



---

## RELATO DE CASO

---

# *Síndrome de Down associada a manifestações clínicas da síndrome Cabúqui: relato de um caso*

*Down syndrome associated with clinical manifestations of Kabuki syndrome: report of a case*

Elias O. Silva<sup>1</sup>, Elizabete M. Freitas<sup>2</sup>, Suzana M.R. Costa<sup>3</sup>, Andréa R. Duarte<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Descrever um caso atípico de síndrome de Down com manifestações clínicas adicionais, que podem ser componentes da síndrome Cabúqui (síndrome de Niikawa-Kuroki).

**Relato clínico:** Relatamos a história clínica de uma menina de 19 meses de idade com cariótipo 47,XX,+21, que apresentava braquicefalia, face plana, físsuras palpebrais longas, eversão da porção lateral das pálpebras inferiores, supercílios arqueados e escassos nas regiões laterais, cílios longos, epicanto, catarata cortical, orelhas pequenas, língua protrusa, hipotonia muscular, atraso psicomotor, hiperflexibilidade articular, braquidactilia e alterações dermatoglíficas.

**Conclusão:** O diagnóstico de síndrome de Down foi confirmado citogeneticamente. Entretanto, a presença de anomalias adicionais - notadamente na região ocular - sugerem que a criança, provavelmente, manifesta também a síndrome Cabúqui.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(5): 367-369: síndrome de Down, síndrome Cabúqui, síndrome de Niikawa-Kuroki, alterações dermatoglíficas.*

### Introdução

A síndrome Cabúqui, ou síndrome da pintura ou maquiagem Cabúqui (“Kabuki make-up syndrome”), foi descrita, independentemente, por Niikawa et al.<sup>1</sup> e Kuroki et al.<sup>2</sup> em 1981, sendo, por isso, conhecida também como síndrome de Niikawa-Kuroki. O fenótipo clínico é muito variável, com pacientes típicos apresentando face peculiar

### Abstract

**Objective:** To describe an atypical case of Down syndrome with additional clinical manifestations, which could be components of Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome.

**Clinical report:** We report the clinical history of a 19-month-old girl with a 47,XX,+21 karyotype, who presented brachycephaly, flat face, long palpebral fissures, eversion of the lateral portion of the lower eyelids, arched eyebrows with sparse lateral regions, long eyelashes, epicanthus, cortical cataract, small ears, protruding tongue, muscular hypotonia, developmental delay, hyperflexibility of joints, brachydactyly, and dermatoglyphic abnormalities.

**Conclusion:** The diagnosis of Down syndrome was confirmed cytogenetically. However, the presence of additional anomalies - mainly in the ocular region - suggests that the child may also manifest the Kabuki syndrome.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(5): 367-369: Down syndrome, Kabuki syndrome, Niikawa-Kuroki syndrome, psychomotor retardation, dermatoglyphic abnormalities.*

(que lembra a pintura usada pelos atores japoneses do teatro Cabúqui) - caracterizada por físsuras palpebrais longas com ectrópio do terço lateral das pálpebras inferiores, supercílios arqueados e escassos (sobretudo nas regiões laterais), cílios longos e ápice nasal achatado, retardo mental, déficit estatural pós-natal e alterações esqueléticas e dermatoglíficas. A maioria dos casos foi estudada no Japão, onde a incidência foi estimada em 1:32.000 nascimentos<sup>3</sup>. No entanto, Schrandt-Stumpel et al.<sup>4</sup> relataram 29 casos de outras nacionalidades, diagnosticados em um período de tempo relativamente curto, e sugeriram que a incidência da síndrome fora do Japão não deveria ser inferior àquela observada no país.

Descrevemos, neste artigo, a história clínica de uma criança com síndrome de Down associada às principais características fenotípicas da síndrome Cabúqui.

---

1. Prof. Adjunto, Depto. de Genética – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Chefe do Serviço de Genética Médica do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP).

