

Aspectos otorrinolaringológicos da Síndrome de Kabuki

Relato de Caso

Recebido em 01/02/2008

Aprovado em 05/04/2008

Clinical aspects of the Kabuki Syndrom.

Adriana Silveira Santos¹, Bárbara Fernandes e Sousa², Helena Maria Pimentel³, Osmar Mesquita de Sousa Neto⁴, Ney Penteado de Castro Jr.⁵

1) Pós-graduanda da Faculdade de Ciência Médicas da Santa Casa de São Paulo, Médica Preceptora da Residência Médica de Otorrinolaringologia do Hospital Santo Antônio

2) Fonoaudióloga do Centro de Reabilitação de Fissuras Palatinas do Hospital Santo Antônio - Obras Sociais Irmã Dulce

3) Médica-geneticista da Associação de Pais e Amigos de Excepcionais de Salvador (APAE) e Secretária Estadual de Saúde.

4) Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

5) Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Instituição: Otorrinolaringologia do Hospital Santo Antônio

Endereço de Correspondência: Otorrinolaringologia do Hospital Santo Antônio, Salvador - Bahia - Brasil

RESUMO

A Síndrome de Kabuki (SK) é uma anomalia congênita rara caracterizada por cinco características fundamentais, reconhecidas como a “Pêntade de Niikawa”: dismorfias faciais, anomalias esqueléticas, alterações dermatoglíficas, leve a moderado retardo mental e retardo do crescimento pós-natal. Os aspectos otorrinolaringológicos incluem perda auditiva, infecções recorrentes de vias aéreas superiores, fenda palatina, apnéia obstrutiva do sono, entre outras. No intuito de divulgar as características e a complexidade desta síndrome, enfatizando os aspectos otorrinolaringológicos, os autores descrevem um caso da Síndrome de Kabuki.

Descritores: Síndrome de Kabuki, perda auditiva, fenda palatina.

ABSTRACT

Kabuki syndrome is a rare congenital anomaly, characterized by five fundamental features, Niikawa's Pentad: dysmorphic facies, skeletal anomalies, dermatoglyphic abnormalities, mild to moderate mental retardation, postnatal growth deficiency. Otorhinolaryngologic aspects include hearing loss, repeated air way infections, cleft palate, obstructive sleep apnea, etc. The authors aim to describe the features of this complex syndrome, emphasizing otorhinolaryngologic aspects of a Kabuki's syndrome case report.

Keywords: Kabuki syndrome, hearing loss, cleft palate.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kabuki (SK) foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1981, como um distúrbio raro de causa desconhecida¹. Niikawa e Kuroki, oriundos de centros médicos japoneses distintos, publicaram independentemente a síndrome de mal-formação, inicialmente denominada Síndrome da maquiagem de Kabuki, em referência à maquiagem do tradicional teatro japonês de Kabuki, muito semelhante à fascies típica da síndrome^{1,2,3}.

A prevalência no Japão foi estimada em 1:32.000. No restante do mundo um número crescente de pacientes tem sido diagnosticado. As manifestações fenotípicas da síndrome foram descritas a partir de um estudo de 62 casos de 33 instituições do Japão, Alemanha e Líbia, mostrando cinco características fundamentais da síndrome, reconhecidas como a “Pêntade de Niikawa”. 1. Dismorfias faciais, encontrada em 100% dos casos; 2. Anomalias esqueléticas, incluindo braquidactilia do quinto quirodactilo e/ou deformidade vertebral (92%); 3. Alterações dermatoglíficas, com polpa digital abaulada e alças

digitais ulnares (93%); 4. Leve a moderado retardo mental (92%); 5. Retardo do crescimento pós-natal (83%)^{1,2,3,4}.

Atualmente, se aceita a teoria de que a síndrome ocorra devido a uma mutação autossômica dominante *de novo*, em um gene não identificado. A alteração genética ainda é incerta, tendo sido descritas algumas anomalias cromossômicas incidentais inespecíficas. Não existem exames genéticos específicos para confirmação do diagnóstico, por isso este permanece baseado nas características clínicas³.

A característica mais marcante do portador da síndrome são as dismorfias faciais, como: fissura palpebral longa, hipertelorismo, sobrelance arqueada com pelos escassos, cílios longos e curvos, eversão da parte externa da pálpebra inferior, orelhas grandes protrusivas e amolecidas e com baixa implantação, ponta nasal deprimida e septo nasal curto, palato alto e arqueado, podendo apresentar fenda labial e/ou palatina^{1,2,3}. Outras anormalidades craniofaciais incluem microcefalia, assimetria craniana, braquicefalia, retrognatias, baixa implantação occipital dos cabelos, dentes esparsos, estrabismo, coloração azulada das escleras, dentre outras^{1,4}.

