



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 11, pp. 64100-64103, November, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.27366.11.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

COMPREENDENDO A SÍNDROME DE KABUKI: APRESENTAÇÃO CLÍNICA E CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS ATRAVÉS DE UM RELATO DE CASO

Katielle Mascarenhas Rocha, Karina Lourana Oliveira de Quadros, Luciana Souza de Sousa, Brisa Pires Sales and Luan Kelves Miranda de Souza*

Discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – FAHESP/IESVAP

ARTICLE INFO

Article History:

Received 23rd August, 2023

Received in revised form

27th September, 2023

Accepted 19th October, 2023

Published online 27th November, 2023

KeyWords:

Síndrome de Kabuki; Genética; Pêntade de Niikawa.

*Corresponding author:

Luan Kelves Miranda de Souza

ABSTRACT

A Síndrome de Kabuki é uma desordem genética rara que se caracteriza pela presença de anomalias congênitas e deficiência cognitiva. Essa síndrome é conhecida pelas cinco características fundamentais, chamadas de pêntade de Niikawa. Embora não existam exames genéticos ou laboratoriais específicos para confirmar o diagnóstico, as alterações craniofaciais são frequentemente utilizadas como base para identificar a síndrome. Neste contexto, esse presente trabalho tem objetivo de relatar o caso de uma criança que foi encaminhada a um serviço especializado para tratamento. A qual apresenta as características típicas da Síndrome de Kabuki, como alterações faciais distintas, displasia congênita do quadril, cistos renais, além de deficiência intelectual e dificuldades na fala. É importante ressaltar que a Síndrome de Kabuki é uma condição complexa, sendo necessário o diagnóstico precoce e o encaminhamento para serviços especializados são fundamentais para proporcionar o tratamento adequado e o suporte necessário a essas crianças.

Copyright©2023, Katielle Mascarenhas Rocha et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Katielle Mascarenhas Rocha, Karina Lourana Oliveira de Quadros, Luciana Souza de Sousa, Brisa Pires Sales and Luan Kelves Miranda de Souza. 2023. "Compreendendo a síndrome de kabuki: apresentação clínica e considerações diagnósticas através de um relato de caso". *International Journal of Development Research*, 13, (11), 64100-64103.

INTRODUCTION

A Síndrome de Kabuki (SK), descrita pela primeira vez no Japão, em 1981, por Niikawa *et al* e Kuroki *et al.*, como Síndrome da Maquiagem de Kabuki, no qual esse nome faz associação com a maquiagem usada pelos atores do tradicional teatro de Kabuki, onde é caracterizada pela semelhança das sobrancelhas e pálpebras dos olhos. Além disso, a SK também é nomeada de Síndrome de Niikawa-Kuroki (NIKAWA, 1981). Somado a isso, é uma anomalia congênita, tendo como prevalência 1:32.000 nascidos vivos no Japão. Ao decorrer, pensou-se que a SK era uma síndrome rara e exclusiva nos japoneses, todavia, quanto mais pediatras e geneticistas adquiriam conhecimento de se suas características, mais novos casos eram diagnosticados. No Brasil, o primeiro paciente foi descrito por van Bever e van der Ender em 1992, na Revista Brasileira de Genética, porém, não existem dados acerca da prevalência da síndrome (SILVA, 2009). Sabe-se que a maioria dos casos é esporádica, embora a observação da recorrência de pessoas afetadas dentro de uma mesma família sugere herança autossômica dominante. Geneticamente, a SK estar relacionada a defeitos genéticos nos genes KMT2D e KDM6A, em que ambos são responsáveis por funções

