

# Síndrome da maquiagem de kabuki

## *Kabuki make-up syndrome*

ANA PAULA TEDESCO GABRIELI<sup>1</sup>, FERNANDA VELHO ROVARIS<sup>2</sup>, LAURA ELAINE BISOL<sup>2</sup>,  
LÍVIA BORGES<sup>2</sup>, MARJA MANDELLI MICHELIN<sup>2</sup>, LOUISE LOVATTO<sup>2</sup>

### RESUMO

A Síndrome da Maquiagem de Kabuki é uma anomalia congênita rara, caracterizada por cinco características fundamentais, a "Pêntade de Niikawa": face dismórfica; anomalias esqueléticas; alterações dermatoglíficas; leve a moderado retardo mental; retardo do crescimento pós-natal. Os aspectos ortopédicos incluem escoliose, malformação da coluna vertebral e costelas, maturação óssea retardada, luxação congênita do quadril e luxação patelar, entre outras.

Com o objetivo de chamar a atenção para este diagnóstico, é apresentado o caso de paciente cinco anos de idade, brasileira, feminina, portadora da síndrome.

É conveniente apresentar este caso para atentar a existência dessa síndrome e toda sua complexidade e, assim, auxiliar futuros diagnósticos.

**Descritores:** Síndrome da maquiagem de kabuki; pêntade de Niikawa; aspectos ortopédicos

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kabuki foi descrita inicialmente no Japão, em 1981 como um distúrbio raro sem causa conhecida. Niikawa e Kuroki, pertencentes a diferentes centros médicos japoneses, publicaram simultaneamente e de maneira independente a nova síndrome de malformação, denominada Síndrome da Maquiagem de Kabuki – SMK (Kabuki make-up syndrome) ou Síndrome de Niikawa-Kuroki, em que a fâcies típica assemelha-se à maquiagem do tradicional teatro japonês de Kabuki<sup>(8, 11)</sup>.

A prevalência no Japão foi estimada em 1:32000 (cerca de 30 por milhão de nascimentos). No restante do mundo, um número crescente de pacientes tem sido diagnosticado, não existindo predileção por sexo ou raça<sup>(4,6,12,13)</sup>. A alteração gené-

### SUMMARY

*The Kabuki Make-up Syndrome is a rare congenital anomaly, characterized by five fundamental features, the "Pentad of Niikawa": dysmorphic facies, skeletal anomalies; dermatoglyphic abnormalities, mild to moderate mental retardation, postnatal growth deficiency. Orthopaedic aspects include scoliosis, malformation of spinal column and ribs, delay in skeletal maturation, congenital dislocation of the hip and patellar dislocation, among others.*

*With the purpose of drawing attention to this diagnostic, the case of five years old brazilian female patient is presented.*

*It's convenient to present this case to focus on the existence of this syndrome and all its complexity and, therefore, provide help for future diagnosis.*

**Key Words:** Kabuki make-up syndrome; "Pentad of Niikawa"; orthopedic aspects

### INTRODUCTION

*Kabuki Make-up Syndrome was initially reported in Japan in 1981 as a rare abnormality of unidentified origin. Niikawa and Kuroki, from different Japanese medical centers simultaneously and independently published the new malformation syndrome, called Kabuki Make-up Syndrome – KMS or Niikawa-Kuroki's Syndrome, where a typical facies resembles the make-up of the traditional Kabuki Japanese theater<sup>(8, 11)</sup>.*

*Prevalence in Japan was estimated as 1:32000 (about 30 in a million births). In the rest of the world, a growing number of patients are being diagnosed, without preference of gender or race<sup>(4,6,12,13)</sup>. The genetic modification of KMS is uncertain and chromosomal abnormalities, probably incidental, have been*

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Ortopédica e Traumatológica da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul - RS

