



**Mi Universidad**

Trabajo sobre el Síndrome de Kabuki.

*De la cruz Anzueto Laura Sofia.*

*Cuarto Parcial.*

*Genética Humana.*

*Q.F.B. Hugo Nájera Mijangos.*

*Licenciatura en Medicina Humana.*

*Tercer semestre, grupo "C"*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 01 de Diciembre del 2024*

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome 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).

El síndrome Kabuki está causado por mutaciones espontáneas principalmente en dos genes, uno es el llamado KMT2D (anteriormente MLL2), responsable de aproximadamente el 75% de los casos, y otro es el gen KDM6A.

Estos genes son epigenéticos, es decir, están relacionados con los mecanismos biológicos responsables de cómo los genes se expresan (“encienden” y “apagan”). Si hay una interrupción en la forma en que se expresan ciertos genes, puede haber un desarrollo celular anormal que produzca efectos adversos para la salud o características físicas. De ahí que el síndrome Kabuki generalmente afecte a una amplia gama de órganos y sistemas en el cuerpo.

Sin embargo, hasta en un 30% de personas con clínica de síndrome Kabuki la causa genética es desconocida, y en la mayoría de los casos no hay antecedentes en la familia. Se desconoce la incidencia del síndrome de Kabuki, pero se estima que oscila entre 1 en 32 000 y 86 000 personas en la población general. En la literatura médica se han informado más de 400 personas afectadas que tienen síndrome de Kabuki genéticamente probado. Aunque el trastorno se informó por primera vez en Japón, desde entonces se ha informado del síndrome de Kabuki en una amplia variedad de grupos étnicos diferentes. El síndrome de Kabuki afecta a hombres y mujeres por igual.



---

## CLÍNICA

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

Algunas de las manifestaciones clínicas son:

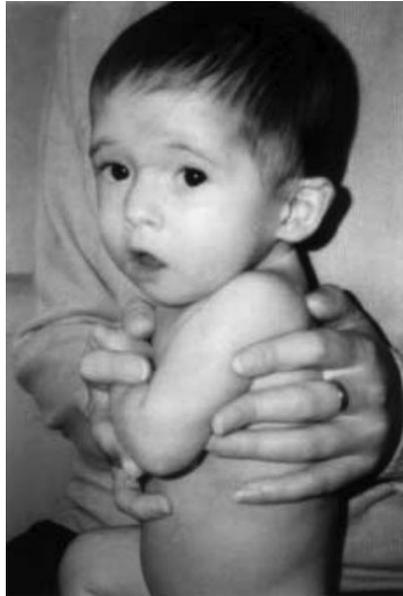
- **Características faciales:** son rasgos característicos presentes en casi todas las personas con este síndrome, aunque van cambiando y haciéndose más sutiles con la edad. Destacan los ojos grandes y almendrados, las cejas arqueadas, a menudo interrumpidas y poco pobladas en sus extremos, pestañas largas, orejas despegadas, prominentes y con pocos pliegues, y raíz nasal plana. Asimismo, suelen presentar un paladar hendido u ojival, cuya función se ve alterada, pudiendo dar lugar a problemas de alimentación y lenguaje.



- **Persistencia de pulpejos fetales (parte carnosa) en los dedos de las manos y los pies, marcados y prominentes.**
- **Retraso de crecimiento en el peso y la talla:** el peso y la talla al nacimiento suelen ser normales, pero tiende 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. También puede aparecer microcefalia (perímetro cefálico en percentiles inferiores a la normalidad).

- **Anomalías esqueléticas:** la hiperlaxitud articular (mayor flexibilidad en articulaciones, tendones, músculos y cartílagos) suele estar presente en hasta un 75% de los casos. Estos síntomas suelen mejorar con la edad.



- **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.
- **Discapacidad intelectual leve o moderada:** la discapacidad intelectual grave es muy poco frecuente. Las personas adultas con síndrome de Kabuki pueden llegar a ser independientes en función de sus propias habilidades y el apoyo familiar y social.
- **Problemas neurológicos:** hipotonía (tono muscular bajo) que mejora con la edad y convulsiones que, en general, se controlan bien con la medicación habitual.



