



Síndrome de Kabuki: Caracterização de 16 doentes portugueses

Juliette Dupont, Patrícia Dias, Ana Medeira, Heloísa Santos, Isabel Cordeiro

Serviço de Genética do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Resumo

A Síndrome de Kabuki (SK, OMIM-147920), descrita pela primeira vez por Kuroki e Niikawa em 1981, caracteriza-se por fácies típico, défice cognitivo ligeiro a moderado, presença de polpas dos dedos com aspecto fetal, baixa estatura, e anomalias esqueléticas. O espectro clínico inclui anomalias em outros órgãos e sistemas, sendo frequentes as anomalias dentárias, a hiperlaxidez articular, a susceptibilidade aumentada às infecções na infância e a telarca precoce. Existem mais de 350 casos publicados na literatura; porém, pensa-se que seja uma situação sub-diagnosticada. A etiologia permanece desconhecida. A maioria dos casos é esporádica, com hereditariedade autossómica dominante sugerida nalgumas famílias.

Apresentam-se as características clínicas de uma série de 16 doentes com SK, 9 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, de idades compreendidas entre os 14 meses e os 24 anos. Os achados clínicos foram consistentes com a literatura, e foi encontrado um número significativo de anomalias oftalmológicas, cardiovasculares, do sistema nervoso central, e urogenitais na série estudada. A incidência de baixa estatura foi ligeiramente inferior ao anteriormente publicado. Referimos algumas patologias não descritas previamente em doentes com SK: feocromocitoma e acidente vascular cerebral. O objectivo é divulgar as principais características da Síndrome de Kabuki, com as quais os pediatras e outros técnicos de saúde infantil devem estar familiarizados.

Palavras-chaves: Síndrome de Kabuki, atraso do desenvolvimento, polpa dos dedos com aspecto fetal, fendas palpebrais longas, acidente vascular cerebral, feocromocitoma.

Acta Pediatr Port 2010;41(2):86-91

Kabuki Syndrome: Clinical review of 16 portuguese patients

Abstract

Kabuki syndrome (KS, OMIM-147920), first described in 1981 by Kuroki and Niikawa, is characterized by typical facial appearance, mild to moderate developmental delay,

skeletal and hand anomalies, and postnatal growth retardation. Patients may also have a miscellany of other features including joint laxity, dental anomalies, increased susceptibility to infections and early thelarche in girls. There are more than 350 cases published but most probably it is underdiagnosed. The aetiology remains unknown. The majority of the cases are sporadic with an autosomal dominant mode of inheritance in some families.

We reviewed the clinical data of 16 patients with KS observed in the genetic clinic (9 males and 7 females ranging in age from 14 months to 24 years). An extensive literature review was performed and the clinical features in our group were compared with the published clinical data. We found consistent results regarding the main features of KS. Also there was a significant number of ophthalmologic, cardiovascular, central nervous system, and urogenital anomalies in our series. The incidence of short stature was slightly lower if compared with the previous publications. Some findings never before described in patients with KS are reported, namely, stroke and pheochromocytoma. The aim is to bring to light the main characteristics of KS, which should be known by paediatricians and child care professionals.

Key Words: Kabuki Syndrome, developmental delay, prominent finger pad, long palpebral fissures, stroke, pheochromocytoma.

Acta Pediatr Port 2010;41(2):86-91

Introdução

Descrita pela primeira vez por Kuroki e Niikawa em 1981, a Síndrome de Kabuki (SK) é caracterizada essencialmente por fácies típico (100%), défice cognitivo (91%), baixa estatura (55%-71%), anomalias esqueléticas (90%), e padrão de dermatoglifos peculiar, incluindo a presença de polpas dos dedos com aspecto fetal – coxins adiposos na superfície ventral das pontas dos dedos cujo aspecto é similar ao observado no período fetal – (92%)¹⁻⁵. Com menor frequência podem ocorrer anomalias de outros órgãos, susceptibilidade aumentada às infecções e telarca precoce nas raparigas. O diagnóstico é clí-

Recebido: 15.05.2009

Aceite: 25.02.2010

Correspondência:

Juliette Dupont
Serviço de Genética
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz
CP: 135-049, Lisboa.
jdupontg@gmail.com

nico, baseado no reconhecimento das seguintes manifestações cardinais: fâcies característico (fendas palpebrais longas com ectropion do 1/3 lateral da pálpebra inferior, sobranceiras arqueadas, esparsas no 1/3 lateral, ponta de nariz deprimida, filtro trapezoidal, boca peculiar com lábio superior invertido, e lábio inferior proeminente com depressão central, e pavilhões auriculares grandes e descolados); anomalias esqueléticas (braquidactilia e braquimesofalangia do 5º dedo, graus variáveis de cifose e escoliose, anomalias vertebrais); hiperlaxidez articular; polpas dos dedos com aspecto fetal; baixa estatura pós-natal, e défice cognitivo ligeiro a moderado¹⁻³.