1- Mestra em Ortopedia  
2- Acadêmicas

Endereço para correspondência: Rua João Vergani, 1260 - Caxias do Sul - RS  
CEP: 95076-640 - E-mail: laubisol@terra.com.br

Work performed at the Orthopedic and Traumatologic Surgery Service Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS

1- Master and Professor  
2- Students

Address: Rua João Vergani, 1260 - Caxias do Sul - RS  
CEP: 95076-640 - E-mail: laubisol@terra.com.br

tica da SMK é incerta e anomalias cromossômicas, provavelmente incidentais, têm sido descritas. São poucos os exemplos de transmissão familiar com possível herança autossômica dominante<sup>(11,12)</sup>. Aceita-se, atualmente, que a SMK possivelmente seja devido a uma mutação autossômica dominante de novo, em um gene não identificado<sup>(10,14)</sup>.

As manifestações fenotípicas da SMK foram determinadas após um estudo de 62 casos, de 33 instituições, principalmente no Japão, Alemanha e Líbia. Há cinco características fundamentais, reconhecidas como "Pêntade de Niikawa": 1. Face dismórfica, encontrada em 100% dos casos; 2. Anomalias esqueléticas, incluindo braquidactilia do 5º dedo e/ou deformação 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%)<sup>(4,9,13)</sup>. Do ponto de vista ortopédico, são descritas escoliose, malformações da coluna vertebral e costelas, maturação óssea retardada, luxação congênita do quadril e luxação patelar, entre outras. No intuito de divulgar as características desta síndrome, chamando atenção para os aspectos ortopédicos, descreveremos, a seguir, um caso de SMK.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente com cinco anos de idade, sexo feminino, branca, encaminhada à consulta ortopédica aos 2 anos e 6 meses com o diagnóstico de Síndrome de Kabuki feito aos dois anos de idade, sendo o cariótipo normal.

- História perinatal: mãe, 26 anos de idade, pai, 27 anos de idade. Ambos de descendência italiana, não consanguíneos. Mãe primigesta, 38 semanas, sem complicações; sem uso de medicações durante o período gestacional. Parto vaginal com uso de fórceps. Peso ao nascimento: 2,430 kg. Episódio de icterícia neonatal.

- História pregressa da paciente: retardo do desenvolvimento neuromotor; desenvolvimento pândero-estatural normal; início de doença convulsiva aos nove meses de idade, controlada pelo uso de valproato de sódio; anemia e infecções de vias aéreas superiores e pneumonias de repetição. Realizando tratamento fisioterápico desde os cinco meses de vida.

- Exame ortopédico: coluna vertebral sem desvios e bom controle do tronco. Ausência de contraturas em membros superiores. Quadril estáveis com mobilidade ativa e passiva normais. Pés equinovaros redutíveis ao neutro, principalmente à esquerda. Sentava-se sem suporte e arrastava-se em decúbito ventral, mas não deambulava.

Exames radiográficos da coluna vertebral mostraram-se normais. A radiografia da bacia apresentou coxas valgas. Foi iniciado ortostatismo em parapodium com o uso de goteiras de polipropileno.

Com aproximadamente 3 anos e 8 meses a paciente passou a engatinhar.

Nova radiografia de bacia (Figura 1) evidenciou subluxação bilateral dos quadril com porcentagem de migração de 50% sem displasia acetabular. A deformidade em equinovo dos pés tornou-se irreduzível, não oferecendo condição ao uso de goteira ou ortostatismo. Foi indicado tratamento cirúrgico para pés e qua-

drados. *There are few examples of familial transmission with a possible autosomic dominant inheritance<sup>(11, 12)</sup>. It is currently accepted that KMS is possibly due to a "de novo" autosomic dominant mutation of an unidentified gene<sup>(10, 14)</sup>.*