- **Malformaciones congénitas cardíacas:** las más frecuentes son el estrechamiento de la aorta (coartación de aorta), y comunicaciones entre las cavidades del corazón (defectos septales).
- **Alteraciones oculares y auditivas:** aproximadamente la mitad de las personas con síndrome de Kabuki presentan estrabismo y coloración azulada de la esclera (parte blanca del ojo), y hasta un 40% pueden tener pérdida auditiva, habitualmente secundaria a infecciones de repetición.



- **Problemas inmunológicos:** son frecuentes las infecciones y las alergias, así como las enfermedades autoinmunes.
- **Dificultades de alimentación:** reflujo gastroesofágico (el contenido gástrico vuelve hacia la boca), y, si los problemas de alimentación son graves, a veces se requiere una sonda nasogástrica o la colocación de una gastrostomía (colocación de una sonda para alimentación directamente al estómago).

- **Problemas urinarios:** suelen responder a algún tipo de malformación del sistema urinario, incluyendo genitales menos desarrollados de lo normal o descenso testicular incompleto.
- **Telarquia precoz:** es frecuente en las niñas el desarrollo mamario precoz, pero sin evolucionar hacia una pubertad precoz.



---

## DIAGNÓSTICO.

Las investigaciones recientes en la Universidad de Washington identificaron mutaciones en el gen MLL2 y se le ha atribuido al 75% de las personas que tienen el síndrome de Kabuki. Con estos nuevos descubrimientos se han desarrollado estudios de sangre para ayudar con el diagnóstico del síndrome. Las pruebas de sangre y los estudios cromosómicos se pueden utilizar para descartar otros trastornos en el caso del síndrome de Kabuki.

El diagnóstico molecular de Kabuki se establece cuando se identifica una mutación patogénica en los genes KMT2D o KDM6A.

Además de los estudios clínicos de sangre, también será necesaria una consulta con un especialista de genética familiarizado con el síndrome. Los especialistas de genética comúnmente darán un diagnóstico del síndrome kabuki al identificar criterio de 4 de los 5 factores siguientes:

- **Facciones faciales comunes del síndrome.**
- **Anormalidades del esqueleto.**
- **Anormalidades dermatoglíficas (patrones inusuales de las huellas de los dedos).**
- **Discapacidad intelectual.**
- **Baja estatura.**

Tomando en cuenta a lo indicado por el consenso internacional en el 2019, para hacer el diagnóstico de un probable caso con SK con o sin genética molecular confirmatoria, se puede hacer en un paciente, tomando en cuenta los datos de antecedente de hipotonía, retraso del neurodesarrollo y con al menos 3 de los datos clínicos de soporte ya mencionadas y un caso posible, se puede determinar en un paciente con dos de los datos clínicos de soporte.