Outra característica importante da síndrome é a vulnerabilidade a infecções, acometendo cerca de 60% dos pacientes, sobretudo nas vias aéreas superiores, ou seja, otites, sinusites e resfriados são bastante comuns. Esta predisposição justifica-se pelas alterações estruturais nos órgãos, bem como disfunções neuromusculares e imunes presentes na síndrome^{1,4}.

O retardo mental e atraso psicomotor está presente em mais de 90% dos casos. Entretanto, o grau de acometimento é bastante variável, sendo de grau moderado a grave na maioria dos pacientes^{1,2,3,4}.

A disfunção auditiva tem grande prevalência, variando de 20 a 40% conforme o estudo^{1,2,3,4}. A etiologia do comprometimento da audição pode estar vinculada às otites médias recorrentes, a anomalias da orelha interna, ou a combinações das mesmas. Dessa forma, o portador da SK poderá manifestar deficiência auditiva condutiva, sensorineural ou mista, de graus variados. Dentre as anomalias da orelha interna, foram identificadas a displasia bilateral, hipoplasia da cóclea, do vestíbulo e canais semicirculares (displasia de Mondini)⁵. A presença de malformação severa da cadeia ossicular também já foi descrita⁶. A avaliação auditiva com exames objetivos e a Tomografia Computadorizada dos ossos temporais são exames indicados para detectar precocemente as anormalidades morfofisiológicas do sistema auditivo⁴.

As convulsões podem ocorrer em 39% dos casos. As anormalidades viscerais também estão presentes, dentre elas: anomalias cardíacas congênitas em até 30% dos casos (coartação da aorta, aorta bicúspide e/ou defeitos septais ventriculares e atriais); anomalias renais e das vias urinárias (rim em ferradura, pelve renal dupla, rins fundidos, megaloureter, hidronefrose, etc); anomalias gastrointestinais e hepáticas (atresia anal e biliar, fístula retovaginal, hipertensão portal, varizes esofágicas, etc)^{1,3}.

No intuito de divulgar as características e a complexidade desta síndrome, enfatizando os aspectos otorrinolaringológicos, descreveremos a seguir um caso da Síndrome de Kabuki.

APRESENTAÇÃO DO CASO

NTT, 09 anos, sexo feminino, cor parda. Pais não-consanguíneos, mãe primigesta aos 35 anos. Nascida de parto cesariano, a termo (38 semanas), peso ao nascer de 2.980 g, ápgar de 6 e 9, apresentou desconforto respiratório ao nascer, infecção respiratória perinatal e conseqüente internamento em UTI neonatal. Apresentou dificuldade de sucção devido à presença de fenda palatina pós-forame, tendo sido alimentada através de sonda oro-gástrica. Recebeu alta hospitalar aos 30 dias de vida e foi encaminhada a diversos especialistas: fisioterapeuta, psicomotricista, terapeuta ocupacional, neurologista, otorrinolaringologista, geneticista, etc. Com 01 mês de vida foi diagnosticada deficiência auditiva bilateral através de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (em grau severo à direita e moderado à esquerda), entretanto não pôde ser encaminhada imediatamente para adaptação de aparelho de amplificação sonora individual devido ao

fato de ter iniciado quadro de otites médias recorrentes logo no primeiro semestre de vida. O acompanhamento com geneticista foi iniciado, a avaliação do cariótipo foi normal e o diagnóstico clínico da síndrome de Kabuki foi concluído com 01 ano e 08 meses de vida. A criança evoluiu com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e retardo do desenvolvimento pondero-estatural, foi submetida à correção cirúrgica da fenda palatina aos 12 meses de vida. Foi também submetida à colocação de tubos de ventilação tipo Shepard bilateral, entretanto os tubos migraram precocemente até expulsão completa do ouvido médio. Foram feitas diversas tentativas de adaptação de aparelho auditivo, sem êxito devido à grande recorrência das otites médias supurativas. Concomitantemente, a criança apresentou vários episódios de rinites catarrais e rinosinusites. Mesmo com estas dificuldades, houve acompanhamento fonoaudiológico intensivo, e a criança desenvolveu linguagem por volta dos três anos com apoio de leitura oro-facial. Foi submetida à colocação de novos tubos de ventilação (longa permanência, tipo "T") e vacinação anti-pneumocócica. Com o decorrer do crescimento, a criança foi submetida a sucessivos exames audiométricos e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, com confirmação de comprometimento auditivo condutivo e sensorineural, portanto misto, bilateralmente, em grau severo à direita e moderado à esquerda. A avaliação radiológica por meio de Tomografia Computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética não evidenciou sinais de malformações congênicas no sistema auditivo. A polissonografia evidenciou apnéia obstrutiva severa, com saturação de oxi-hemoglobina de 50%. A avaliação endoscópica nasal e faríngea evidenciou agenesia do osso palatino (septo nasal posterior) e fechamento velofaríngeo incompleto. A avaliação ortodôntica apresentava dentes esparsos e retrognatia. O tratamento ortodôntico com aparelho intra-oral apresentou resultados positivos, inclusive com melhora dos índices polissonográficos. Atualmente esta criança tem linguagem fluente, apesar do transtorno da articulação de fala e desequilíbrio ressonantal com foco hipernasal. Conseguiu alfabetizar-se e estuda em escola normal, na terceira série do ensino fundamental.