*Phenotypic manifestations of KMS were determined after the study of 62 cases from 33 institutions, mostly from Japan, Germany and Libya. There are five fundamental features, known as "Niikawa's Pentad": 1. a dysmorphic facies, found in 100% of the cases; 2. Skeletal abnormalities, including brachydactyly of 5<sup>th</sup> finger and/or vertebral deformity (92%); 3. Dermatoglyphic abnormalities, with vaulted digital pulp and ulnar digital loops (93%); 4. Light to moderate mental retardation (92%); 5. Post natal growth impairment (83%)<sup>(4,9,13)</sup>. From an orthopedic standpoint are described scoliosis, spine and ribs malformations, delayed bone maturation, congenital hip dislocation and patellar dislocation among others. Aiming to divulge the characteristics of this syndrome, drawing special attention to orthopedic features, following we describe one case of KMS.*

## CASE PRESENTATION

*Five years old female child, white, sent for an orthopedic consultation at the age of 2 years and 6 months diagnosed as Kabuki Syndrome when 2 years old, with a normal cario-type.*

- *Birth history: 26 years old mother, and 27 years old father. Both from Italian origin, with no consanguinity. First pregnancy, 38 weeks, with no complication; no record of medicine usage during pregnancy. Vaginal deliver, with use of forceps. Weight at birth: 2,430 kg. Neonatal jaundice.*

- *Previous history of the patient: neuromotor development retardation; normal weight and stature development; convulsive disease started at nine months of age, controlled with sodium valproate; anemia and upper airway infections, and repetitive pneumonias. Physiotherapy since five months of age.*

- *Orthopedic examination: no spinal deformity, and good trunk control. Absence of contractures of upper limbs. Stable hips, with normal active and passive mobility. Clubfeet, reductible to neutral, mostly at left side. Able to seat without support. Draw in ventral decubitus, not able to walk.*

*Radiographic examinations of spine were normal. Hip radiographs presented with coxa valga. Orthostatic standing in a parapodium was started, with the use of polypropylene splinting.*

*About 3 years and 8 months of age the child started to crawl.*

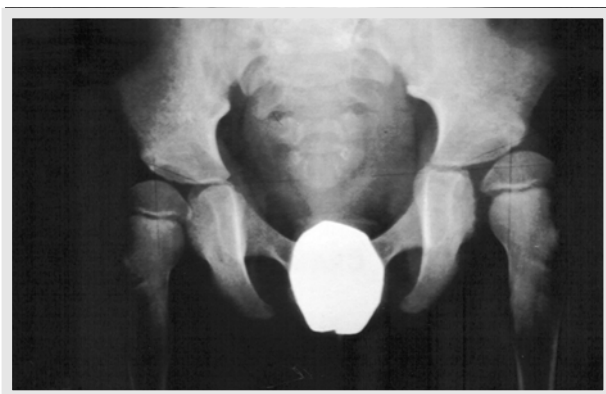
*A new hip radiograph (Figure 1) evidenced bilateral hip sub-dislocation with a 50% of migration, without acetabular dysplasia. Clubfeet became not reductible, offering no longer condition for splinting or standing. Surgical treatment of the feet and hips was indicated, waiting for clinical conditions for the surgery. It was performed at the age of 5 years, with a varizing osteotomy of proximal femurs, lengthening of Achilles tendon, and plantar bilateral fasciotomy.*

dris que aguardou condições clínicas para a realização, sendo realizado aos 5 anos. A paciente foi submetida a osteotomias varizantes dos fêmures proximais, alongamento do tendão de Aquiles bilateral e fasciotomia plantar bilateral.