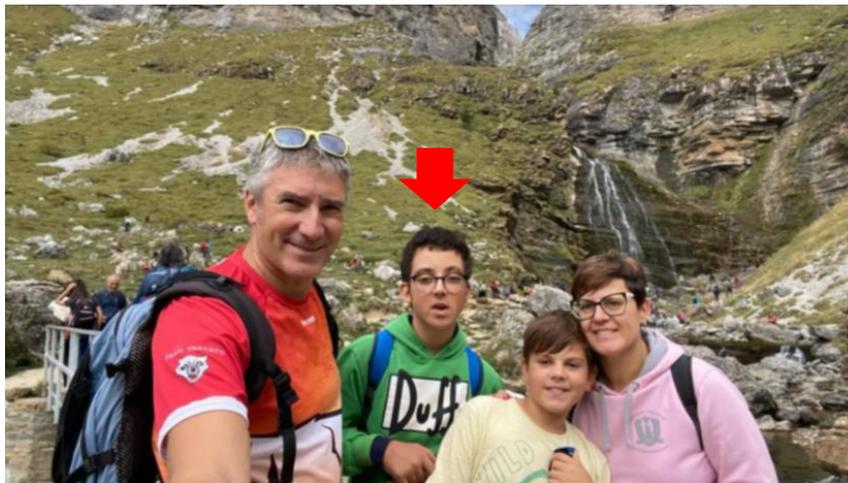


---

## TRATAMIENTO

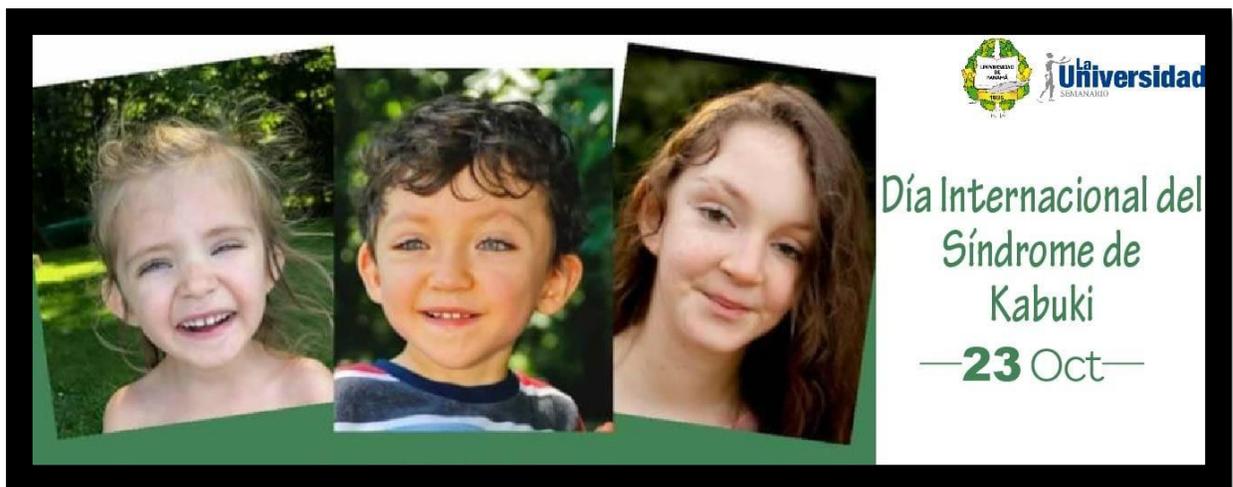
Actualmente, no existe un tratamiento farmacológico único para las personas con síndrome Kabuki sino que el tratamiento a seguir por cada individuo vendrá determinado por las manifestaciones clínicas que presente. Si bien es cierto que la mayoría de las personas con este síndrome requerirán evaluaciones e intervenciones continuas para conseguir una evolución positiva y desarrollar al máximo sus capacidades. Entre estas intervenciones están:

- **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. También evalúa la necesidad de dispositivos adicionales y 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. Desarrolla también el control motor oral, especialmente, en los casos en que es 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 síndrome Kabuki disfrutan de la música y el ritmo, un interés que puede promover y estimular el aprendizaje en muchas otras áreas.



---

## CARIOTIPO

En el síndrome de Kabuki, el cariotipo puede mostrar un **aumento del tamaño de la región heterocromatina del brazo largo del cromosoma 1 (1qh +)**.

El síndrome de Kabuki no tiene un cariotipo específico, pero sí está **causado por mutaciones en los genes KMT2D y KDM6A**. Estos genes son epigenéticos, es decir, están relacionados con los mecanismos biológicos que controlan la expresión de los genes.

El cariotipo de bandas G de alta resolución suele ser normal en la mayoría de los casos, mediante esta técnica no se puede descartar la presencia de pequeños reordenamientos cromosómicos o bajos niveles de mosaicismo, como lo descrito en otros pacientes con fenotipo Kabuki<sup>17</sup>. En los pacientes no se han realizado estudios de hibridación genómica comparativa (CGH), ni análisis molecular del gen *MLL2* recientemente implicado, siendo el paso a seguir para poder identificar la etiología y con esto contribuir con la información para establecer la posibilidad de correlación genotipo-fenotipo<sup>18</sup>.

El consejo genético es complicado, por la heterogeneidad en su base genética, por lo que la mayoría de casos son esporádicos; sin embargo, se han descrito pacientes con mecanismos de herencia autosómica dominante. Si los padres no tienen características, se debe considerar una mutación *de novo*; el riesgo de recurrencia sería menor del 1%, pero el individuo afectado podría tener una probabilidad del 50% de transmitir la condición.