2. Professora Adjunta, Departamento de Biologia – Universidade de Pernambuco (UPE).

3. Mestranda em Genética, Departamento de Genética – UFPE.

4. Mestra em Genética pela UFPE e Médica do Serviço de Genética Médica do IMIP.

### Relato do caso

M.M.S.A. (Figura 1), sexo feminino, nasceu a termo após gestação normal, sendo a terceira criança de um casal jovem, normal e não-consanguíneo. Seus irmãos (uma menina e um menino) eram normais. O peso de nascimento foi 2.900g, as medidas de comprimento e perímetro cefálico não foram medidas. Aos oito meses de idade, foram registrados os seguintes valores, respectivamente, para peso, comprimento, perímetro cefálico, e comprimentos das fissuras palpebrais direita e esquerda: 7,950 g (centil 25), 66,5 cm (centil 10), 42,5 cm (centil 25), e 27 e 29 mm (ambos acima do centil 97). Começou a sustentar a cabeça aos três meses e a sentar-se sem suporte aos oito meses. Ela apresentava braquicefalia (índice cefálico de 85,7), face plana, fissuras palpebrais longas e oblíquas, eversão da região lateral das pálpebras inferiores (mais acentuada à esquerda), pálpebras superiores pequenas e arqueadas, supercílios arqueados e escassos, sobretudo lateralmente, cílios longos, epicanto, orelhas pequenas, raiz nasal baixa, filtro nasolabial liso, palato alto/estreito, língua protrusa, pescoço curto com excesso de pele dorsalmente, diástase dos músculos retos, hipotonia muscular generalizada, hiperflexibilidade articular, mãos pequenas com braquidactilia e amplo espaçamento entre háluces e segundos artelhos.

Ao exame oftalmológico, catarata cortical foi diagnosticada. Exame radiológico do esqueleto, avaliação cardiológica e ultra-sonografia abdominal foram normais. As alterações dermatoglíficas consistiam da presença de nove presilhas ulnares e um verticilo (polegar direito) com persistência de coxins nas popas digitais e de trirrádios axiais distais. Prega simiesca também foi observada em ambas as palmas. A análise cromossômica, a partir de cultura temporária de linfócitos periféricos, mostrou o cariótipo 47,XX,+21.

Reavaliada com a idade de 19 meses, apresentava peso (11 kg), comprimento (79 cm) e perímetro cefálico (45,5 cm) normais. Ainda não andava sem apoio, nem falava palavras inteligíveis.



**Figura 1** – Aparência craniofacial da paciente

### Discussão

Mais de 140 pacientes com a síndrome Cabúqui têm sido descritos<sup>5</sup>. Em apenas dois estudos colaborativos extensos, dados clínicos foram obtidos de 62 pacientes japoneses<sup>3</sup> e 29 caucasóides<sup>4</sup>. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica. A etiologia dessa síndrome é obscura, mas em algumas famílias há evidências sugerindo herança autossômica dominante<sup>3,6-9</sup>. O primeiro caso dessa síndrome diagnosticado em paciente brasileiro foi relatado por Bever e Ende<sup>10</sup>. Posteriormente, neste *Jornal*, foi publicado um segundo caso.

A síndrome de Down tem alguns sinais clínicos em comum com a síndrome Cabúqui, tais como retardo de crescimento e de desenvolvimento psicomotor, hipotonia, hipermotilidade articular, epicanto, estrabismo, palato alto/estreito, clinodactilia do quinto quirodáctilo, excesso de presilhas ulnares, prega simiesca e malformação cardíaca. Entretanto, o padrão global de manifestações em cada uma dessas síndromes é obviamente distinto. A nossa paciente pode representar um caso clínico singular, desde que manifestava a maioria das características fenotípicas das duas síndromes. No entanto, suas orelhas eram pequenas (como esperado na síndrome de Down), em contraste com as orelhas grandes comumente observadas em pacientes com a síndrome de Niikawa-Kuroki, e ela não tinha o defeito nasal típico (septo curto com ápice deprimido), nem apresentava anomalias esqueléticas, incluindo escoliose, defeitos vertebrais e luxação dos quadris, freqüentemente encontrados nesta última síndrome<sup>3,4</sup>. A síndrome de Down foi comprovada citogeneticamente, mas a hipótese diagnóstica de síndrome Cabúqui foi estabelecida com base apenas em critérios clínicos, considerando que ainda não dispomos de prova laboratorial de diagnóstico para essa entidade. Revisando a literatura dismorfológica pertinente, não encontramos relatos similares.