importantes da expressão do DNA (reguladores da epigenética da cromatina). Logo, sabe-se que a cromatina é uma estrutura proteica que mantém o DNA compactado, mas que permite a ativação de genes no genoma através de alterações nas cargas genéticas (BANKA, 2013). Apesar da redundância na função desses dois genes de Kabuki, acredita-se que exista um desequilíbrio crônico na regulação gênica nuclear, justamente controlada pela acessibilidade à cromatina. Sendo assim, o gene KMT2D é herdado de maneira autossômica dominante, mas também, relacionada ao KDM6A herdado de maneira vinculada ao X (ADAM, 2021). Por conseguinte, o diagnóstico da SK é clínico, mesmo com sinais e sintomas variáveis, é caracterizada por "Pêntade de Niikawa", no qual são: 1. Face dimórfica presente em 100% dos casos: reversão da pálpebra inferior, fenda palpebral alongada, sobrancelhas arqueadas, cílios longos, esclera azul, ponta nasal voltada para baixo, palato alto e fendido, fenda labial, orelhas dimórficas, fistulas periauriculares, anomalias dentárias; 2. O retardo de crescimento pós-natal em 83% dos casos; 3. As anomalias esqueléticas (92%): braquidactilia, clinodactilia, escoliose, luxação congênita de quadril e luxação de patela; 4. As alterações dermatoglíficas (93%): coxins adiposos na face palmar da falange distal, aumento das presilhas ulnares, ausência de trirrádio digital e aumento de padrões hipotênares; 5. O retardo

mental, de leve a moderado (92%) (CACIOLO, 2018). No entanto, o paciente pode apresentar manifestações clínicas com menores frequências como: problemas neurológicos, dificuldade alimentar, má formação congênita cardíaca, alterações auditivas, alterações oculares, anomalias crânio faciais, problemas urinários, problemas imunológicos, e por fim, telarca precoce (VIEIRA, 2015).

Relato de caso: Criança, 7 anos, sexo feminino, parda, foi encaminhada a um serviço de nefrologia aos 7 meses de idade, devido à presença de cisto renal direito identificado à ultrassonografia morfológica gestacional. Durante a avaliação realizada pelo especialista, foi observada a presença de fosseta sacral, sendo solicitado, na ocasião, cintilografia renal, a qual identificou funcionalidade do rim direito de apenas 5%. Além disso, foi realizada uma tomografia computadorizada de articulação coxo femoral o qual demonstrou displasia bilateral do quadril. A paciente foi encaminhada a um hospital de referência para o tratamento da displasia do quadril, onde passou por avaliação com pediatra, ortopedista e geneticista. Durante avaliação com geneticista, foram identificadas a presença de fendas palpebrais alongadas, com inversão do terço inferior externo, narinas antevertidas, cílios longos, boca pequena em arco e proeminência dos coxins da extremidade das falanges distais.



Figura 1. Face da paciente evidenciando boca pequena em arco

Somando-se todas as características clínicas e radiológicas da paciente, foi aventada a hipótese de síndrome de Kabuki, o que incorreu na solicitação de novos exames para investigação de patologias associadas à síndrome, pois essa pode acometer vários sistemas, incluindo o sistema cardiológico, neurológico e endocrinológico, além da solicitação do cariótipo de células periféricas para o diagnóstico definitivo da síndrome de Kabuki.

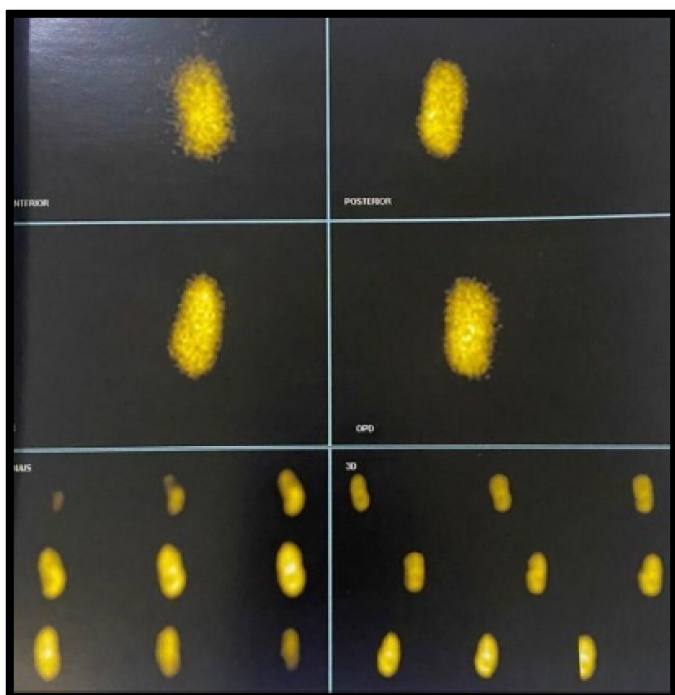


Figura 2. Cintilografia para a avaliação da funcionalidade renal, evidenciando apenas 5% de funcionalidade do rim da paciente

