



Características clínicas de Síndrome de Kabuki

Anna M^a Cueto González

Consulta de Genética Clínica

Área de Genética Clínica y Enfermedades Minoritarias

Hospital Universitario Vall d'Hebrón

(Barcelona)



Síndrome de Kabuki
Incidencia

Incidencia

Incidencia estimada de 1 de cada 32.000 recién nacidos vivos

Similar en población Japonesa y resto de poblaciones



Síndrome de Kabuki

Origen del nombre



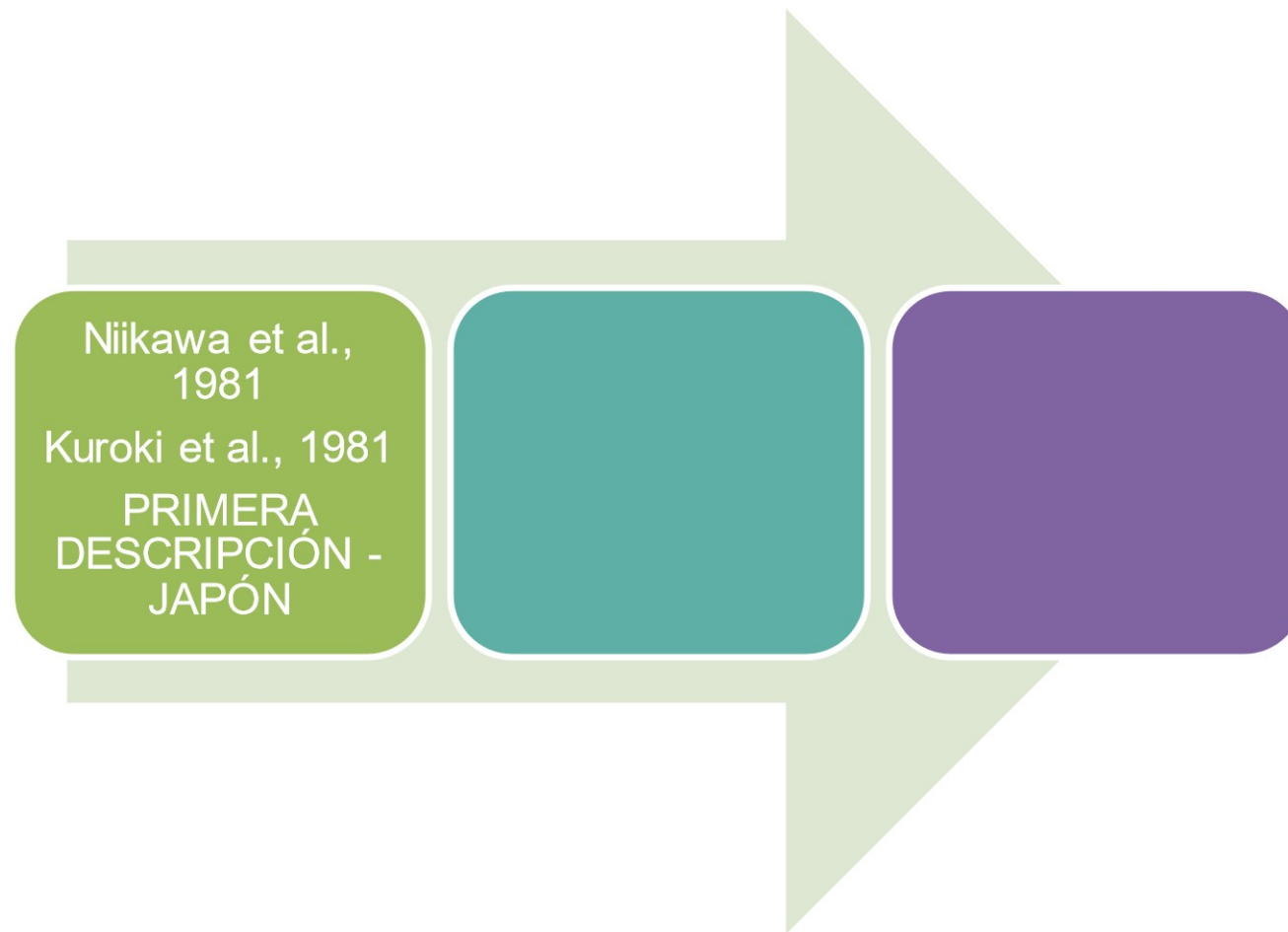
El origen del nombre proviene de la similitud del maquillaje facial utilizado en el teatro tradicional japonés - Kabuki

Existe mucha variabilidad clínica pero todos los pacientes presentan características faciales similares