---

## ARTÍCULO

Artículo original Acta Pediatr Mex 2023; 44 (1): 1-6.

# **Cardiopatías congénitas en el síndrome de Kabuki. Estudio de 13 pacientes.**

## **Congenital heart disease in kabuki syndrome. Study of 13 patients.**

Jesus De Rubens-Figueroa,<sup>1</sup> Roberta Gómez Díaz-Barreiro,<sup>2</sup> Emiy Yokoyama<sup>3</sup>.

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Kabuki (SK) es una enfermedad rara que se caracteriza por: dismorfias faciales características, talla baja, retraso en el neurodesarrollo y un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan varios sistemas. Fue descrito por primera vez en Japón en 1981 y se le nombró así porque las características faciales recordaban el maquillaje de los actores en Kabuki, un teatro tradicional Japonés.<sup>1,2</sup> Anteriormente, se consideraba más frecuente en asiáticos, sin embargo, actualmente se sabe que la prevalencia del SK a nivel mundial es de 1 en 32,000 nacidos vivos, en cualquier etnicidad.<sup>3,4</sup> La etiología del síndrome se describió hace una década aproximadamente<sup>5</sup> y desde entonces se han logrado confirmar la sospecha diagnóstica en la mayoría de los pacientes.

Sus principales características son: retraso psicomotor (67%), talla baja (42%), dismorfias faciales (100%), cardiopatía congénita (28-80%), anormalidades esqueléticas y dermatológicas (83%).<sup>6</sup> La finalidad de este estudio es ver la frecuencia de presentación de la afección cardíaca y el tipo de cardiopatía que se presenta con más frecuencia en los pacientes con SK.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

En un estudio retrospectivo y transversal se realizó una revisión de expedientes, de los ecocardiogramas y notas quirúrgicas del 2010-2020 en nuestra Institución con el apoyo del cardiólogo pediatra, además, en el servicio de genética, se revisó de forma detallada a cada paciente tomando en cuenta sus características clínicas, incluyendo dismorfias mayores y menores.

El estudio ecocardiográfico en todos los pacientes se realizó con un ecocardiógrafo Philips modelo EPIC7C, con transductores 8-5, 5-1 MHz. Se elaboró una base de datos en el

programa Excel de todas las variables seleccionadas en el estudio, realizando análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 21.

Se realizó estadística descriptiva, usando frecuencias simples y medianas en las variables continuas. Se describen los resultados usando tablas.

## RESULTADOS

Se revisaron expedientes del Instituto de los últimos 10 años, en donde se encontraron 13 pacientes con el diagnóstico clínico de SK, 7 del sexo femenino y 6 del masculino, esto da una relación 1.16:1. Con media de edad 5.4 años y mediana de 5 años (1 año 4 meses a 11.3 años). Todos los pacientes fueron considerados como casos nuevos.

Las principales características clínicas fueron las dismorfias faciales, anomalías esqueléticas y manos anormales. Ninguno cursó con cianosis, o insuficiencia cardíaca, 2 con detección de soplo cardíaco.



**Cuadro 1.** Características clínicas

Clínica	n	%
Dismorfias faciales	13	100
Anormalidades esqueléticas	13	100
Manos anormales	13	100
Trastornos de aprendizaje	13	100
Alteraciones dermatológicas	12	92.3
Retraso psicomotor	9	69.2
Talla baja	9	69.2
Hipoacusia	5	38.4
Escoliosis	5	38.4
Infección respiratoria	4	30.7
Soplo	2	15.3
Hiperquinesia	2	15.3

De los 13 pacientes, 4 cursaron con cardiopatía (30.7%). Dos pacientes con comunicación interauricular (CIA), uno con comunicación interventricular (CIV) y otro con CIA+CIV+Estenosis subaórtica (Cuadro 2). Se les dio tratamiento médico a 2 y quirúrgico a los otros 2 con cierre de la CIV, CIA y resección del rodete subaórtico en uno y cierre de la CIV en el otro. En nuestro estudio no se presentaron pacientes con coartación de la aorta (CoAo) y/o dilatación aórtica (DAo), aunque nuestra muestra es muy pequeña. Hasta la actualidad todos viven con clasificación de Ross I, con un seguimiento de 3 a 10 años.