Outros exames foram solicitados, tais como: o eletroencefalograma, que foi realizado em sono espontâneo, não apresentando alterações significativas, bem como a análise sérica de ferro, que evidenciou níveis abaixo dos valores de referência, 44 µg/dL. Em 2018, os responsáveis deram continuidade ao tratamento da criança com o neurologista que ao realizar o exame físico, detectou uma hipermobilidade articular, sialorreia, interação social diminuída, desenvolvimento neuropsicomotor limitado e atrasado para a idade, como exemplo, atraso na fala, dificuldade no olhar e coordenação motora reduzida. O médico neurologista solicitou que fossem realizadas terapias com o auxílio de uma junta multiprofissional, como terapia ocupacional, fisioterapia e fonoaudiologia. Com o passar do tempo, com pouca evolução a tratamento, o neurologista sugeriu a introdução da paciente na escola. Aos dois anos foi inserida no âmbito educacional, o qual contribuiu para o desenvolvimento neuromotor, cognitivo e social. Com o passar do tempo, essa evolução desencadeou um avanço significativo, pois a paciente passou a se comunicar e verbalizar com clareza para os seus cuidadores. Em maio de 2019, ano que a paciente tinha 2 anos e 7 meses, foi realizado primeiro procedimento cirúrgico do membro inferior esquerdo (MMIE), foi necessário a reabilitação por meio de fisioterapia e natação. Já em outubro de 2019 foi realizado a segunda cirurgia ortopédica do membro inferior direito (MMID), não houve o encaixe correto para corrigir a displasia unilateral no quadril, sendo necessário uma nova cirurgia do MMID, já em agosto de 2022 foi realizado a terceira cirurgia para correção.



Figura 3. Paciente, com 6 anos em pós-operatório de cirurgia para correção da displasia congênita do quadril



Figura 4. Paciente após cirúrgicas para correção da displasia congênita do quadril

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), no início de 2020 foi declarada uma pandemia mundial de COVID-19 no Brasil, o que de certa forma dificultou no acompanhamento semestral da paciente, pois houve, uma pausa por mais de um ano no tratamento com a junta profissional. Durante a pandemia, foi notório, que mesmo não tendo acompanhamento com os profissionais especializados, a paciente progrediu bastante nesse período, surpreendendo positivamente sua família. A paciente com 7 anos de idade, possui uma frequência escolar ativa. Teve uma evolução exacerbada comparada aos anos anteriores no desenvolvimento com ajuda do reforço escolar e acompanhamento com a psicopedagoga e neuro psicopedagoga. Atualmente, o rim esquerdo funciona normalmente, já o rim direito, mesmo com a presença de cistos, cresce no padrão sem funcionamento, resultando em uma sobrecarga do rim esquerdo, podendo gerar danos futuros na função renal da criança.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Kabuki é uma condição genética que se manifesta desde o nascimento e é caracterizada pela presença de anomalias congênitas e deficiência cognitiva. Devido à natureza rara dessa síndrome e à falta de testes genéticos ou laboratoriais específicos, o diagnóstico é baseado nas características clínicas do paciente, especialmente nas manifestações orais e craniofaciais. Os médicos e especialistas dependem da análise do fenótipo e da observação cuidadosa dos sintomas para chegar a um diagnóstico preciso. O processo de diagnóstico pode ser complexo devido à variedade de apresentações clínicas dessa síndrome e à falta de marcadores genéticos definitivos ou testes específicos disponíveis. (DÍAZ *et al*, 2017). Portanto, essa síndrome é caracterizada por várias características faciais distintas, incluindo fissuras palpebrais longas com eversão do terço externo da pálpebra inferior, sobranceiras arqueadas, cílios e orelhas proeminentes, e nariz largo com ponta achatada ou deprimida. Essas características são conhecidas como a Pêntade de Niikawa. O diagnóstico da condição é geralmente feito com base nessas características faciais distintas, juntamente com outras malformações congênitas, como anomalias cardíacas, renais, anorretais e esqueléticas. Neste caso relatado, a paciente foi encaminhada para diversos especialistas para investigação de anomalias congênitas, durante a avaliação com o geneticista foram identificadas as características da pêntade de Niikawa juntamente com as características radiológicas – displasia congênita do quadril, com isso levantando a hipótese de Síndrome de Kabuki. (TAGLIETTI *et al*, 2020). Além disso, as crianças podem apresentar anormalidades esqueléticas e psicomotoras que podem ser baixo tônus muscular e/ou luxações de membros inferiores, atraso na fala, deficiência intelectual. E, também podem apresentar retardo no desenvolvimento e crescimento, sendo caracterizados pelo peso e altura dentro da normalidade, posteriormente, decaem para o limite inferior normal. Sabe-se que Até 70% dos pacientes com SK apresentam baixa estatura, sugere-se que isso seja causado diretamente pelo KMT2D variante. Visto isso no caso clínico, no qual a paciente foi submetida a três procedimentos cirúrgicos para correção da displasia congênita do quadril, onde necessitou de reabilitação fisioterápica. Logo, é importante que os responsáveis continue a acompanhamento médico para avaliação adequada da paciente. (BONIEL *et al*, 2021).