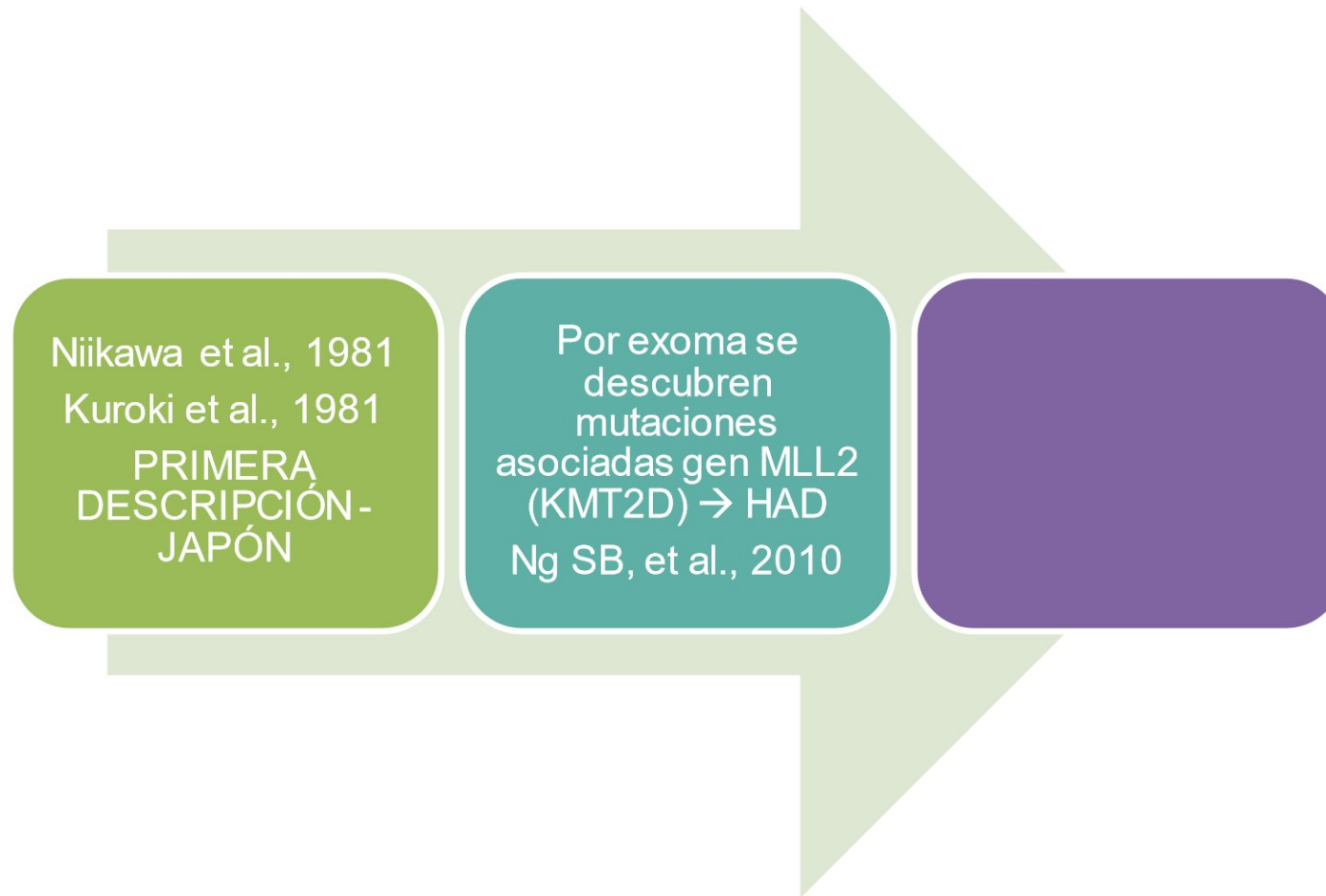
Síndrome de Kabuki

Historia



Niikawa N et al. J Pediatr 1981; 99:565-9
Kuroki et al. J Pediatr 1981; 99: 570-3
Ng SB, et al., Nat Genet 2010; 42:790-3; Lintas C and Persico AM. Clin Genet 2017; 1-13.
Miyake N, et al., Am J Med Genet 2013; 161: 2234-43





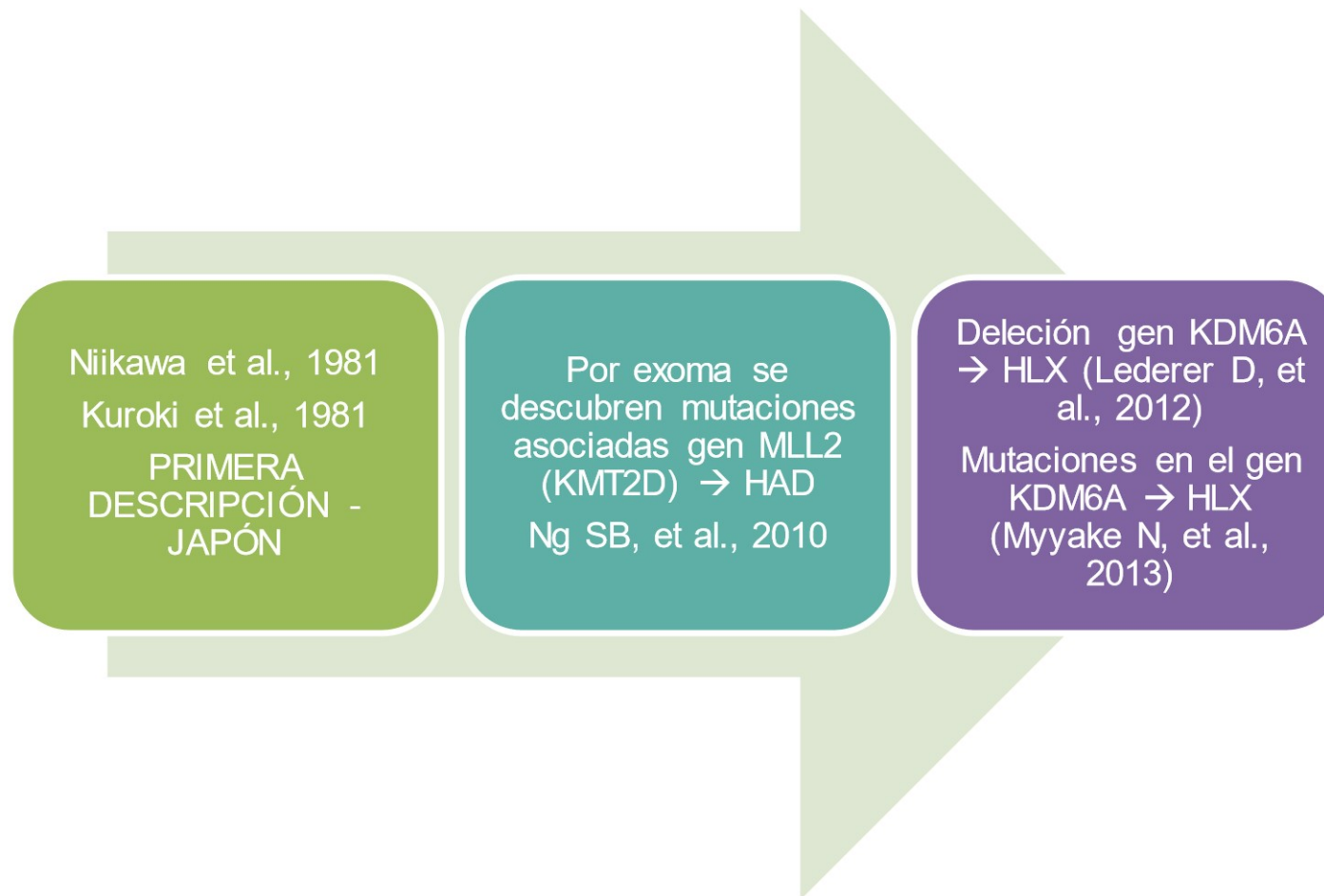
Niikawa N et al. J Pediatr 1981; 99:565-9

Kuroki et al. J Pediatr 1981; 99: 570-3

Ng SB, et al., Nat Genet 2010; 42:790-3; Lintas C and Persico AM. Clin Genet 2017; 1-13.