## DISCUSIÓN

El SK es un síndrome monogénico, generalmente de presentación esporádica. Hasta los conocimientos actuales tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante o ligada al X.4 Actual.

**Cuadro 2.** Tipos y frecuencia de cardiopatías

Cardiopatía	n
Comunicación interauricular	3
Comunicación interventricular	2
Estenosis sub aórtica	1

mente se sabe que los genes involucrados en el síndrome son el gen KMT2D que se localiza en el locus 12q13.12 relacionada con la herencia autosómica dominante y el gen KDM6A localizado en el locus Xp11.3 relacionado con herencia ligada al X.7 A las variantes genéticas más comunes de estos se les ha asociado con la cardiogénesis.4

El SK tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas y, de acuerdo a un Consenso Internacional en el 2019, el diagnóstico se puede sospechar en cualquier paciente tanto femeninos como masculinos de cualquier edad con antecedentes de hipotonía, retraso del neurodesarrollo y al menos uno de los siguientes criterios mayores: 1) Mutaciones detectada en los genes KMT2D o KDM6A; o 2) Dismorfias faciales que incluyen las fisuras palpebrales grandes con eversión del párpado inferior (euriblefaron), además de dos de los siguientes datos clínicos como a) cejas anchas y arqueadas, escasas o con muescas (discontinuas), b) columela corta con punta de nariz hacia abajo, c) pabellones auriculares grandes acopados o prominentes, d) persistencia de almohadillas (pads) en los dedos de las manos y de los pies.

Dentro de las dismorfias faciales que pueden presentar los pacientes con SK están escleras azules, epicanto, punta nasal hundida, alas de nariz anchas, pabellones auriculares prominentes, ectropión, cejas anchas, arqueadas y discontinuas, hipertrichosis, fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior, columela corta (parte inferior del tabique

nasal), estrabismo, úvula bífida, paladar hendido, diastema, orejas grandes en forma de copa.

En cuanto a las alteraciones en manos anormales, los pacientes con SK pueden presentar líneas palmares transversas, braquidactilia, clinodactilia del 5° dedo, prominencia en las yemas de los dedos.<sup>4</sup> Otras manifestaciones clínicas que sirven como criterios de soporte son: talla baja, microcefalia, paladar hendido, hoyuelos en labios, defectos cardíacos congénitos, problemas de alimentación y enfermedades autoinmunes.<sup>4, 6, 8.</sup>

El diagnóstico se basa en las características clínicas detectadas por un pediatra o por un médico especialista en genética, principalmente las faciales, anomalías esqueléticas, dermatológicas, disfunción intelectual y deficiencia de crecimiento.

Tomando en cuenta a lo indicado por el consenso internacional en el 2019, para hacer el diagnóstico de un probable caso con SK con o sin genética molecular confirmatoria, se puede hacer en un paciente, tomando en cuenta los datos de antecedente de hipotonía, retraso del neurodesarrollo y con al menos 3 de los datos clínicos de soporte ya mencionadas y un caso posible, se puede determinar en un paciente con dos de los datos clínicos de soporte.

En nuestra experiencia las características clínicas que encontramos en el 100% de nuestros pacientes fueron las dismorfias faciales, anormalidades esqueléticas, manos anormales y trastornos de aprendizaje, con lo cual contamos con por lo menos dos criterios mayores para su diagnóstico, no contamos con estudio molecular.

El diagnóstico diferencial se realiza con los síndromes de delección 22q.11, Turner, Noonan, Adams-Olivier, complejo Shone (explicados genéticamente por el tipo de cardiopatía), Jacobsen, CHARGE, Ehlers Danlos, Larsen y Hardikar.