Como diagnóstico diferencial, a síndrome KBG (designação derivada das iniciais dos sobrenomes das primeiras famílias afetadas descritas) deve ser considerada, porquanto apresenta certa semelhança fenotípica com a síndrome de Niikawa-Kuroki. A síndrome KBG é uma entidade autossômica dominante caracterizada por baixa estatura, retardo mental, braquicefalia, macrodontia, filtro nasolabial longo, supercílios redundantes, anomalias esqueléticas (que incluem defeitos costovertebrais e hipoplasia metacarpiana), prega palmar horizontal única e trirrádio axial distal<sup>12</sup>. Conforme descrito anteriormente, algumas dessas manifestações constam também do quadro dismorfológico exibido por nossa paciente. Entretanto, ela não apresentava baixa estatura, anomalias ósseas ou filtro longo, e seus supercílios, ao contrário do que se observa na síndrome KBG, eram escassos. Além disso, uma variedade de outros sinais clínicos observados no presente caso, incluindo a persistência de coxins digitais, não são componentes da síndrome KBG.

Análise cromossômica foi realizada na maioria dos casos publicados com síndrome de Niikawa-Kuroki, e foram descritas algumas alterações envolvendo os cromossomos 4, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 17 e os cromossomos sexuais<sup>3,13-20</sup>. Essas associações, entre síndrome Cabúqui e anomalias cromossômicas variadas - inclusive o presente relato com trissomia 21 - parecem ser acidentais e não, etiologicamente relacionadas.

#### Referências bibliográficas

1. Niikawa N, Matsura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99:565-9.
2. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:570-3.
3. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsura N, Ishikiriyama S, Tonoki N et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31:565-89.
4. Schrandt-Stumpel C, Meinecke P, Wilson G, Gillessen-Kaesbach G, Tuischen S, Konig R et al. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non-Japanese patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153:438-45.
5. Chu D-C, Finley SC, Young DW, Proud UK et al. CNS malformation in a child with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: report and review. *Am J Med Genet* 1997; 72:205-9.
6. Halal F, Gledhill R, Dudkiewicz A. Autosomal dominant inheritance of the Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1989;33:376-81.
7. Ilyina H, Lurie I, Naumtchik I, Amoashy D, Stephanenko G, Fedotov V et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register of congenital malformations: ten new observations. *Am J Med Genet* 1995;56:127-31.
8. Kobayashi O, Sakuragawa N. Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61:92-3.
9. Tsukahara M, Kuroki Y, Imaizumi K, Miyazawa Y, Matsuo K. Dominant inheritance of Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 73:19-23.
10. Bever YV, Ende JJVD. The Kabuki make-up syndrome in a Brazilian boy. *Ver Brasil Genet* 1992;15:973-7.
11. Souza JC, Ribeiro TCC, Ribeiro RC. A síndrome da máscara do Cabúqui. *J pediatr (Rio J)* 1996;72:341-4.
12. Gorlin RJ, Cohen Jr MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3<sup>o</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.840-2.
13. Fryns J-P, Van der Berghe H, Schrandt-Stumpel C. Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome and paracentric inversion of the short arm of chromosome 4. *Am J Med Genet* 1994; 53:204-5.
14. Jardine PE, Burvill-Holmes LC, Schutt WH, Lunt PW. Partial 6q monosomy/partial 12q trisomy in a child with features of Kabuki make-up syndrome. *Clin Dysmorphol* 1993;2:269-73.
15. Kodatani T, Watanabe Y, Sawano K. A case of Kabuki make-up syndrome with familial inv(9)(p13q13). *Proc Japan Acad* 1984;60:92-4.
16. Lynch AS, Ashcroft KA, Zwolinski S, Clarke C, Burn J. Kabuki syndrome-like features in monozygotic twin boys with a pseudodicentric chromosome 13. *J Med Genet* 1995; 32:227-30.
17. Galán-Gómez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martínez-Frias ML, Frias JL. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *Am J Med Genet* 1995;59:276-82.
18. Dennis NR, Collins AL, Crolla JA, Cockwell AE, Fisher AM, Jacobs PA. Three patients with ring (X) chromosomes and a severe phenotype. *J Med Genet* 1993;30:482-6.
19. Wellesley DG, Slaney S. Kabuki make-up and Turner syndromes in the same patient. *Clin Dysmorphol* 1994; 3:297-300.
20. Abe SE, Wilson L, Howlin P, Patton MA, Wintgens AM, Wilson R. Agenesis of the corpus callosum in Turner syndrome with ring X. *Dev Med Child Neurol* 1997;39: 119-24.

Endereço para correspondência:

Dr. Elias O. Silva

Serviço de Genética Médica

Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)

Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista

Recife - PE - CEP 50070-550

Fone: 81 231.1577 / ramal 125 - Fax: 81 222.6591