Kabuki make-up syndrome foi a nomenclatura inicialmente proposta por Niikawa, pela semelhança do fâcies dos indivíduos afectados, especialmente dos olhos, com a elaborada maquilhagem dos actores do teatro Kabuki. Actualmente, Síndrome de Kabuki é a terminologia mais aceite internacionalmente.

Existem mais de 350 casos publicados na literatura e a incidência estimada é de 1:32.000 nascimentos com ligeiro predomínio do sexo masculino (1:1.16)¹. Pensa-se que seja uma situação sub-diagnosticada dado tratar-se de uma doença rara, com a qual os profissionais de saúde não estão ainda muito familiarizados e cujo fenotipo é menos característico até aos 2 anos¹⁻⁴.

A etiologia da SK permanece desconhecida. A maioria dos casos é esporádica, estando proposta nalgumas famílias uma transmissão autossómica dominante^{1-3,6}. Nalguns doentes foram encontradas anomalias cromossómicas variadas, tanto nos cromossomas sexuais como nos autossomas, o que não contribuiu para o esclarecimento da etiologia^{7,8}. A tentativa de pesquisa de microdelecções envolvendo múltiplos genes não obteve sucesso⁹. Em 2007 Nicole Maas e colaboradores¹⁰, publicaram um caso com uma microdelecção no cromossoma 20 e sugeriram ser o gene *C20orf133* o responsável pela SK, hipótese não confirmada por estudos posteriores¹¹. A SK é provavelmente uma situação geneticamente heterogénea e novas investigações serão necessárias para definir a etiologia.

Pretendemos, através da caracterização fenotípica de um grupo de doentes portugueses com SK, dar a conhecer as principais características desta situação, permitindo que um maior número de profissionais de saúde infantil seja capaz de suspeitar o diagnóstico e orientar adequadamente cada caso.

Material e Métodos

Convocaram-se 16 doentes com SK, diagnosticados no Serviço de Genética de um Hospital Universitário de nível III entre 1988 e 2007 (nove do sexo masculino e sete do sexo feminino). Compareceram à convocação oito doentes. Nos restantes a revisão foi feita baseada nos dados do processo clínico, incluindo registo fotográfico. Os parâmetros analisados: idade do diagnóstico, características da gestação, parto e período neonatal, manifestações clínicas e cariotipo, foram comparados de forma sistematizada com os dados publicados na literatura.

Foi obtido consentimento informado de cada um dos participantes.

Resultados e Discussão

Grupo estudado

Foram revistos nove doentes do sexo masculino e sete do sexo feminino, com idades actualmente compreendidas entre os catorze meses e os 22 anos. A maioria dos doentes observados era de origem caucasiana, (14/16), havendo um doente asiático e um doente de raça negra.

As idades à data do diagnóstico, variaram entre os doze meses e os onze anos de idade (mediana de 38 meses). Este resultado está de acordo com a literatura e relaciona-se com o facto do fenotipo facial ser menos característico nos primeiros dois anos de vida¹⁻³. Uma doente incluída no estudo tinha falecido aos treze anos de causa não esclarecida.

Gestação e Parto

Não se verificaram intercorrências durante a gravidez. Em 8/16 casos (50%) ocorreu parto pré-termo e em 7/16 o parto foi distócico, sendo necessárias manobras de reanimação em três casos. A incidência de parto pré-termo encontrada foi superior ao descrito na literatura (19%).

Somatometria do RN

Em 12/12 indivíduos de que havia informação, o peso e o comprimento à nascença estiveram dentro dos percentis 10 e 75, facto que está de acordo com a literatura em que na maioria dos casos, estes parâmetros estão descritos como normais. Em 5/12 doentes registou-se um perímetro cefálico num percentil inferior a 5 à nascença (41.6%), achado ligeiramente superior à percentagem de microcefalia no período neonatal reportada na literatura (26-31%)¹.