## DISCUSSÃO

Por se tratar de uma síndrome de baixa prevalência e como não existem testes laboratoriais individuais para confirmar o diagnóstico de Síndrome de Kabuki, este permanece baseado nas características clínicas. A principal característica do portador da SMK é a fácies típica. Tal fácies mostra fissura palpebral longa, especialmente quando vista de lado; hipertelorismo; sobrancelha arqueada com rarefação de pêlos e terço lateral esparso; cílios longos e curvos; eversão da parte externa da pálpebra inferior; orelhas grandes, protusas e amolecidas, com baixa implantação; ponta nasal deprimida e septo nasal curto; palato alto e arqueado e/ou fenda palatina. Além disso, baixa implantação occipital dos cabelos; dentição deficiente e dentes esparsos; retrognatia; estrabismo; coloração azulada das escleras tem sido descritas<sup>(1,4,6,7,8,11,14)</sup>. Na paciente algumas das características citadas podem ser observadas na (Figura 2), tais como orelhas grandes, protusas e com baixa implantação, hipertelorismo, fissura palpebral longa, retrognatia, estrabismo, entre outras.

No sistema músculo-esquelético foram descritos escoliose, malformações da coluna vertebral e costelas, maturação óssea retardada, hiperflacidez músculo-ligamentar, hiperplasia da falange média do 5º quirodáctilo, encurtamento dos metacarpos (3º-5º), clinodactilia, braquidactilia, epífises em forma cônica, pseudo-epífises nas mãos, luxação patelar, hipotonia e luxação congênita do quadril. Essa última, de acordo com a literatura, pode ser encontrada em até 33% dos casos da SMK<sup>(2,3,6,7)</sup>. No caso descrito, a criança não apresenta deformidades na coluna vertebral. Apresenta subluxação bilateral dos quadris progressiva sem displasia acetabular. A paciente possui alças digitais ulnares, clinodactilia (Figura 3). Apesar de não haver descrição na literatura, a paciente descrita possui pés equinovaros, que inicialmente eram redutíveis ao neutro, passando as deformidades a apresentarem padrão fixo recentemente, apesar do uso de



**Figura 1 - Radiografia de bacia aos 3 anos e 8 meses mostrando subluxação bilateral dos quadris com porcentagem de migração de 50% sem displasia acetabular.**  
**Figure 1 - Hip radiograph at 3 years and 8 months evidenced bilateral hip sub-dislocation with a 50% of migration, without acetabular dysplasia.**



**Figura 2 - Face da paciente ilustrando características da SMK. Achados consistentes mostrando orelhas grandes, protusas, com baixa implantação, hipertelorismo, fissura palpebral longa, retrognatia, estrabismo, entre outras.**  
**Figure 2 - Patient face illustrated features of SMK. Finding consistent present large ears, protruded, with low implantation, hypertelorism, long eyelid cleft, retrognathia, strabism, among others.**

## DISCUSSION

As Kabuki Syndrome is of low prevalence, and there are no laboratory tests for diagnosis confirmation, diagnosing this syndrome relies on clinical features. The most important KMS feature is a typical facies. This presents with a long eyelid cleft, specially when observed laterally; hypertelorism; bowed eyebrows, with scarce hair, and sparse lateral third; long and curved eyelashes; eversion of the outer part of inferior eyelid; large ears, protruded and soft, with low implantation; depressed nose tip, and short nasal septum; tall and bowed palate and/or palatal cleft. Besides this, were also described low occipital hair implantation; deficient dentition, and dispersed teeth; retrognathia; strabism; and bluish color of sclera<sup>(1,4,6,7, 8,11,14)</sup>. Some of these mentioned features can be observed in (Figure 2), such as large ears, protruded and low implanted, hypertelorism, long eyelid cleft, retrognathia, strabism among others.

In musculoskeletal system there were described scoliosis, vertebral and rib deformations, delayed bone maturation, musculo-ligamentary flaccidity, hyperplasia of medium phalanx of 5<sup>th</sup> hand finger, shortening of metacarpals (3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup>), clynophalangia, brachydactylia, conic epiphyses, pseudo-epiphyses in hands, patellar dislocation, hypotonia and congenital hip dislocation. This last one, according to literature, may be found in up to 33% of KMS<sup>(2,3,6,7)</sup>. In this case the child has no spinal deformity, however has bilateral progressive sub-dislocation of the hips, without acetabular dysplasia. The patient has ulnar digital loops, clynophalangia (Figure 3). Nevertheless it is not described in literature, this patient has clubfeet, initially flexible and recently presenting a rigid pattern in spite of orthosis usage (polypropylene splint) and use of physiotherapy.