Embora o diagnóstico geralmente seja feito após o nascimento, é importante que as gestantes façam acompanhamento pré-natal para identificar possíveis anormalidades, como visto no caso clínico, os cistos renais bilaterais, que podem estar associadas à Síndrome de Kabuki. (VIEIRA *et al*. 2015). O manejo da condição é baseado nas possíveis complicações médicas que podem surgir em diferentes idades. Em alguns casos, a condição não está associada a complicações graves, especialmente se não houver anomalias congênitas, e o prognóstico de sobrevivência até a idade adulta é bom. O tratamento na primeira infância é multidisciplinar e visa descartar malformações cardiovasculares e geniturinárias e realizar prevenção e reabilitação dos sistemas afetados para oferecer uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Ademais, serviços especiais podem ajudar as crianças afetadas o que inclui educação corretiva especial, terapia

física e ocupacional e terapia da fala. Em alguns casos, pode ser utilizada a terapia de integração sensorial, que utiliza atividades sensoriais específicas para ajustar a resposta da criança aos estímulos sensoriais (BRITO *et al*, 2010). Diante desse fato, os genitores foram aconselhados a colocar a paciente em ambiente escolar e terapia ocupacional, visto que ambas as medidas podem melhorar significativamente o desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Atualmente aos 7 anos de idade, a paciente é extremamente ativa na escola e realiza acompanhamentos diários com psicopedagoga e neuro psicopedagoga.