Período neonatal

A hipotonia (10/16) e as dificuldades alimentares (9/16) estiveram presentes na maioria dos doentes, o que coincide com estudos anteriores^{2,3}. Estas alterações correlacionam-se e podem ser exacerbadas pela hiperlaxidez ligamentar presente em alguns casos.

Num doente com diagnóstico de pneumonia de aspiração de mecónio e anomalia estrutural do sistema nervoso central (ventriculomegália), foram registados episódios convulsivos no período neonatal. A presença de convulsões, de ocorrência no período neonatal ou mais tardiamente na vida, tem sido associada a doentes com SK (10- 39%)². As convulsões são muito variáveis, sem predomínio de nenhum tipo em particular, e têm geralmente uma evolução benigna.

Características clínicas

As características encontradas foram comparadas com a literatura e estão resumidas no Quadro I.

Todos os doentes apresentavam um fâcies característico do SK (Fig.1), sendo a presença de fendas palpebrais longas (16/16), o ectropion do terço lateral da pálpebra inferior (13/16) e as sobranceiras arqueadas com rarefacção do 1/3 externo (12/16), as características faciais mais constantes. As orelhas grandes e descoladas (11/16) estavam em alguns casos associadas a um

Quadro I – Características clínicas dos 16 doentes com diagnóstico de Síndrome de Kabuki e comparação com a literatura.

Características Clínicas	Número do Caso																Total	% Literatura*	Literatura*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Sexo 9 m/ 7 f	f	m	m	m	m	m	f	m	f	f	f	m	f	f	m	m			
Idade de avaliação (anos)	22	17	16	19	24	23	14	9	†	19	21	3	1	3	5	11			
ADPM/ Défice cognitivo	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	15/16	94	91
Microcefalia	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	5/16	31	32
Baixa estatura	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	8/16	50	71
Problemas alimentares (período neonatal)	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	10/16	62	74
Fácies característico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16	100	100
Fenda do palato	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	3/16	19	51
Anomalias dentárias	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	?	+	-	+	11/15	73	85
Anomalias oftalmológicas	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	10/16	62	37
Otite média recorrente	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	10/16	62	70
Défice auditivo	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	5/16	31	43
Hiperlaxidez articular	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	10/16	62	76
Vértebras anormais	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	3/16	19	32
Escoliose	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	6/16	37	37
Luxação da anca/rótula	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	2/16	12	76
Braquidactilia V dedo	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	11/16	69	88
Fetal fingertip pads	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16	100	92
Anomalias cardíacas	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	6/16	37	42
Anomalias urogenitais	d	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	6/15	40	28
Anomalias gastrointestinais	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	4/16	25	12
Anomalias estruturais do SNC	d	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	5/15	33	-
Telarca precoce (raparigas)	-	-	na	na	na	na	+	na	-	+	+	na	+	-	na	na	4/7	57	43
Obesidade	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	5/16	31	19
Susceptibilidade aumentada às infecções	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	9/16	56	69
Vitiligo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1/16	-	‡
Feocromocitoma	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/16	-	-
Acidente vascular cerebral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1/16	-	-

* Schrandt-Stumpel CT. Am J Med Genet A. 2005 † Falecida aos 13 anos. ‡ 4 casos publicados (Ming JE et al Am J Med Genet A. 2005; Geneviève D et al, Am J Med Genet A. 2004). ? idade < 1 ano. d, desconhecido. na, não aplicável.

pavilhão auricular simples (6/16), de acordo com o descrito na literatura⁴. A boca peculiar com lábio superior invertido, lábio inferior proeminente com depressão central, filtro trapezoidal e palato alto foi observada na maioria dos doentes (11/16). Em 3/16 casos observou-se fenda do palato (19%), anomalia que pode ocorrer em cerca de 50% dos doentes com SK¹. As anomalias dentárias (11/15) incluíram dentes espaçados (9/15), oligodontia com ausência de incisivos laterais (4/15) e formato anormal dos dentes (7/15). Na literatura há referência a este tipo de anomalias em cerca de 85% dos casos publicados¹.

Verificou-se atraso do desenvolvimento psicomotor (ADPM) em quinze doentes (94%), sendo ligeiro a moderado em catorze e grave num. O ADPM/défice cognitivo afecta cerca de 91-92% dos indivíduos e é habitualmente ligeiro a moderado com raros casos de atraso grave^{1,3}.