Another frequent feature in patients with this syndrome is increased trend to infections, involving 60% of the patients<sup>8,11</sup>. Repeated infections such as pneumonia, otitis media and infection of upper airways was present<sup>(2)</sup>. It is still not

órteses (goteiras de polipropileno) e da realização de fisioterapia.

Outra característica bastante freqüente nos portadores dessa síndrome é a predisposição aumentada a infecções, o que acomete 60% dos pacientes<sup>(6,11)</sup>. Infecções de repetição como pneumonia, otite média e acometimento das vias aéreas superiores se mostram presentes<sup>(2)</sup>. Ainda não está claro qual o papel exercido pelas anomalias estruturais nos órgãos, disfunções neuromusculares e disfunções imunes que acabam por contribuir com esses processos infecciosos<sup>(12)</sup>. A paciente relatada seguiu esse padrão, tendo vários episódios de pneumonia e infecções de vias aéreas superiores.

Retardo do desenvolvimento mental e psicomotor acometem mais de 90% dos pacientes com a SMK<sup>(11)</sup>, o grau de acometimento, no entanto, se mostra bastante variável, oscilando de apenas normal a leve (QI = >90) ou a grave atraso do desenvolvimento mental (QI = 15 a 20). A maioria dos pacientes enquadra-se na faixa moderada a grave. Alguns pacientes têm grave envolvimento motor e cognitivo, enquanto outros apresentam uma disparidade de acometimento motor e cognitivo. A paciente em questão possui um atraso moderado no desenvolvimento neuromotor, sendo ainda incapaz de deambular independentemente. O seu QI não foi mensurado.

A disfunção auditiva é uma manifestação freqüente nos pacientes com SMK, perfazendo 24% em um estudo de 62 pacientes<sup>(10)</sup>. As anormalidades do ouvido interno são indicadas como causadoras desses problemas auditivos, entretanto as otites médias recorrentes podem ter, igualmente, papel etiológico. A perda auditiva nessa síndrome pode ser parcial ou total, dependendo do grau de anormalidade do ouvido interno. Atualmente, recomenda-se realizar tomografia computadorizada dos ossos do ouvido e audiometria, a fim de detectar precocemente as anormalidades auditivas<sup>(5)</sup>.

A paciente descrita realizou uma audiometria preliminar no 1º ano de vida com resultado normal. Existe indicação para realização de audiometria com potencial evocado.

Segundo o padrão encontrado em quase todos os pacientes com SMK, a paciente relatada apresenta padrão de comportamento autista, com movimentos estereotipados e repetitivos, sem resposta a estímulos externos. A paciente aos 3 anos ainda não havia apresentado desenvolvimento da linguagem.

A ocorrência de convulsões é descrita com freqüência, alguns trabalhos apontando 39% dos casos<sup>(12)</sup>. Esses episódios apresentam início variado, desde o período neonatal até ao redor dos 10 anos de idade. No caso aqui descrito, as convulsões iniciaram precocemente, aos nove meses de idade, sendo bem controladas pelo uso de valproato de sódio até os três anos de idade. A partir de então, mesmo sob medicação, passaram a ser de difícil controle.



**Figura 3 - Fotografia clínica da mão. Notar clinodactília.**  
**Figure 3 - Clinic photograph of hands. Observe clynophalangia.**

clear what is the role of structural organ abnormalities, neuromuscular dysfunctions and immunological disturbs, that contribute for the infectious episodes<sup>(12)</sup>. The described patient presented this pattern, with several episodes of pneumonia and upper airway infections.