Miyake N, et al., Am J Med Genet 2013; 161: 2234-43





Niikawa N et al. J Pediatr 1981; 99:565-9

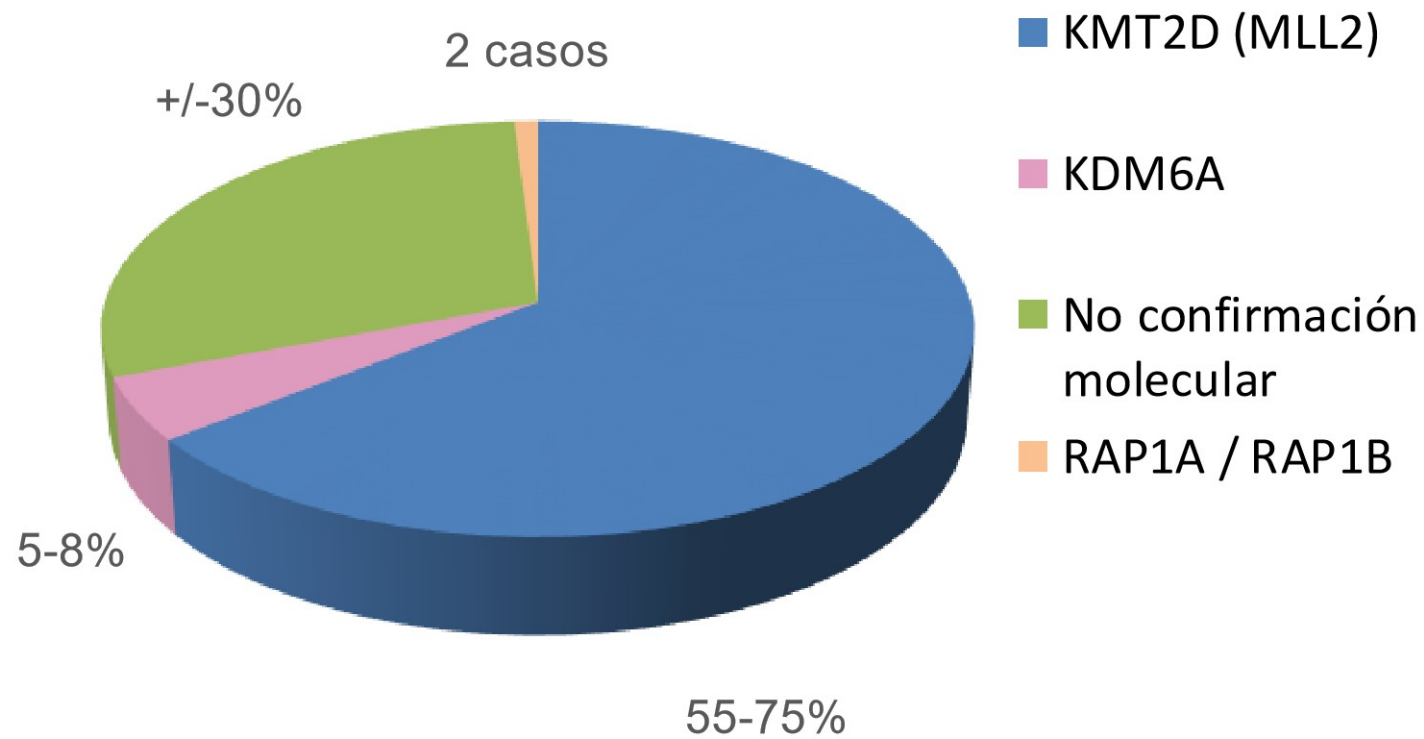
Kuroki et al. J Pediatr 1981; 99: 570-3

Ng SB, et al., Nat Genet 2010; 42:790-3; Lintas C and Persico AM. Clin Genet 2017; 1-13.