CONCLUSÃO

Destarte com decorrer dos estudos, é notório que SK é causada pela redundância na função de dois genes Kabuki. Em suma, o diagnóstico precoce pode evitar complicações do quadro clínico, sendo essencial o acompanhamento aos especialistas. Desse modo, com o decorrer dos estudos para a estrutura deste relato, pode-se perceber que não existe um tratamento eficaz para a SK e sim para as patologias associadas. Dessa forma, a execução do referido relato tem como finalidade, expandir o conhecimento no meio social, na área da saúde, no âmbito acadêmico, e, também, para profissionais médicos, visto que possa ajudar a facilitar e esclarecer o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- ADAM, M. P.; HUDGINS, L.; HANNIBAL, M. Síndrome de Kabuki., 2021.
- BALDRIDGE *et al*. Expansão fenotípica do distúrbio relacionado ao KMT2D: além da síndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2020.
- BANKA *et al*. Mutações em mosaico Donnai D. MLL2 e duplicações de deleção intragênica em pacientes com síndrome de Kabuki. *Clin Genet*, 2013.
- BENJAMIN *et al*. Uma dieta cetogênica resgata defeitos de memória do hipocampo em um modelo de camundongo da síndrome de Kabuki. *Proc Natl Acad Sci*. 2017
- BÖGERSHAUSEN N, Wollnik B. Desmascarando a síndrome de Kabuki. *Clin Genet*. 2013.
- BONIEL, Snir *et al*. Síndrome de Kabuki- Revisão clínica com aspectos moleculares. *Genes*, v. 12, n. 4, pág. 468, 2021.
- BRACKMANN *et al*. Novel MLL 2 mutação da síndrome de Kabuki com hipomagnobulina e trombopenia crônica grave. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013.
- BRITO *et al*. Intervenção fonoaudiológica na síndrome de kabuki: relato de caso. *Revista CEFAC*, v.12. 2010.
- BRITO, Maria Cláudia; MISQUIATTI, Andréa Regina Nunes. Languageintervention in the Kabuki syndrome: case report. *Revista CEFAC*, v. 12, p. 693-699, 2010.
- CACIOLO *et al*. Características em indivíduos com síndrome de Kabuki. *Mol Genet Med*. 2018.
- CHEN *et al*. Características oculares raras em um caso de síndrome de Kabuki (síndrome de NiikawaKuroki). *BMC Ophthalmol*. 2014.
- COCCIADIFERRO *et al*. Dissecando mutações missenseKMT2D em pacientes com síndrome de Kabuki. *Hum Mol Genet*. 2018.
- DÍAZ, Rodrigo Dávila *et al*. Síndrome de Kabuki: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Archivos de medicina*, v. 13, n. 3, pág. 12, 2017.
- DO AMARAL, Heloisa Estevão *et al*. Passos na confecção de próteses dentárias totais removíveis em um paciente com Síndrome de Kabuki: relato de caso. *Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde*, v. 2, n. 1, p. 272-284, 2022.
- DUPONT, J. *et al*. Síndrome de Kabuki: caracterização de 16 doentes portugueses. *Acta PediatrPort*, v. 41, n. 2, p. 86-91, 2010.
- GABRIELI, Ana Paula Tedesco *et al*. Kabuki make-up syndrome. *Acta Ortopédica Brasileira*, v. 10, p. 57-61, 2002.
- GIORDANO *et al*. Autoimune hematológico distúrbio em duas crianças italianas com síndrome de Kabuki. *Ital J Pediatr*. 2014.
- GRABRIELI, A. P. *et al*. Síndrome da maquiagem de kabuki. *Acta Ortopédica Brasileira*, Rio Grande do Sul, v.10, n. 3, p.57-61, jul/set. 2002.

- Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes da Síndrome de Kabuki. Manejo da Síndrome de Kabuki – Uma Diretriz Clínica – 2010.
- HAJE, Sydney A. Luxação congênita do quadril na síndrome da maquiagem Kabuki: relato de caso. *Rev. bras. ortop*, p. 46-9, 1996.
- KARAGIANNI et.al. Fibroblastoma de células gigantes recorrente: predisposição maligna na síndrome de Kabuki revisitada. *Am J Med Genet A*. 2016.
- KARAGIANNI et.al. Modificações de Kouzarides T. Cromatina e sua função. *Am J Med Genet A*. 2007.
- LEDERER et.al. Deleção de KDM6A, uma histona demetilase interagindo com MLL2, em três pacientes com síndrome de Kabuki. *Am J Hum Genet*. 2012.
- LEDERER et.al. Uma família de três gerações ligada ao X com fenótipo da síndrome de Kabuki e uma mutação frameshift em KDM6A. *Am J Med Genet A*. 2014.
- LEPRI et al. Clinicaland características neurocomportamentais de três novos pacientes com síndrome de Kabuki com mutações em mosaico KMT2D e uma revisão da literatura. *Int J Mol Sci*. 2017.
- LIN et al. Imunológico avaliação e detecção da mutação KMT2D na síndrome de Kabuki. *Clin Genet*. 2015.
- LINDSLEY et al. Defeitos da diferenciação terminal de células B em pacientes com síndrome de Kabuki tipo I. *J AllergyClinImmunol*. 2016.
- LIU et al. Síndrome de Kabuki: uma série de casos chineses e revisão sistemática do espectro de mutações. *BMC Med Genet*. 2015.
- Margaret et al. KABUKI Syndrome Network. Diagnosing Kabuki. *Gene Reviews*. 2011.
- MIYAKE et.al. As mutações pontuais KDM6A causam a síndrome de Kabuki. *Hum Mutante*. 2013.
- MOREIRA, M.A.S.P. et al. Síndrome da Maquiagem de Kabuki e suas implicações na odontologia. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v. 19, n.2, supl.A, p. 18-22, 2009.
- MUOTRI, A. Revertendo a síndrome de Kabuki. *Sciense*. 2014.
- NIKAWA, N.; et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusualfacies, large and protrudingears, andpostnatal growth deficiency. *Journal of Pediatrics*, v.99, n.4, p.565-569, 1981.
- PADYROVA et al. A análise genética molecular em 14 pacientes com síndrome de Kabuki tcheco está confirmando a utilidade da pontuação fenotípica. *Clin Genet*. 2016.
- PAIK et.al. Síndrome de Kabuki com fenda palatina. *ArchPlastSurg*. 2016.
- RIESS et.al. Assimetria da imagem no espelho em gêmeos monozigóticos comsíndrome de kabuki. *Mol Syndromol*. 2012.
- SAKATA et.al. Indivíduo clinicamente diagnosticado com síndrome de CHARGE, mas com mutação em KMT2D, gene associado à síndrome de Kabuki: relato de caso. *Frente Genet*. 2017.
- SANTOS, A. Características orais e craniofaciais da Síndrome de Kabuki: relato de um caso. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas, Salvador*, v. 12, n. 3, p. 385- 388, set/ago. 2013.
- SANTOS, Fernanda Correia; DE SOUZA MORAES, Sylvia Regina; BARBOSA, Martha Verônica Câmara. SÍNDROME DE KABUKI: RELATO DE CASO. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 4, n. 2, p. 02-06, 2009.
- SCHOEN et al. Síndrome de Kabuki: estudo de caso a respeito das características comportamentais, cognitivas, sociais e fonoaudiológicas. *Aletheia*, 2010.
- SCHOTT et.al. Padrão de crescimento em Kabuki síndrome com uma mutação KMT2D. *Am J Med Genet A*. 2016.
- SCHOTT et.al. Testes de estimulação do hormônio do crescimento em crianças com Kabuki síndrome. *Horm Res Pediatr*. 2016.
- SILVA, C.R.L. Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com síndrome de Kabuki.Dissertação (Mestrado em Pediatria) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo., 2009
- SUÁREZ-GUERRERO, Jorge Luis; CONTRERAS-GARCÍA, Gustavo Adolfo. Síndrome de Kabuki: caracterización clínica, estudios genéticos, manejo preventivo de lascomplicaciones y asesoria genética. *Medicas UIS*, v. 25, n. 1, p. 19-27, 2012.
- TAGLIETTI, Marcelo; CASAROLLI, Luana Muriel; BAPTISTELLA, Antuani Rafael. Fisioterapia respiratória na síndrome da maquiagem de Kabuki: relato de caso. *ASSOBRAFIR Ciência*, v. 9, n. 3, p. 69-74, 2020.
- THANTRIRA et.al. Expandindo os espectro oro-dental e mutacional da Síndrome de Kabuki e expressão de KMT2D e KDM6A em germes de dentes humanos. *Int J BiolSci*. 2018
- VIEIRA, Karolline Sant’ana. Síndrome de Kabuki: características e diagnóstico molecular. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário – NATJUS. 2015.
- WHITE et al. Crescimento, comportamento e achados clínicos em 27 pacientes com síndrome de Kabuki (Niikawa-Kuroki). *Am J Med Genet A*. 2004.
- YAMAMOTO et.al. Caracterização genética e comportamental de uma mutação do gene KMT2D em camundongos, um novo modelo de estudo para a síndrome de Kabuki. *Resumos*. 2019.
- YAP et al. Hiperinsulinismo congênito como apresentação da síndrome de Kabuki: caracterização clínica e molecular de 10