Mental and psychomotor development retardation involve more than 90% of the KMS<sup>(11)</sup>, however the degree of commitment ranges widely from a normal or light retardation (IQ > 90) to a severe retardation of mental development (IQ = 15 to 20). Most of the patients are ranked as severe. Some have a severe motor and cognitive involvement, while others present with an imbalance between motor and cognitive involvement. This patient has an average retardation of neuromotor development, and is still unable to walk independently. Her IQ was not evaluated.

The hearing dysfunction is a frequent feature in KMS patients, reaching 24% in a study of 62 patients<sup>(10)</sup>. Abnormalities of inner ear are indicated as causative of these hearing problems, however recurrent otitis media can also have an etiological role. Hearing loss in this syndrome can be partial or total, according to inner ear abnormalities. It is currently recommended to perform a CT scan of ear bones and auditory test for an early recognition of hearing abnormalities<sup>(5)</sup>.

This patient had a preliminary auditory test at the age of 1 year, with a normal result. There is indication for auditory test with evoked potential evaluation.

According to the pattern found in almost all KMS patients, this child has an autistic behavioral pattern, with stereotyped and repetitive movements, with no reaction to external stimuli. At the age of 3 years, the child still did not present any language development.

Occurrence of seizures is frequently described, reaching in some papers 39% of the cases<sup>(12)</sup>. These episodes present with a varied age of start, ranging from the neonatal period to around 10 years old. In this case, seizures started early, at 9 months, and were well controlled with sodium valproate up to 3 years old. After this age became it difficult to manage even under medication.

There are still descriptions of visceral abnormalities in Kabuki Syndrome as:

- Cardiac: congenital malformation occurs in 30% of the patients, presenting with aortic coarctation, bicuspid aorta and/or septal ventricular and atrial defects<sup>(2,5,12,14)</sup>.

- Renal and urinary tract: may occur malformations, horse shoe kidneys, double renal pelvis, duplication of collector system, merged kidneys, megaloureter, hydronephrosis, hydroureter, renal dysplasia, renal hypoplasia, bilateral coro-

Existe, ainda, descrição de anormalidades viscerais na Síndrome de Kabuki, como:

- cardíacas: malformações congênicas ocorrem em 30% dos pacientes, que se apresentam com coarctação da aorta, aorta bicúspide e/ou defeitos septais ventriculares e atriais<sup>(2,5,12,14)</sup>;

- Renais e do trato urinário: podem ocorrer malformações, rins em ferradura, pelve renal dupla, duplicação do sistema coletor, rins fundidos, megaloureter, hidronefrose, hidroureter, displasia renal, hipoplasia renal, sinostose coronal bilateral e infecções do trato urinário<sup>(2,4,12)</sup>;

- Gastrointestinais e hepáticas: foram descritos má-absorção, má-rotação, atresia anal e biliar, colestase, ânus imperfurado, fístula reto-vaginal, colangite esclerosante neonatal, perfuração ileal, cirrose, hipertensão portal, varizes esofágicas e diarreia secretória. Além disso, 15% dos pacientes têm icterícia neonatal severa<sup>(1,2,6,7,12,14)</sup>.

A paciente em questão apresentou icterícia neonatal, porém não foi detectada nenhuma anormalidade visceral até o momento.

Apesar de a Síndrome da Maquiagem de Kabuki ser conhecida desde 1981, há poucos relatos de casos na literatura. É conveniente apresentar este caso para atentar a existência dessa síndrome e toda a sua complexidade. Espera-se que num futuro próximo, novos recursos estejam à disposição da área médica para ajudar a elucidar o diagnóstico.