Miyake N, et al., Am J Med Genet 2013; 161: 2234-43



Sd Kabuki



**La sospecha diagnóstica
inicial es clínica ...**

GENÉTICA

EMBRIOLOGIA

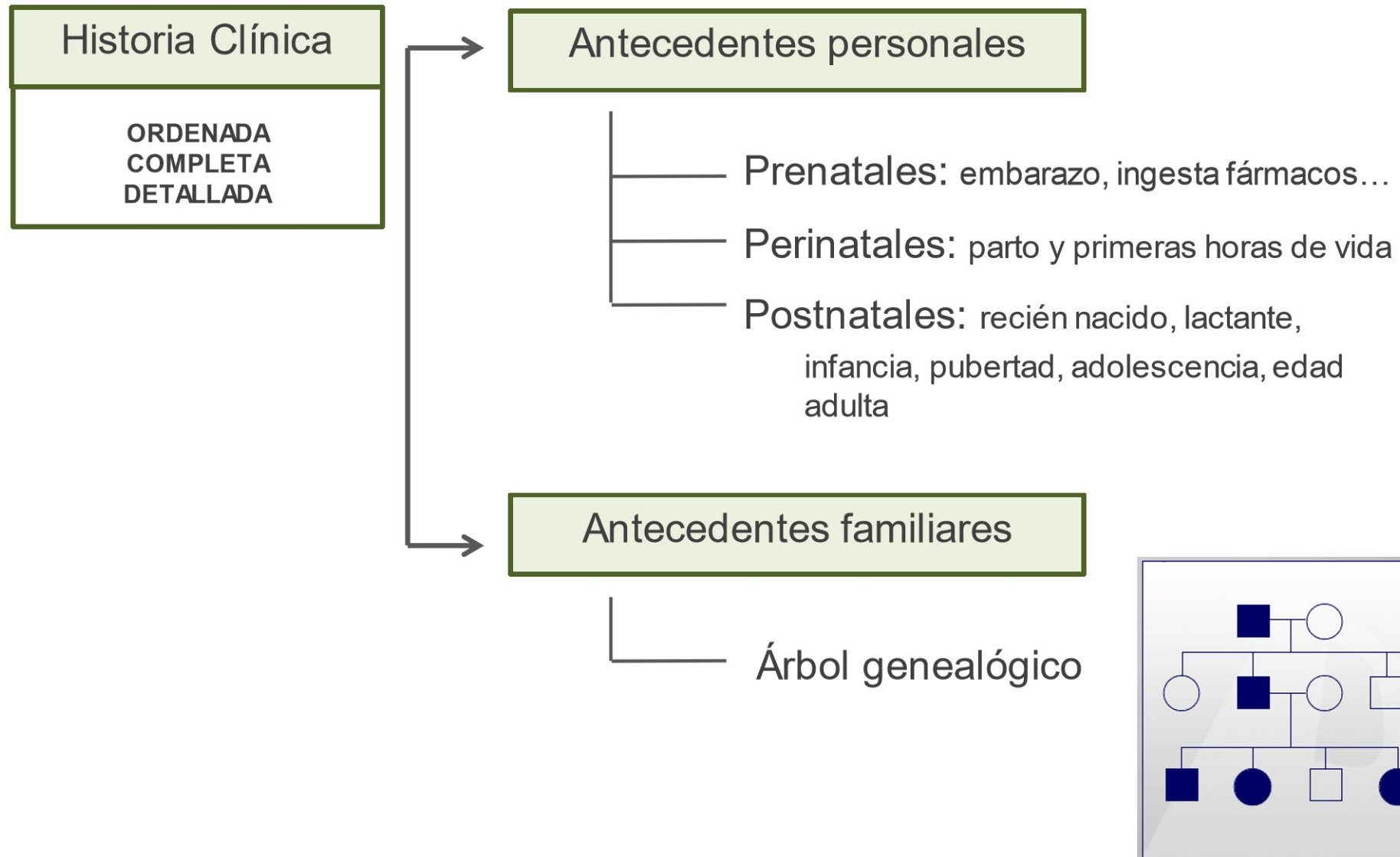
DISMORFOLOGIA

PEDIATRIA



Genética Clínica / Dismorfología

Valoración dismorfológica



Valoración dismorfológica

Historia Clínica

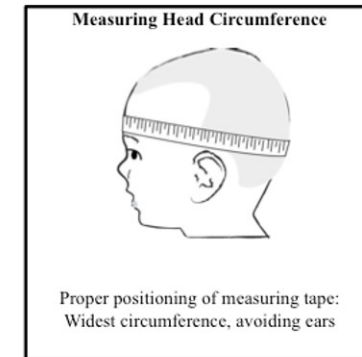
DETALLADA
COMPLETA
ORDENADA



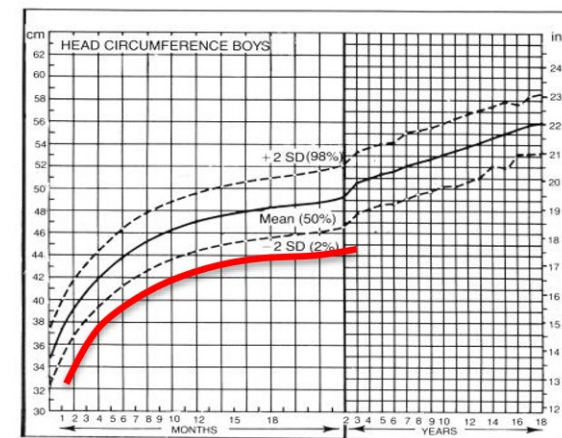
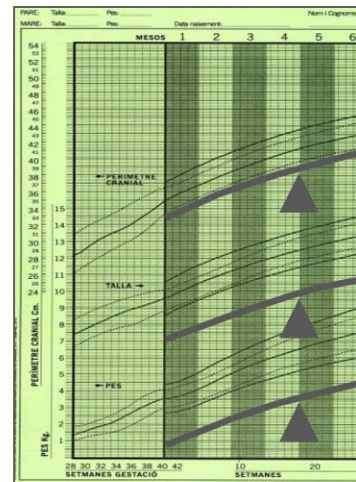
Exploración física

DETALLADA
COMPLETA
ORDENADA

Gráficas específicas para
cada población



Datos antropométricos



Valoración dismorfológica

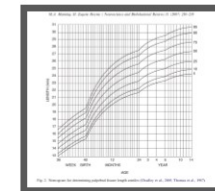
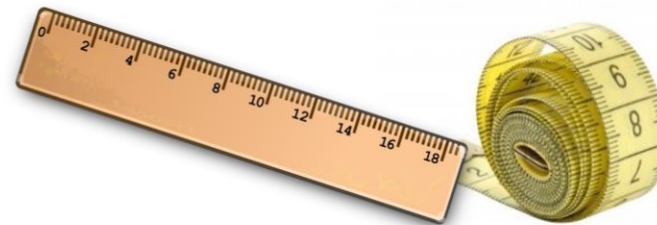
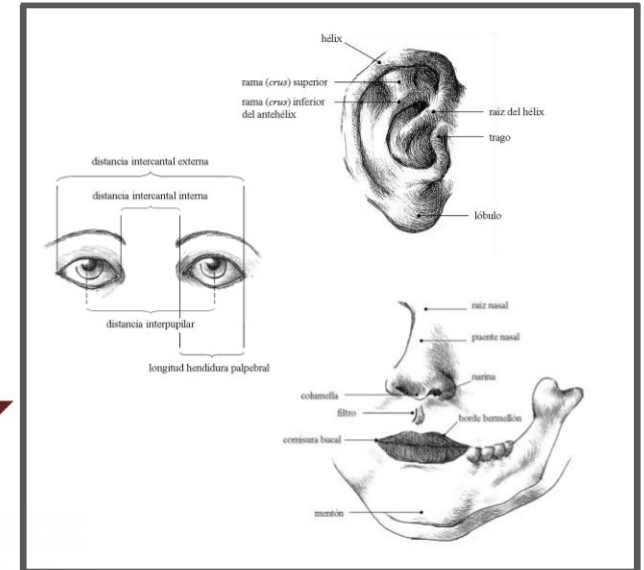
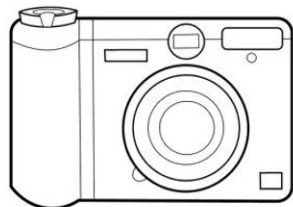
Historia Clínica