Metade dos doentes (8/16) apresentavam baixa estatura, e não foi detectado nenhum caso de défice de hormona de cresci-

mento (HC). Tipicamente as crianças com SK nascem com parâmetros somatométricos normais, e em 55–71%^{1,3} dos casos verifica-se atraso de crescimento nos primeiros anos de vida. Desconhecem-se as causas da baixa estatura. Alguns autores sugerem a existência de dificuldades alimentares, infecções recorrentes na infância, e hiperlaxidez ligamentar com aquisição mais tardia das etapas do desenvolvimento motor como factores predisponentes. São raros os casos descritos com défice de HC¹.

Nos casos estudados não foram referidos episódios de hipoglicemia na primeira infância. Porém estão descritos em aproximadamente 5% das crianças com SK, facto a ter em consideração durante procedimentos cirúrgicos e outras intercorrências^{1,4}.

A telarca precoce ocorreu em 4/7 raparigas (57%), valor ligeiramente superior ao referido na literatura (43%)¹. O desenvolvimento mamário precoce parece estar relacionado com um

aumento da sensibilidade aos estrogéneos na infância e uma activação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário¹.

Foi constatada a presença de obesidade truncal em 4/11 (36%) dos adolescentes do grupo. A obesidade de distribuição truncal é frequente no início da adolescência (29%) e desconhece-se a sua etiopatogenia^{1,2,4}.

Na amostra estudada, 9/16 (56%) doentes tiveram infecções respiratórias recorrentes. Em apenas um dos doentes reobservados se verificou uma diminuição da IgA e IgG. Em aproximadamente 69% dos casos da literatura existe uma susceptibilidade aumentada às infecções, principalmente otites médias. Embora a causa das infecções recorrentes não esteja esclarecida, em alguns casos foi documentada uma alteração das imunoglobulinas^{1,12,13}. Tem sido documentada uma incidência aumentada de doenças autoimunes em doentes com SK¹³. Foi verificado um caso de vitiligo num indivíduo do grupo.

As pontas dos dedos com aspecto fetal foram encontradas em 100% dos doentes (Fig.1). Este achado é muito característico (92%)¹, embora não seja patognomónico desta síndrome. Podem ocorrer também nos dedos dos pés e persistem na idade adulta, altura em que se tornam menos proeminentes¹⁴. Outra alteração comum das mãos foi a braquidactília do 5º dedo, em 11/16 casos (63%), secundária ao encurtamento da falange média e referida em 67 % dos indivíduos com este diagnóstico⁴.



Figura 1 – Doentes com Síndrome de Kabuki que ilustram o fenótipo característico. Caso 2: fenótipo inespecífico no período neonatal com predomínio das dificuldades alimentares; caso 7: telarca precoce e hipodontia (ausência de incisivos laterais); Mãos: braquidactília do V dedo, polpas dos dedos com aspecto fetal. A utilização de fotografias dos doentes foi feita após autorização expressa dos mesmos.

A hiperlaxidez ligamentar ocorreu em 10/16 (62%) doentes, tendo sido mais grave em duas raparigas por ser acompanhada de luxação da anca e da rótula. Trata-se de uma característica encontrada em aproximadamente 50-74% dos casos^{3,4}. Obser-

vou-se escoliose em 6/16 doentes (37%), numa incidência semelhante ao anteriormente descrito¹.

As anomalias de órgãos e sistemas estão resumidas no Quadro II. As anomalias oftalmológicas encontradas em 10/16 doentes (62%) incluíram estrabismo, erros da refração, microftalmia, ptose palpebral, nistagmo, anomalias da pigmentação da retina, coloboma e microcórnea. O número encontrado foi superior ao anteriormente descrito, 47%¹⁵, o que pode ser justificado por terem sido consideradas as anomalias de refração.

Quadro II – Distribuição por órgãos e sistemas das anomalias encontradas no grupo de 16 doentes com Síndrome de Kabuki.

