **solicitar valoración** por un especialista (pediatra o genetista clínico) con experiencia en este tipo de trastornos para establecer el diagnóstico clínico, solicitar el estudio molecular, asesoramiento genético y coordinar el seguimiento.

Valoración inicial al diagnóstico

Endocrinología infantil, gastroenterología infantil y nutrición

Por los problemas de alimentación, el retraso de crecimiento durante la infancia y la obesidad desde la adolescencia son frecuentes. Control de la pubertad.

Neurología

Para seguimiento de hipotonía y desarrollo psicomotor. Entre 15-25% pueden tener crisis epilépticas.

Al diagnóstico debe realizarse una exploración neurológica completa y valorar seguimiento en función del desarrollo psicomotor. Es importante realizar una prueba de imagen cerebral al diagnóstico si se sospechan alteraciones intracraneales y EEG si se sospechan crisis.

Oftalmología

Pueden tener estrabismo hasta un 50% de los pacientes; otras alteraciones oftalmológicas han sido descritas. Es necesaria una valoración oftalmológica completa inicial y seguimiento que determine el especialista en función de los hallazgos.

Cardiología

Exploración cardiológica completa inicial.

Otorrinolaringología - cirugía maxilofacial - foniatría/logopedia

Para valoración de integridad del paladar y valorar su función. Evaluación de la audición.

Ecografía abdominal

Se recomienda hacer una ecografía abdominal a todos los niños diagnosticados con Kabuki para evaluar si existen anomalías en el tamaño, forma y posición de los órganos internos (corazón, hígado, riñón, uréteres...)

Ecografía renal

Si existe criptorquidia puede ser precisa la valoración por parte de cirugía infantil.

Traumatología

Si se sospecha la luxación congénita de cadera y otras alteraciones. Esta indicado la realización de radiografía de columna al diagnóstico para detectar anomalías vertebrales o escoliosis.

Rehabilitación

Se recomienda una valoración por rehabilitación, atención temprana y terapia ocupacional para valorar la necesidad de realizar intervenciones de fisioterapia, logopedia, estimulación o integración sensorial

Inmunología

Si los niveles de inmunoglobulinas o linfocitos (células de defensa de la sangre) están en niveles bajos o si tiene historia de infecciones de repetición.

Seguimiento

Endocrinología infantil, gastroenterología infantil y/o nutrición

Se recomienda un control de parámetros de crecimiento y posibles problemas de alimentación en cada visita, al menos una vez al año. Control de los niveles de hormona del crecimiento (GH) y hormona tiroidea. En caso de retraso de crecimiento importante puede estar indicado el tratamiento con GH. Vigilar la pubertad especialmente la telarquia prematura en niñas.

Neurología

Para seguimiento de hipotonía y desarrollo psicomotor. En función de la hipotonía y/o el retraso en el desarrollo psicomotor puede estar indicado la valoración por parte de rehabilitación y/o inclusión en programa de atención temprana.

Oftalmología

Se recomienda evaluación anual de la visión, o según criterio del especialista.

Otorrinolaringología

Se recomienda evaluación anual de la audición (audiometría) y exploración para descartar otitis media aunque los estudios previos sean normales, o según criterio del especialista.

Inmunología

Se recomienda la realización de analítica sanguínea y función tiroidea cada 2-3 años en ausencia de clínica de infecciones recurrentes. Se recomienda control anual de la tensión arterial.

Genética clínica / pediatra especializado

Coordinación del seguimiento, valoración bianual, anual o bienal, según la edad del paciente.

Odontología

Se recomienda seguimiento por la falta de algunas piezas dentales (hipodontia), muy espaciados (o amontonados) y dientes desalineados son problemas dentales comunes. La sensibilidad a estímulos orales evita una higiene oral adecuada. Se recomienda el tratamiento temprano y rutinario por parte de un dentista pediátrico.

Rehabilitación

Se recomienda seguimiento por rehabilitación (fisioterapia y logopedia) y terapia ocupacional

Hematología:

Condiciones autoinmunes como púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica se asocian con SK.

Anestesia

Ciertas características físicas (estructurales), la hipotonía e hiperlaxitud articular (incluida la cervical), asociadas con Kabuki, podrían complicar los efectos de la anestesia. Se debe informar al anestesista antes de cualquier procedimiento que requiera anestesia o sedación.