DETALLADA
COMPLETA
ORDENADA



Exploración física

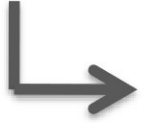
DETALLADA
COMPLETA
ORDENADA



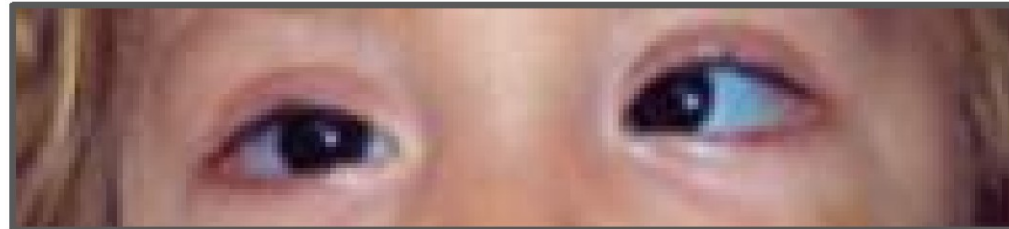
Síndrome de Kabuki

Características clínicas

CARACTERÍSTICAS FACIALES



Fisuras papebrales largas con eversión de la zona lateral del párpado inferior



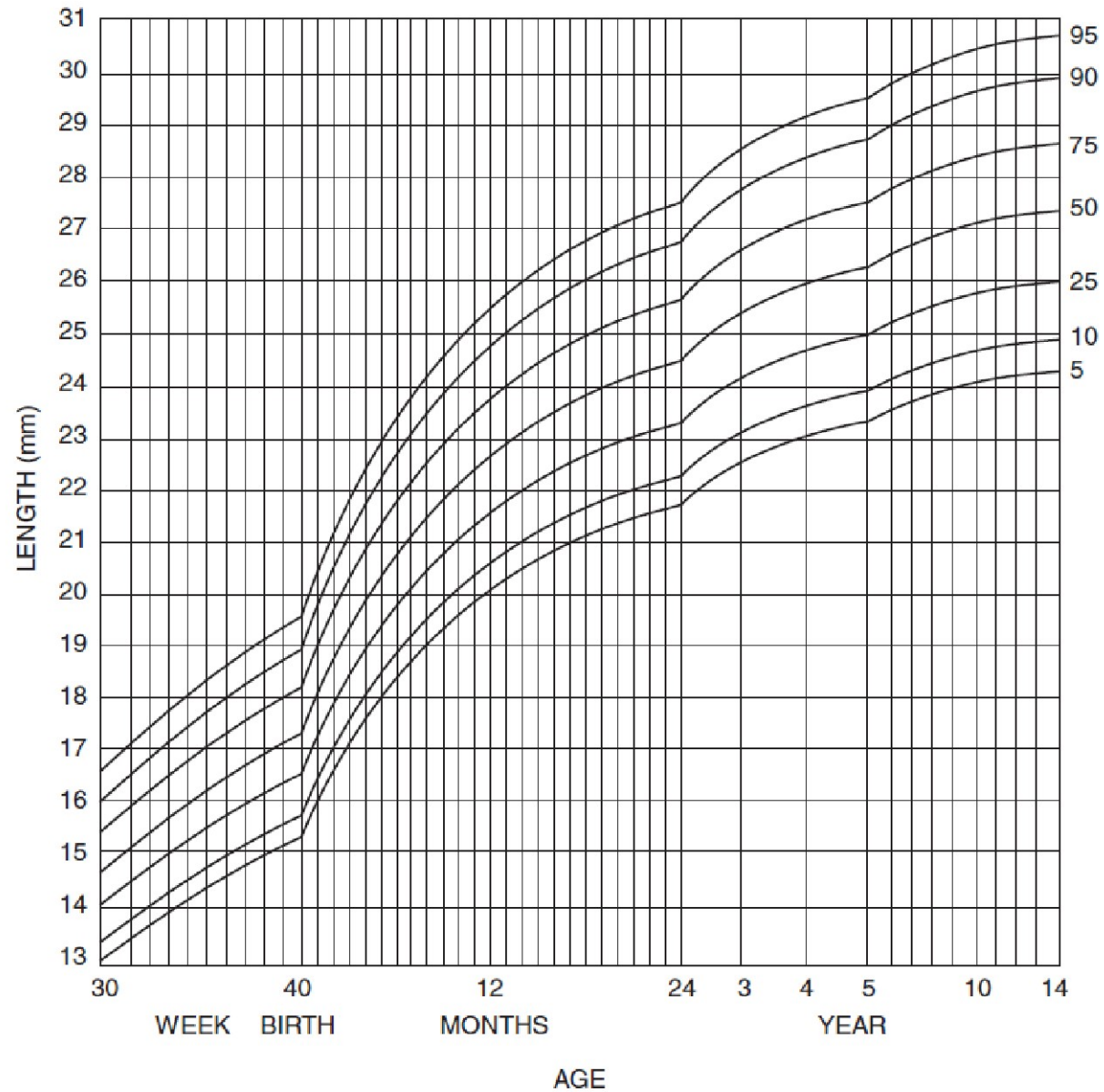


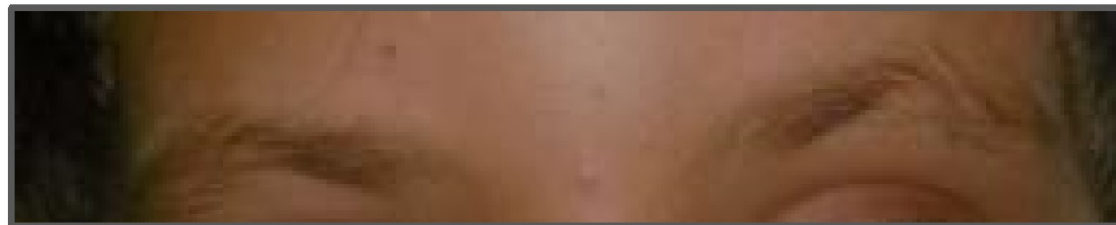
Fig. 2. Nomogram for determining palpebral fissure length centiles (Chudley et al., 2005; Thomas et al., 1987).



CARACTERÍSTICAS FACIALES

Fisuras papebrales largas con eversión de la zona lateral del párpado inferior

Cejas anchas, arqueadas, escasas en la zona lateral o partidas

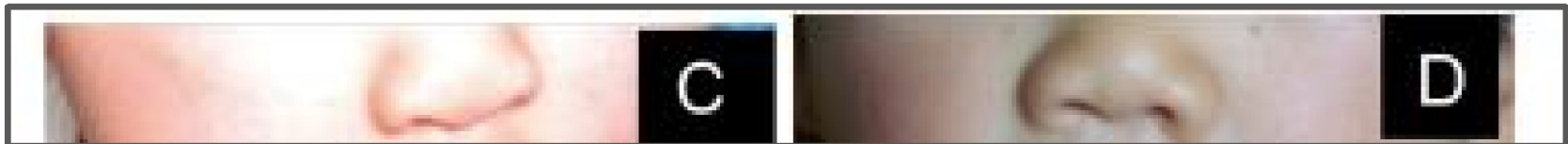


CARACTERÍSTICAS FACIALES

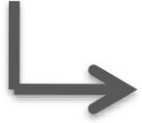
Fisuras papebrales largas con eversión de la zona lateral del párpado inferior

Cejas anchas, arqueadas, escasas en la zona lateral o partidas

Columela corta con punta nasal deprimida



CARACTERÍSTICAS FACIALES



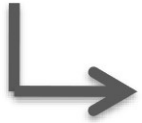
Pabellones auriculares grandes, prominentes y desplegados