Anomalias por Órgãos e Sistemas	Total	%	Literatura
Oftalmológicas	10/16	62%	37%
Estrabismo (5 casos)			
Erros de refração (4 casos)			
Ptose palpebral (3 casos)			
Microftalmia (2 casos)			
Coloboma			
Microcórnea			
Nistagmo			
Anomalias da pigmentação da retina			
Anomalias do SNC	5/15	33%	nd*
Hidrocefalia			
Ventriculomegalia			
Colpocefalia			
Atrofia cortical			
Quistos dos plexus coroideus			
Anomalias Cardiovasculares	6/16	37%	42%
Coartação da aorta (2 casos)			
Defeito do septo interventricular (2 casos)			
Displasia da válvula aórtica			
Miocardioptia hipertrófica			
Anomalias Urogenitais	6/15	40%	28%
Refluxo vesico-ureteral (2 casos)			
Criptorquidia (3 casos)			
Rim em ferradura			
Útero bicórneo			
Anomalias gastrointestinais	4/16	25%	12%
Refluxo gastro-esofágico (3 casos)			
Lobo hepático supranumerário			
Anomalias esqueléticas	13/16	81%	88%
Escoliose (6 casos)			
Vértebras anormais (3 casos)			
Displasia congénita da anca (2 casos)			
Luxação da rótula (2 casos)			
Braquidactília V dedo (11 casos)			

*não disponível

Verificou-se défice auditivo em 5/16 (33%) dos doentes, com uma distribuição uniforme dos vários tipos: surdez neurosensorial (dois casos), surdez de transmissão (dois casos) e surdez de tipo misto (um caso). Em todos existia história de otites de repetição, porém não foi possível estabelecer uma relação de causalidade com a perda da audição. O défice auditivo (neurosensorial, de condução ou misto) é um achado frequente nos doentes com SK, sendo detectado em 43%¹ dos casos e pode contribuir para o atraso do desenvolvimento, dificuldades na linguagem, e problemas de comportamento⁴.

As anomalias cardíacas, presentes em 6/16 (37%) dos doentes, incluíram coartação da aorta, miocardioptia hiper-

trófica, defeito do septo interventricular e displasia da válvula aórtica. A prevalência de anomalias cardíacas na literatura é de 42%^{3,16}.

As anomalias urogenitais encontradas incluíram um caso de rim em ferradura, referido em 19 % dos casos publicados⁴, e um caso de útero bicórneo. A criptorquidia ocorreu em 3/9 rapazes (33%), em concordância com o anteriormente publicado (41%)¹. O refluxo vesicoureteral esteve presente em dois doentes (12%) e em aproximadamente 13% dos casos da literatura⁴.

A patologia gastrointestinal mais frequente foi o refluxo gastro-esofágico (3/16). Num doente foi diagnosticado um lobo hepático supranumerário. As anomalias gastrointestinais mais frequentemente descritas nestes doentes envolvem o diafragma (8%), região anal (6%), e o sistema biliar (2%)⁴.

Foram identificadas anomalias estruturais do sistema nervoso central (SNC) em cinco doentes: hidrocefalia, ventriculomegália, colpocefalia, atrofia cortical e quistos dos plexos coróideus. Desconhece-se a incidência de anomalias do SNC nos doentes com SK. Têm sido descritas anomalias da migração neuronal como heterotopia nodular periventricular e polimicrogiria¹⁸, atrofia cerebelar e do tronco cerebral, hidrocefalia¹⁹, e um caso de quisto aracnoideu com necessidade de cirurgia¹⁷.

Uma doente teve, aos 17 anos, três episódios de acidente vascular cerebral (AVC), afectando os territórios das artérias cerebrais anteriores e média, cujo estudo angiográfico foi sugestivo de dissecação arterial. As avaliações relativas aos anticorpos antifosfolípidos e factores trombofílicos foram normais. Foi colocada como hipótese etiológica do AVC, a existência de patologia do tecido conjuntivo, pelo facto de esta doente ter apresentado luxação congénita da anca e da rótula graves e com necessidade de múltiplas cirurgias. Não existe nenhum caso com esta associação na literatura publicada até à data. Numa doente foi diagnosticado um feocromocitoma, também nunca antes descrito em indivíduos com SK. Desconhece-se se estes achados têm relação etiopatogénica com a SK e só o seguimento a longo prazo de um maior número de doentes permitirá determinar o seu real significado.

Em alguns doentes com SK têm sido observadas perturbações do comportamento, nomeadamente traços autistas, perturbação obsessiva/ compulsiva, ansiedade e depressão, com maior incidência no adulto jovem^{14,20,21}. Estes comportamentos não foram avaliados nos doentes estudados.

Ao longo da vida, o fenótipo evolui e as características faciais típicas tornam-se menos evidentes no adulto jovem, predominando a baixa estatura, a obesidade e a macrocefalia relativa¹⁴. Sendo a identificação desta síndrome recente – a doente mais velha com diagnóstico de SK terá 49 anos³ – ainda não está completamente definida a história natural da doença. No entanto, os dados publicados sugerem não haver diminuição na esperança de vida¹⁴. A maioria das manifestações clínicas são passíveis de intervenção médica e mediante um acompanhamento adequado é possível garantir a integração social e a qualidade de vida destes indivíduos.