Comportamiento

A menudo se observa ansiedad, problemas de atención, rasgos obsesivos-compulsivos y comportamientos autísticos. Existe una gran necesidad por la estructura. Es importante consultar sobre servicios educativos apropiados, asesoría y / o manejo médico.

Otros

- Valorar la necesidad de ayudas educativas y sociales
- A partir de la adolescencia, valorar opciones contraceptivas/reproductivas.
- El resto de especialidades harán seguimiento en función de los hallazgos clínicos y el criterio del especialista responsable.

CRECIMIENTO Y TERAPIAS

Las personas con SK a menudo exhiben retrasos en múltiples áreas del desarrollo. Es totalmente necesaria una pronta evaluación, ya que una intervención rápida es clave. Durante los años de escolarización, la mayoría necesitará terapias adecuadas para optimizar el aprendizaje.

Muchos requerirán **evaluaciones e intervenciones continuas**, para permitirles disfrutar de experiencias positivas y productivas a lo largo de su vida:

Intervenciones tempranas

Para identificar las necesidades, desarrollar un plan de actuación, proveer los servicios terapéuticos necesarios y seguir la progresión, optimizando el desarrollo.

Intervenciones físicas

Para desarrollar habilidades motoras aumentando fortaleza, y evaluar las necesidades de modificaciones y de material adaptable para la escuela, el hogar o el centro de trabajo.

Intervenciones ocupacionales

Para perfeccionar las habilidades motoras, fuerza y destreza. Evaluar las necesidades de dispositivos adicionales y la necesidad de realizar adaptaciones en la escuela, el hogar o el centro de trabajo.

Intervenciones relativas al habla

Para mejorar la articulación, el desarrollo del lenguaje y, si es necesario, introducir el lenguaje de signos. Desarrollar el control motor oral, especialmente en los casos en que sea necesaria la alimentación asistida.

Integración sensorial

Para mejorar las condiciones sensoriales y motoras, el autocontrol, la adaptación al medio (la clase en la escuela, el hogar, etc.), las habilidades sociales, y los problemas de autoestima derivados de una disfunción en la integración sensorial.

Música

Muchos individuos con SK disfrutan de la música y el ritmo. Un interés que puede promover y estimular el aprendizaje en muchas otras áreas.

VIVIR CON EL SINDROME KABUKI

El Síndrome Kabuki es una discapacidad permanente.

El S. Kabuki no es una enfermedad progresiva, aunque nuevos problemas pueden surgir a lo largo del tiempo.

El nivel de independencia de los adultos con SK variará dependiendo de sus habilidades individuales y del grado de apoyo de la familia y la comunidad. Las condiciones de vida y de trabajo incluirán probablemente toda una gama de opciones, desde la supervisión hasta la independencia. Aparentemente, la mayoría necesitará una supervisión, muchos necesitarán una mezcla de independencia y ayuda, y unos pocos serán capaces de actuar independientemente, en casa y en el trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome- A clinical guideline.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>
- Kabuki syndrome Network. <http://kabukisyndrome.com/es>
- SAKKS: Supporting Aussie Kids with Kabuki Syndrome. <http://sakks.org/>

Fotografías:

- Foto de portada: Japan Kaleidoskop. Japanese Art and Literature. Art on Tuesday:kabuki Actor
- Foto1: Kabuky síndrome OMIM# PS147920
- Foto2: Kabuky Makeup Syndrome Treatment. Kabuki Syndrome with Cleft Palate. Arch Plast Surg. 2016 Sep; 43(5): 474-476
- Foto 3: Revista Mexicana de Oftalmología. Vol 84 Nº 3 páginas 176-180.
- Foto 4 y 5: Anales de pediatría. Asociación Española de Pediatría. Vol. 77 - Nº 1. Paginas-51-56.
- Foto 6 y 7: Kabuki Syndrome Network. Síndrome de Kabuki y Paladar fisurado.

Agradecimientos

AEFA-Kabuki agradece a Anna (Dra. Anna M^a Cueto-González) su profesionalidad, implicación y dedicación, sin olvidar su empatía y amabilidad; por haber hecho posible que la edición de esta guía se haya hecho realidad.

Así mismo, damos la gracias a todos aquellos que de una u otra forma han colaborado en la elaboración de la guía.