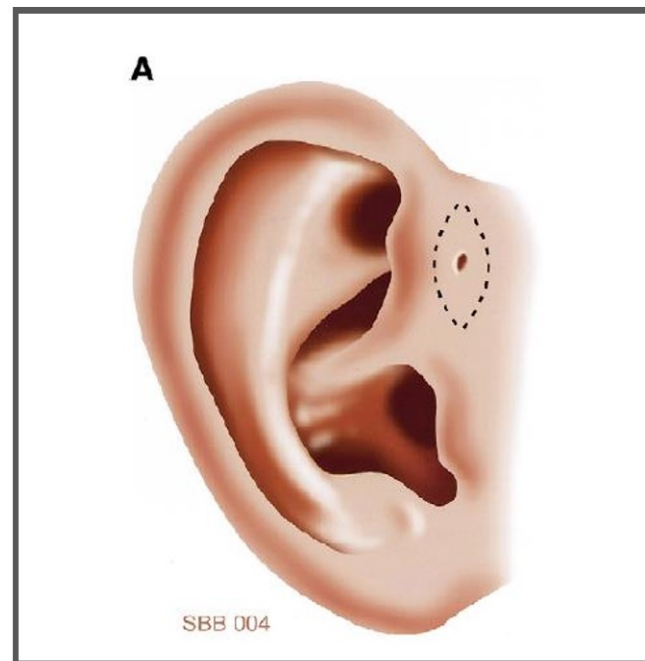
CARACTERÍSTICAS FACIALES



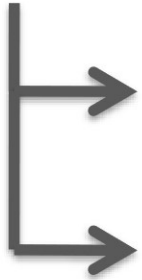
CARACTERÍSTICAS FACIALES



Pits auriculares



CARACTERÍSTICAS FACIALES



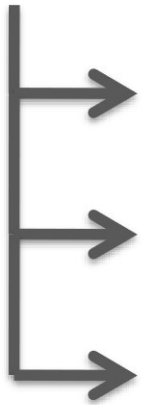
Pits auriculares

Nódulos en labio inferior



Características clínicas

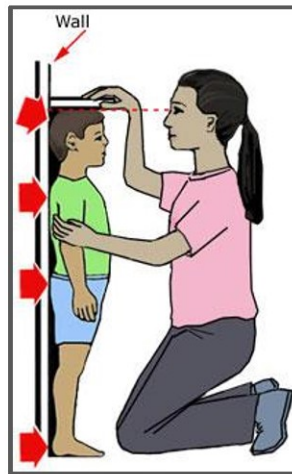
RETRASO CRECIMIENTO POSTNATAL



Peso

Talla

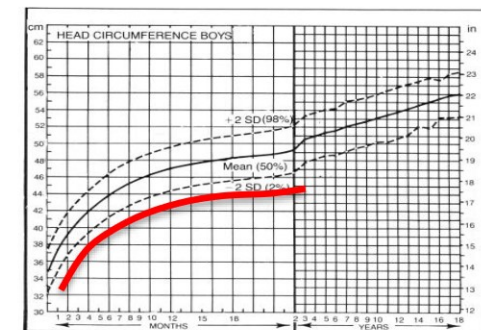
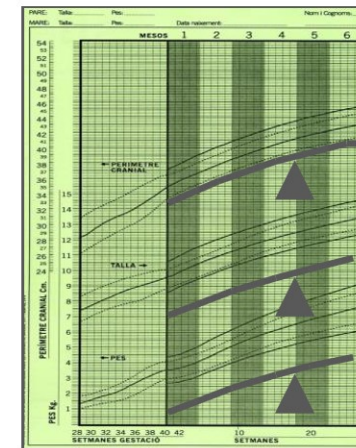
Perímetro cefálico



Measuring Head Circumference



Proper positioning of measuring tape:
Widest circumference, avoiding ears



<http://www.orphannutrition.org/nutrition-best-practices/growth-charts/using-the-who-growth-charts/>
https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/measuring_children.html

Adam MP and Hudgins L, 2005; Liu et al., 2015;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>



OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

Telarquia prematura (7-50%)

Hipodontia (pérdida incisivos laterales y centrales, también premolares), alteraciones de la forma dental, aumento espacio interdental...

Fetal pads



OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

Telarquia prematura (7-50%)

Hipodontia (pérdida incisivos laterales y centrales, también premolares), alteraciones de la forma dental, aumento espacio interdental...

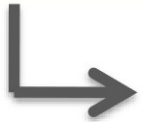
Fetal pads

Braquimesofalangia y/o braquidactilia V

Clinodactilia V



OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS



Ausencia del pliegue de flexión interfalángico distal IV dedo mano (también III +/- V), con RX normal



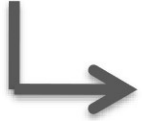
OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

Ausencia del pliegue de flexión interfalángico distal IV dedo mano (también III +/- V), con RX normal

Pies con dedos superpuestos, hallux largo y IV-V dedos cortos



OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS



Hipotonía (25-89%) e hiperlaxitud (50-75%)



OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

Hipotonía (25-89%) e hiperlaxitud (50-75%)

Reflujo gastroesofágico

Dificultades con la alimentación

Retraso de aprendizaje
Retraso global del desarrollo
Discapacidad intelectual leve-moderada (92%)

Tendencia a la obesidad truncal a partir de la
adolescencia



OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS

Fisura palatina (1/3), paladar elevado



OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS

Fisura palatina (1/3), paladar elevado

Insuficiencia velopalatina

Malformaciones cardíacas (40-50%)

Convulsiones (10-39%)

Enfermedades autoinmunes / aumento susceptibilidad a infecciones

Hipoacusia (40-50%), la mayoría de conducción



OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS

Alteraciones oftalmológicas: ptosis, estrabismo (20-50%), coloboma...

Malformaciones columna vertebral (vértebras en mariposa..) / escoliosis / luxación congénita de caderas

Anomalías gastrointestinales (atresia anal, ano anteriorizado, hernia diafragmática, eventración diafragmática, colestasis...)

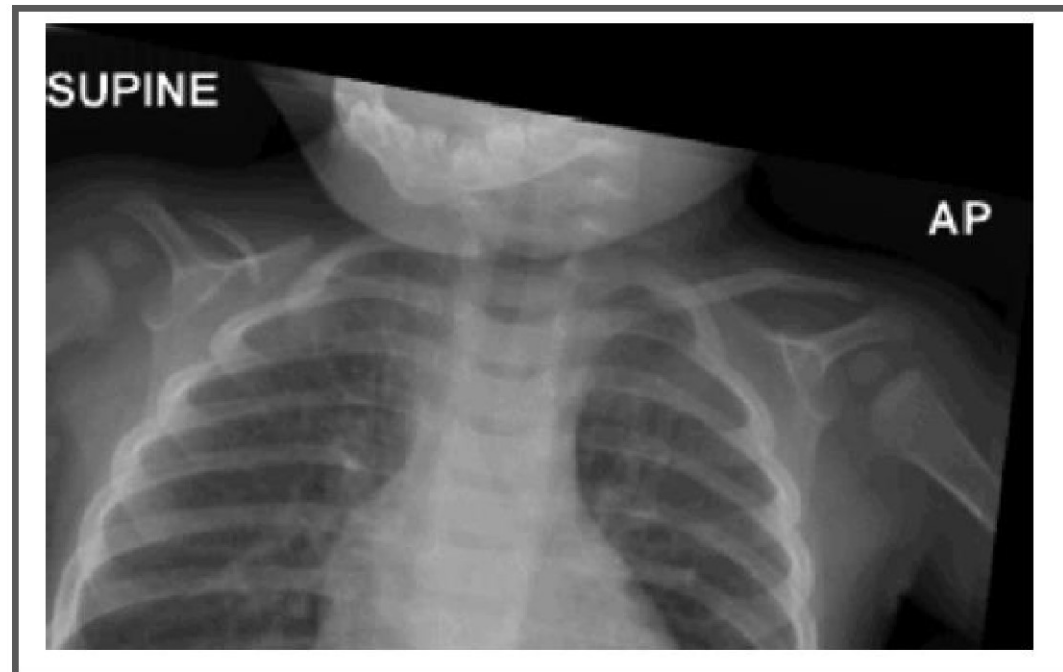
Anomalías renales (>25%) (duplicación ureteral, hidronefrosis...) y genitourinarias (criptorquidia)