La literatura menciona una frecuencia de cardiopatías del 28-80%, las principales CoAo, CIA, CIV. En un estudio en Italia de 60 pacientes 35 presentaron cardiopatía (58%), las cuales se compararon con la literatura mundial. Las principales fueron: CoAo 23-31%; CIA 20%, 15% CIV de las cuales el 50% son subpulmonares, estenosis pulmonar (EP) 4%, persistencia del conducto arterioso (PCA) 2% y conexión anómala parcial de venas pulmonares 2%.

Se han reportado otras cardiopatías en forma anecdótica como alteraciones valvulares (insuficiencia mitral y o tricúspidea), doble salida del ventrículo derecho, estenosis aórtica, canal atrio-ventricular, tetralogía de Fallot (TF), síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico (S.VIH), transposición de grandes arterias y anomalía de Ebstein.<sup>4,11,12</sup>

En un estudio realizado por Yuan et al,<sup>13</sup> la frecuencia de cardiopatía congénita fue del 90% siendo las obstrucciones al tracto de salida izquierdo del 46% CoAo y DAo, además de defectos septales en el 33%. En otros estudios se menciona que el principal tipo de cardiopatías que se presentan en el SK son las anomalías obstructivas del lado izquierdo, de estas CoAo 21%, aorta bivalva 21% y S.VIH;<sup>14</sup> los defectos septales (CIA, CIV) y cardiopatías tronco-conales (TF) 16%.

En nuestra experiencia las cardiopatías más frecuentes que se presentaron fueron los defectos septales, a diferencia de la literatura universal, no tuvimos pacientes con CoAo,

aunque si un paciente con estenosis subaórtica, esta situación está afectada por nuestra corta población con cardiopatía.

El SK se recomienda realizar ecocardiograma en el momento del diagnóstico con particular atención a las cardiopatías con obstrucciones del lado izquierdo, anomalías mitrales y monitoreo anual de la dilatación del arco aórtico.

Para el manejo de estos pacientes se debe considerar: terapia psicomotriz, rehabilitación física, seguimiento de un endocrinólogo para valorar la hormona de crecimiento. Manejo de los desórdenes alimentarios. Neurólogo y psiquiatra para el tratamiento de antiepilépticos y autismo.

Se recomienda el manejo de antibióticos profilácticos con los pacientes que presentan cardiopatía, como CIV y CoAo para prevención de endocarditis infecciosa. El tratamiento cardiológico de la CoAo dependiendo de la gravedad de la lesión y su repercusión hemodinámica se dará vigilancia y o dilatación de la lesión y si es mayor de 8 años de edad, puede aplicarse una malla para prevenir re-estenosis o bien corrección quirúrgica. El tratamiento es quirúrgico en las cardiopatías del SK en un 20% entre los 8 meses y 15 meses de edad.<sup>13</sup> Para la CIV dependiendo de sus características esperaremos el cierre espontáneo o el cierre por intervencionismo y o cirugía.

Para el S.VIH el manejo es quirúrgico del tipo univentricular, para lo cual se requiere de 3 estadios quirúrgicos, el primero con una cirugía de Norwood-Sano a los 15 días de nacido, posteriormente a los 3-6 meses de edad se lleva a cabo la cirugía de Glenn y finalmente la cirugía de Fontan que lleva toda la sangre sistémica a la arteria pulmonar.

La cirugía cardiaca por lo general en estos niños tiene un pronóstico positivo. Los niños con S.VIH tienen una esperanza de vida más corta.

En nuestra experiencia, el manejo cardiológico que le dimos a nuestros pacientes tanto médico como el quirúrgico en forma temprana, tuvo un pronóstico muy bueno para la vida y la función.

## **CONCLUSIONES**

Es recomendable en cuanto se realice el diagnóstico de síndrome de Kabuki, realizar la valoración cardiológica-ecocardiográfica. Las cardiopatías se presentan en un 30 % de nuestra experiencia y la más frecuente fueron las comunicaciones interauricular e interventricular.

Es recomendable un seguimiento anual para vigilancia de la dilatación aórtica. En cuanto se detecte temprano la enfermedad y la cardiopatía, tendrá implicaciones del pronóstico a largo tiempo, el cual en nuestra experiencia es bueno.

## **REFERENCIAS**

1. Niikawa N, Matsuura 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 Oct;99(4):565-9. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80255-7.