O cariótipo no sangue periférico com bandas de alta resolução foi normal em todos os doentes.

Conclusões

A SK é pouco conhecida entre os profissionais de saúde infantil. As características fenotípicas, em geral pouco evidentes no recém-nascido, permitem na maioria dos casos o diagnóstico a partir dos 2 anos de idade. No grupo estudado a mediana de idade ao diagnóstico foi de 38 meses. O diagnóstico precoce possibilitou uma abordagem multidisciplinar e eficaz na detecção e orientação dos problemas encontrados. As manifestações cardinais da SK e a presença de anomalias em diferentes órgãos e sistemas foram consistentes, em geral, com os dados publicados na literatura. Referimos a ocorrência de AVC numa doente do grupo, e de feocromocitoma numa outra doente, situações nunca antes descritas em indivíduos com SK. Não foram encontradas anomalias cromossómicas ou casos familiares.

Esperamos com a publicação deste artigo contribuir para o diagnóstico de um maior número de casos, o que irá permitir um melhor conhecimento da história natural e da etiopatogenia desta síndrome.

Referências

- Schrander-Stumpel CT, Spruyt L, Curfs LM, Defloor T, Schrander JJ. Kabuki syndrome: Clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *Am J Med Genet A* 2005; 132A:234-43.
- Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet*. 2005; 67:209-19.
- Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C* 2003; 117C: 57-65.
- Armstrong L, Abd El Moneim A, Aleck K, Aughton DJ, Baumann C, Braddock SR, et al. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A*. 2005; 132A:265-72.
- Philip N, Meinecke P, David A, Dean J, Ayme S, Clark R, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clin Dysmorphol* 1992; 1:63-77.
- 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.
- Engelen JJ, Loneus WH, Vaes-Peeters G, Schrander-Stumpel CT. Kabuki syndrome is not caused by 8p duplication: a cytogenetic study in 20 patients. *Am J Med Genet A* 2005; 132A (3):276-7.
- McGinniss MJ, Brown DH, Burke LW, Mascarello JT, Jones MC. Ring chromosome X in a child with manifestations of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 70: 37-42.
- Schoumans J, Nordgren A, Ruivenkamp C, Brøndum-Nielsen K, Teh BT, Annéren G, et al. Genome-wide screening using array-CGH does not reveal microdeletions/microduplications in children with Kabuki syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:260-3.
- Maas NM, Van de Putte T, Melotte C, Francis A, Schrander-Stumpel CT, Sanlaville D, et al. The C20orf133 gene is disrupted in a patient with Kabuki syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 562-9.
- Cuscó I, del Campo M, Vilardell M, González E, Gener B, Galán E, et al. Array-CGH in patients with Kabuki-like phenotype: identification of two patients with complex rearrangements including 2q37 deletions and no other recurrent aberration. *BMC Med Genet*. 2008 ; 11: 9-27.
- Hoffman JD, Ciprero KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 278-81.

13. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 132A :260-2.
14. Shalev SA, Clarke LA, Koehn D, Langlois S, Zackai EH, Hall JG, et al. Long-Term Follow-Up of Three Individuals with Kabuki Syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 125A :191-200.
15. Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *Am J Med Genet A* 2003; 123A : 249-52.
16. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 269-74.
17. Chu DC, Finley SC, Young DW, Proud VK. CNS malformation in a child with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: report and review. *Am J Med Genet* 1997; 72: 205-9.
18. Mihçi E, Tacoy S, Haspolat S, Karaali K. Central Nervous System Abnormalities in Kabuki (Niikawa-Kuroki) Syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 448-9.
19. Geneviève D, Amiel J, Viot G, Le Merrer M, Sanlaville D, Urtizberea A, et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2004; 129A : 64-8.
20. Mervis CB, Becerra AM, Rowe ML, Hersh JH, Morris CA. Intellectual Abilities and Adaptive Behavior of Children and Adolescents With Kabuki Syndrome: A Preliminary Study. *Am J Med Genet A* 2005;132A: 248-55.
21. Akin Sari B, Karaer K, Bodur S, Soysal AS. Case Report: Autistic Disorder in Kabuki Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008;38: 198-201.