Anomalías sistema nervioso central (malformación de Chiari 1)



OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS

Clavícula interrumpida o bipartita (compatible con pseudoartrosis)



MÁS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS

Dificultades con psicomotricidad fina

Lenguaje comprensivo mejor que expresivo

Peores habilidades con capacidades visuoespaciales

Menos frecuente alteraciones endocrinas (hipoglucemia,
hipotiroidismo congénito y déficit de GH)

Agradables, simpáticos y extrovertidos



Síndrome de Kabuki

Criterios diagnósticos (Score fenotípico)

Original Article

MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype–phenotype study

Table 1. Kabuki phenotype scoring list considering 23 individual phenotypic features.

Clinical	Possible Score	Clinical feature details
Facial features	0–5 points (0–3 features = 1 point; 4–6 = 2 point; 7–9 = 3 point; 10–12 = 4 point; 13–15 = 5 point)	Long palpebral fissures; everted lower eyelids; large dysplastic ears; arched eyebrows, sparse lateral one third; flat nasal tip; abnormal dentition; high/cleft palate; strabismus; blue sclera; micrognathia; ptosis; broad nasal root; oligodontia; thin upper and full lower lip; lipnodules
Limb/extremity features	Up to 1 point (0–1 features = 0 point; 2–4 = 1 point)	Persistent fetal pads; brachy- or clinodactyly; lax joints; hip dislocation
Microcephaly	1 point	
Short stature	1 point	
Heart	1 point	
Kidney	1 point	
Sum (TOTAL)	0–10	

KDM6A

Media 4.5

KMT2D (MLL2)

Media 6.1



Síndrome de Kabuki

Diagnóstico diferencial y fenocopias

Sd DELECCIÓN 22q11.2

CARACTERÍSTICAS COMUNES

- Fisura de paladar / Insuficiencia velopalatina
- Ptosis
- Talla baja
- Malformaciones tracto urinario
- Malformaciones cardíacas

CARACTERÍSTICAS DIFERENTES

- Punta nasal bulbosa
- Alas nasales hipoplásicas
- Pabellones auriculares displásicos
- Dedos alargados
- Hipocalcemia
- Fisuras de paladar cortas
- 33% trastorno psicótico
- Delección 22q11.2



Sd CHARGE

CARACTERÍSTICAS COMUNES

- **C**oloboma
- Malformaciones cardíacas (**H**eart)
- **R**etraso del crecimiento y desarrollo
- Fisura de paladar
- Malformaciones renales

CARACTERÍSTICAS DIFERENTES

- **A**tresia de coanas
- Anomalías **G**enitales
- Anomalías oídos (**E**ar) → anomalías de canales semicirculares
- Mutaciones en el gen CHD7



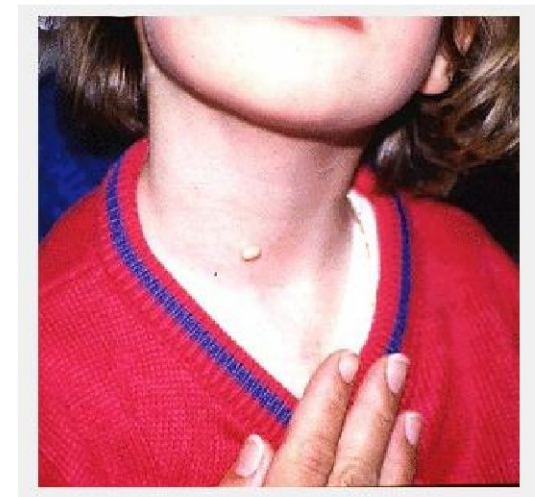
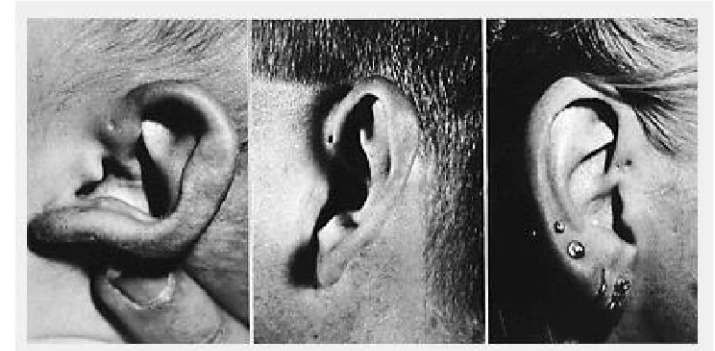
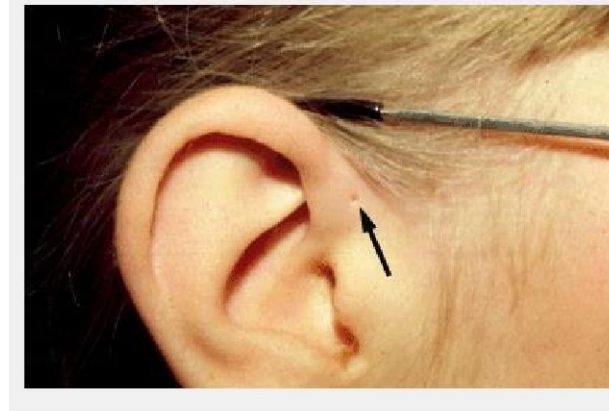
Sd Branchio-Oto-Renal

CARACTERÍSTICAS COMUNES

- Pits de pabellones auriculares
- Orejas desplegadas
- Hipoacusia
- Malformaciones renales

CARACTERÍSTICAS DIFERENTES

- Crecimiento normal
- Aprendizaje normal
- Malformaciones auditivas (oído interno, medio y externo)
- Fístulas y quistes branquiales
- Malformaciones renales (más frecuentes en BOR hipoplasia y/o agenesia renal vs Kabuki hidronefrosis o malposición)
- Mutaciones en los genes EYA1, SIX5, SIX1