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 Oct;99(4):570-3. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80256-9.
3. Wang LC, Chiu IS, Wang PJ, Wu MH, Wang JK, Hung YB, Lin SJ. Kabuki make-up syndrome associated with congenital heart disease. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1994 Jan-Feb;35(1):63-9.
4. Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczaluba K. Kabuki Syndrome-Clinical Review with Molecular Aspects. *Genes (Basel)*. 2021 Mar 25;12(4):468. doi: 10.3390/genes12040468. PMID: 33805950.
5. Li Y, Bögershausen N, Alanay Y, Simsek Kiper PO, Plume N, Keupp K, et al. A mutation screen in patients with Kabuki syndrome. *Hum Genet*. 2011 Dec;130(6):715-24. doi: 10.1007/s00439-011-1004-y.
6. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Nishiguchi T, Kawaguchi K, Hayakawa K. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) associated with congenital heart disease. *J Med Genet* 1985; 22: 126-7. doi: 10.1136/jmg.22.2.126. PMID: 3989826.
7. Adam PM, Hudgins L, Hannibal M, Adam PM, Ardinger HH, Pagon AR, et al. Kabuki syndrome. In: *GeneReviews*. (internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 21882399.
8. Digilio MC, Gnazzo M, Lepri F, Dentici ML, Pisaneschi E, Baban A, et al. Congenital heart defects in molecularly proven Kabuki syndrome patients. *Am J Med Genet A*. 2017; 173: 2912-22. doi: 10.1002/ajmg.a.384117.PMID: 28884922.
9. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AEm Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019; 56: 89-95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625. PMID: 30514738
10. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 269-74. doi: 10.1002/ajmg.1265. PMID: 11343317.
11. McMahon JC, Reardon W. The spectrum of congenital cardiac malformations encountered in six children with Kabuki syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16: 30-3. doi: 10.1017/ S1047951105002052. PMID: 16454874.

12. Shahdadpuri R, Lunch SA, Murchan H, Mc Mahon CJ. A novel constellation of cardiac findings for Kabuki syndrome hypoplastic left heart syndrome and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 820-2. doi: 10.1007/s00246-008-9197-0. PMID: 18283388
13. Yuan M Sh. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Cardiol J* 2013; 20: 121-4. doi: 10.5603/CJ.2013.0023. PMID: 23558868.
14. Digilio MC, Baban A, Marino B, Dallapiccola B. Hypoplastic left heart syndrome in patients with Kabuki syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010, 31: 1111-3. doi: 10.1007/s00246-010-9773-y. PMID: 20725720.
15. Kung CG, Chang M Ph, Sklansky SM, Randolph ML. Hypoplastic left heart syndrome in patients with Kabuki syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 138-41. doi: 10.1007/s00246-009-9554-7. PMID: 19967352.

---

## BIBLIOGRAFÍAS

- Alarcón, C. O. (15 de NOVIEMBRE de 2016). *Kabuki Syndrome: A case report and literature review*. Recuperado el 19 de NOVIEMBRE de 2024, de UNIVERSIDAD DEL NORTE: <https://www.redalyc.org/journal/817/81750089017/html/>
- Guerrero, J. S. (JULIO de 2012). *SINDROME DE KABUKI*. Recuperado el 19 de NOVIEMBRE de 2024, de ANALES DE PEDIATRÍA: <https://www.analesdepediatria.org/es-sindrome-kabuki-articulo-S1695403312000513#:~:text=Se%20realiza%20cariotipo%20por%20t%C3%A9cnica%20de%20bandas%20GTG%20de%20700,sin%20alteraciones%20num%C3%A9ricas%20ni%20estructurales.&text=El%20s%C3%A9ndrome%20de%20K>
- KABUKI, A. (23 de OCTUBRE de 2021). *Síndrome de Kabuki*. Recuperado el 19 de NOVIEMBRE de 2023, de CINFASALUD: <https://cinfasalud.cinfa.com/p/sindrome-kabuki/>
- Síndrome de KABUKI*. (07 de julio de 2023). Recuperado el 19 de NOVIEMBRE de 2024, de NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS: <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/kabuki-syndrome/#affected>