Segue abaixo um resumo de outras alterações clínicas encontradas nesta paciente (Figuras 1A e B):

Alterações físicas: hipertelorismo, fissuras palpebrais longas com eversão da porção lateral da pálpebra inferior, ptose palpebral, arqueamento e falha das sombrancelhas, baixa implantação das orelhas, braquidactilia.

Alterações ortopédicas: frouxidão ligamentar, escoliose, lordose e cifose, marcha deficiente, idade óssea incompatível com a idade cronológica.

Alterações cardiológicas: Comunicação interatrial do tipo *ostium secundum* de pequeno a moderado tamanho com leve repercussão hemodinâmica.

Alteração do trato urinário: hidronefrose congênita à esquerda em grau máximo (submetida à nefrectomia). Rim direito com função preservada, apresenta infecções recorrentes do trato urinário, incoordenação vesico-esfincteriana, enurese noturna e às vezes diurna.

Figuras 1 A e B- Vista anterior da face da criança.



Alterações do trato gastrointestinal: refluxo gastroesofágico, obstipação crônica e megacólon.

Alterações pneumológicas: infecções do trato respiratório baixo, freqüentes até os seis anos de vida, com melhora notável após vacinação anti-pneumocócica e maior controle do refluxo gastroesofágico.

Alterações oftalmológicas: estrabismo convergente leve, miopia leve unilateral e blefarite crônica.

Alterações neurológicas: importante atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, comportamento agitado e impulsivo, distúrbio de atenção, coordenação motora fina pobre para a idade.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A prevalência de doença otológica e de vias aéreas superiores atenta para a necessidade de acompanhamento otorrinolaringológico em pacientes com a síndrome de Kabuki. No caso acima relatado a paciente apresenta deficiência auditiva mista bilateral. A literatura aponta para a presença de malformações da orelha interna e/ou de cadeia ossicular^{5,6}. Tais alterações não foram radiologicamente identificadas no presente caso. O comprometimento sensorineural da audição, neste caso, pode ser decorrente de alterações estruturais mínimas do órgão de Corti. As otites médias recorrentes foram melhor controladas após colocação dos tubos de ventilação em "T" e vacinação anti-pneumocócica.

As infecções recorrentes ocorrem em cerca de 60% dos pacientes, sobretudo nas vias aéreas superiores, ou seja, otites, sinusites e resfriados são bastante comuns, o que se justifica pelas alterações orgânicas estruturais, bem como disfunções neuromusculares e imunes presentes na síndrome^{1,2,4}. Na paciente descrita a dosagem de imunoglobulinas mostrou-se com valores limítrofes, e a presença do refluxo gastroesofágico e provável refluxo oro-nasal devido à pobre função do esfíncter velofaríngeo foram importantes fatores contribuintes para as infecções recorrentes das vias aéreas.

A possibilidade de apnéia / hipopnéia do sono deve ser sempre lembrada face às alterações craniofaciais e/ou ortodônticas que podem ser encontradas, neste caso a retrognatia. Observou-se melhora dos achados polissonográficos após intervenção ortodôntica com aparelho intraoral.

O diagnóstico da Síndrome de Kabuki torna-se possível devido à riqueza de achados. Alguns indivíduos tornam-se facilmente reconhecidos devido às características fenotípicas, mas outros podem ter alterações muito sutis dos aspectos ectoscópicos⁴. Infelizmente ainda não há marcadores genéticos específicos para confirmar a síndrome^{3,4}. Diante deste fato, todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado da Síndrome de Kabuki merecem avaliação otorrinolaringológica de rotina mesmo que não existam achados prévios de queixas otorrinolaringológicas, além de avaliação e intervenção multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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; 99:565-569.
2. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, Ishikawa N, Yamada Y, Fujita M, Uemoto H, Iwama Y, Kondoh I, and 34 others. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 31: 565-589.
3. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin. Genet* 2004; 67:209-219.

4. Peterson-Falzone SJ, Golabi M, Lalwani AK. Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997; 38:227-236.
5. Igawa HH, Nishisawa N, Sugihara T, Inuyama Y. Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases. *Am J Med Genet* 2000; 92(2):87-89.
6. Toutain A, Plée Y, Ployet MJ, Benoit S, Perrot A, Sembely C et al. Deafness and Mondini dysplasia in Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. Report of a case and review of the literature. *Genet Couns* 1997; 8(2): 99-105.
7. Tekin M, Fitoz S, Arici S, Cetinkaya E, Incesulu A. Niikawa-Kuroki (Kabuki) syndrome with congenital sensorineural deafness: Evidence for a wide spectrum of inner ear abnormalities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70:885-889.