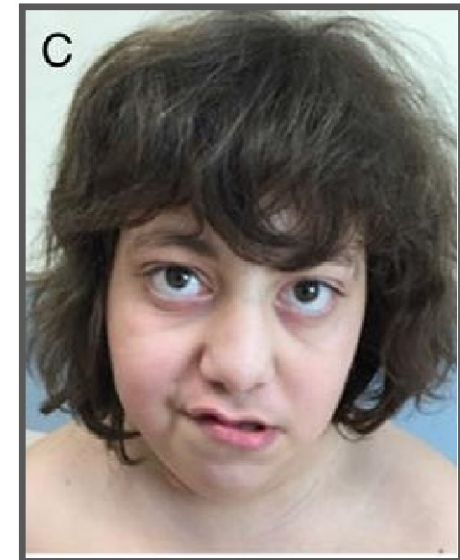
Gen HNRNPK

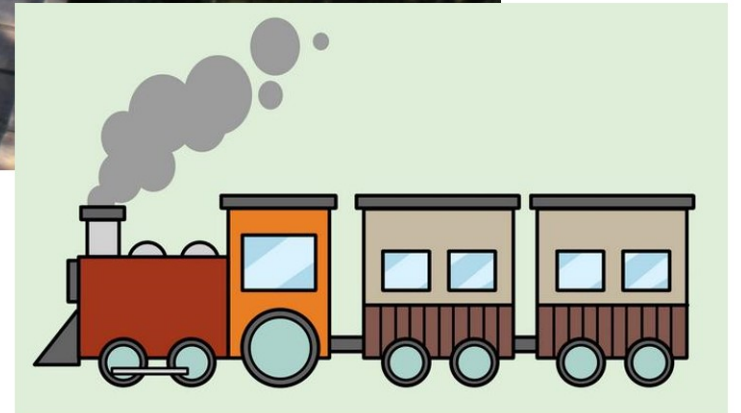
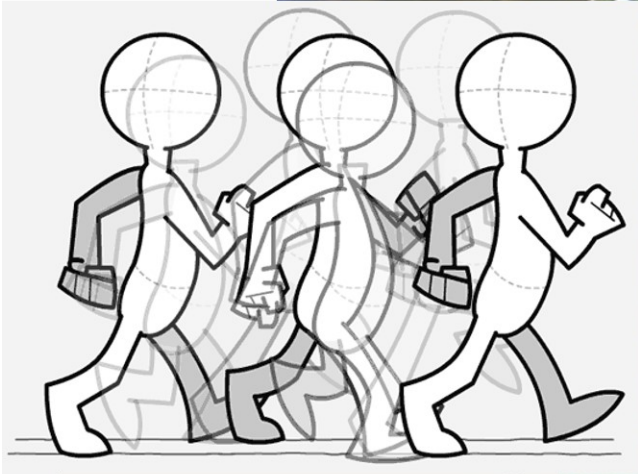
CARACTERÍSTICAS COMUNES

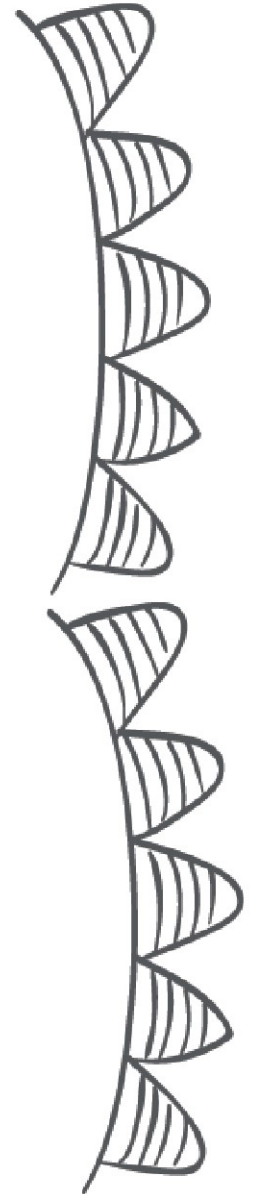
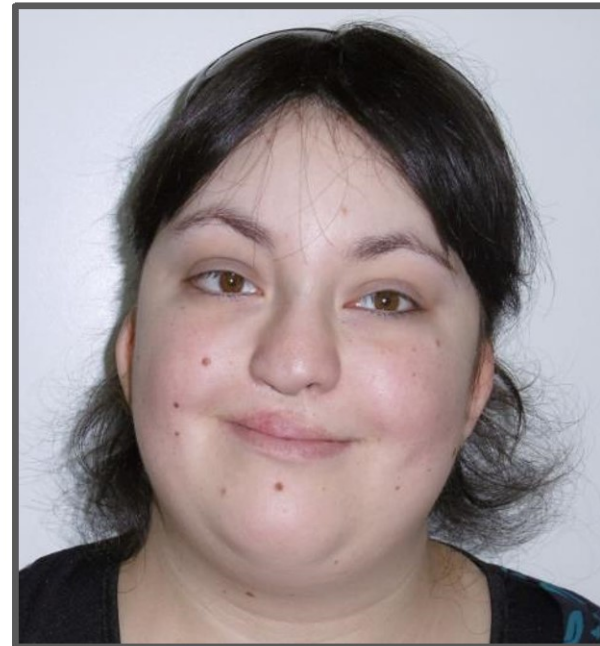
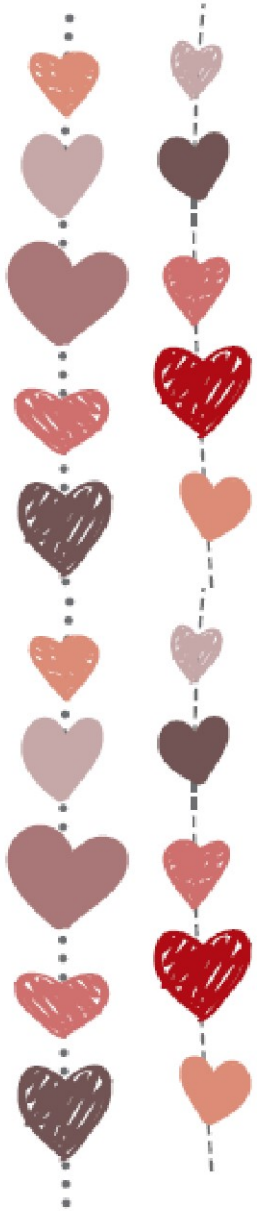
- Fisuras palpebrales alargadas
- Eversión del tercio externo párpado inf
- Ptosis
- Labio inferior grueso
- Paladar alto / fisura paladar
- Escoliosis con defectos de segmentación vertebral
- Hiperlaxitud
- Discapacidad intelectual leve-moderada

CARACTERÍSTICAS DIFERENTES

- Lengua con pliegue profundo central
- Malformaciones cardíacas 100% (vs 50%KS)
- Craneosinostosis (sutura metópica)
- Dificultades alimentación
- Cara más alargada que KS
- No interrupción 1/3 posterior cejas, "flaring"
- Arco cupido forma "M"
- Heterotopias corticales SNC
- Mutaciones en el gen HNRNPK









Genètica Clínica i Molecular

Muchas gracias por su atención