*nal synostosis and urinary tract infections<sup>(2,4,12)</sup>.*

*- Gastrointestinal and hepatic: were described malabsorption, misrotation, anal atresia and biliar atresia, colestasis, unperfured anus, recto-vaginal fistula, neonatal sclerosing colangitis, ileal perforation, cirrhosis, portal hypertension, esophageal varix and secretor diarrhea. Besides, 15% of the patients have severe neonatal jaundice<sup>(1,2,6,7,12,14)</sup>.*

*This patient had neonatal jaundice, however no visceral abnormality was found yet.*

*Nevertheless Kabuki Make-up Syndrome is known since 1981, few reports are found in the literature review. It is convenient to present this case in order to highlight the existence of this syndrome and all of its complexity. It is expected that in a near future new resources will become available in order to support medical diagnosis of this syndrome.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLAYTON-SMITH, J., McGAUGHRAM, J., DONNAI, D.: Biliary atresia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 91: 157-158, 2000.
2. EWART-TOLAND, A., ENNS, G., COX, V., MOHAN, G., ROSENTHAL, P. GOLABI, M.: Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 80: 362-367, 1998.
3. HAJE, S.: Luxação congênita do quadril na síndrome da maquiagem de Kabuki: relato de caso. *Rev Bras Ortop* 31:46-49, 1996.
4. HO, H., EAVES, L., Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognited abilities and autistic features. *Dev Med Child Neurol* 39:487-490, 1997.
5. IGAWA, H., NISHIZAWA, N., SUGIHARA, T., INUYAMA, Y.: Inner ear abnormalities in kabuki make-up syndrome: report of three cases. *Am J Med Genet* 92: 87-89, 2000.
6. KOKITSU-NAKATO, N., VENDRAMINI, S., GUION-ALMEIDA, M.: Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 86: 282-284, 1999.
7. KOUTRAS, A., FISHER, S.: Niikawa-Kuroki syndrome: a new malformation syndrome of postnatal dwarfism, mental retardation, unusual face, and protruding ears. *J Pediatr* 101: 417-419, 1982.
8. 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* 99: 570-573, 1981.
9. MAKITA, Y., YAMADA, K., MIYAMOTO, A., OKUNO, A., NIIKAWA, N.: Kabuki make-up syndrome is not caused by microdeletion close to the Van der Woude syndrome critical region at 1q32-q41. *Am J Med Genet* 86: 285-288, 1999.
10. NIIKAWA, N., KUROKI, Y., KAJII, T., MATSUURA, N., ISHIKIRIYAMA, S., TONOKI, H., ISHIKAWA, N., YAMADA, Y., FUJITA, M., UMEMOTO, H., IWAMA, Y., KONDOH, I., FUKUSHIMA, Y., NAKO, Y., MATSUI, I., URAKAMI, T., ARITAKI, S., HARA, M., SUZUKI, Y., CHYO, H., SUGIO, Y., HASEGAWA, T., YAMANAKA, T., TSUKINO, R., YOSHIDA, A., NOMOTO, N., KAWAHITO, S., AIHARA, R., TOYOTA, S., IESHIMA, A., FUNAKI, H., ISHITOBI, K., OGURA, S., FURUMAE, T., YOSHINO, M., TSUJI, Y., KONDOH, T., MATSUMOTO, T., ABE, K., HARADA, N., MIIKE, T., OHDO, S., NARITOMI, K., ABUSHWEREB, A., BRAUN, O., SCHMID, E.: Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 31:565-589, 1988.
11. 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* 99:565-569, 1981.
12. PAGON, R., KAWAME, H., HANNIBAL, M. HUDGENS, L.: Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr* 134: 480-485, 1999.
13. SOUZA, J., RIBEIRO, T., RIBEIRO, R.: A síndrome da máscara de cabuqui. *J Pediatr (Rio J.)* 72: 341-344, 1996.
14. VAN HAELEST, M., BROOKS, A., HOOGEBOOM, J., WESSELS, M., TIBBOEL, D., DE JONGSTE, J., DEN HOLLANDER, J. BONGERS-SHOKKING, J., NIERMEIJER, M., WILLEMS, P.: Unexpected life-threatening complications in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 94: 170-173, 2000.