



Síndrome de Kabuki: reporte de un caso

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil,¹ Liliana Briceño-Sanabria,² Juan Carlos Briceño-Sanabria,³
 Carlos Briceño-Pérez.⁴

¹Especialista en Obstetricia y Ginecología. Doctor en Ciencias Médicas. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela. ²Especialista en Obstetricia y Ginecología. Doctor en Ciencias Médicas. Asistente Quirúrgico. Bay View Surgery Center. Sarasota, Estados Unidos de América. ³Especialista en Obstetricia y Ginecología. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Juan de Dios. Rio Negro, Colombia. ⁴Especialista en Obstetricia y Ginecología. Doctor en Ciencias Médicas. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

El síndrome de Kabuki (o síndrome de Niikawa-Kuroki) es un trastorno del desarrollo poco común, definido por características faciales distintivas (eversión del párpado inferior, cejas arqueadas con el tercio lateral disperso o escaso, depresión de la punta nasal y orejas prominentes) junto a trastornos musculoesqueléticos, cardiovasculares, renales y dermatoglicoficos. La frecuencia estimada del síndrome es de 1 por cada 32 000 a 86 000 recién nacidos y está asociado con mutaciones heterocigóticas en KMT2D o KDM6A. El diagnóstico prenatal puede ser difícil porque los rasgos faciales son poco evidentes y tampoco existen hallazgos fetales comunes/específicos que puedan sugerir el diagnóstico. El síndrome debe considerarse como diagnóstico diferencial de polihidramnios en ausencia de restricción del crecimiento intrauterino. En la actualidad, el diagnóstico definitivo está basado en las manifestaciones clínicas posparto y pruebas genéticas. Se presenta un caso de síndrome de Kabuki.

Palabras clave: Síndrome de Kabuki, Síndrome de Niikawa-Kuroki, Anomalías congénitas, Diagnóstico prenatal.

Kabuki syndrome: report of a case

ABSTRACT:

Kabuki syndrome (or Niikawa-Kuroki syndrome) is a rare developmental disorder characterized by distinctive facial features (lower eyelid eversion, arched eyebrows with scattered or sparse lateral third, nasal tip depression, and prominent ears) along with musculoskeletal, cardiovascular, renal, and dermatoglyphic disorders. The estimated frequency of the syndrome is 1 per 32 000 to 86 000 newborns and is associated with heterozygous mutations in KMT2D or KDM6A. Prenatal diagnosis can be difficult because the facial features are inconspicuous and there are no common or specific fetal findings to suggest the diagnosis. In the absence of intrauterine growth retardation, the syndrome should be considered as a differential diagnosis of polyhydramnios. At present, definitive diagnosis is based on postpartum clinical manifestations and genetic testing. A case of prenatal diagnosis of Kabuki syndrome is presented.

Keywords: Kabuki syndrome, Niikawa-Kuroki syndrome, Congenital anomalies, Prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki (SK) fue descrito inicialmente en 1981. Es catalogado así por la semejanza de las características faciales con el maquillaje de los actores de Kabuki (teatro

tradicional japonés) (1). Es una condición heterogénea que se presenta en ambos sexos por igual, en todas las razas. La mayoría de los casos son de presentación esporádica, aunque se han descrito algunos con transmisión autosómica dominante (2).

Forma de citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Briceño-Sanabria L, Briceño-Sanabria JC, Briceño-Pérez C. Síndrome de Kabuki: reporte de un caso. Rev Venez Ultrason Med. 2022; NS2(2): 96-101. DOI: 10.57097/REVUM.2022.2.2.5

Dirección para correspondencia: Eduardo Reyna-Villasmil, sippenbauch@gmail.com.

El fenotipo clínico del SK es muy variable, con anomalías congénitas múltiples, pero el aspecto más llamativo son sus rasgos faciales únicos, que suelen facilitar el reconocimiento. Los pacientes también presentan anomalías cardiovasculares, genitourinarias y musculoesqueléticas (1, 2). El diagnóstico durante el periodo prenatal es difícil debido a la falta de características específicas, pero debe sospecharse en aquellos casos con polihidramnios (3). Se presenta un caso de síndrome de Kabuki.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 21 años, primigesta, con embarazo de 15 semanas, quien fue referida a la consulta prenatal de alto riesgo obstétrico debido a aumento del riesgo de cromosomopatía, asociado al aumento de la translucencia nucal fetal (percentil 99) en la ecografía obstétrica de las 12 semanas. Al interrogatorio, negaba lazos de consanguinidad con su pareja, antecedentes de hábito tabáquico, consumo de alcohol o drogas ilícitas e infecciones durante el embarazo y antecedentes familiares de anomalías fetales. El embarazo fue logrado de forma espontánea.

Durante la exploración ecográfica a las 15 semanas, se encontró un feto vivo con crecimiento acorde a su edad de gestación. La evaluación detallada detectó el pliegue nucal agrandado (percentil 99), el intestino ecogénico brillante, agenesia renal derecha (Figura 1) y polihidramnios (percentil 103 para la edad de gestación). La evaluación del cordón umbilical demostró la presencia de arteria umbilical única. El estudio *doppler* demostró valores normales. Se decidió hacer pruebas prenatales no invasivas, las cuales no mostraron anomalías. Las pruebas de cromosomopatías fueron normales. El resultado de la amniocentesis fue normal con cariotipo 46XX. En vista de

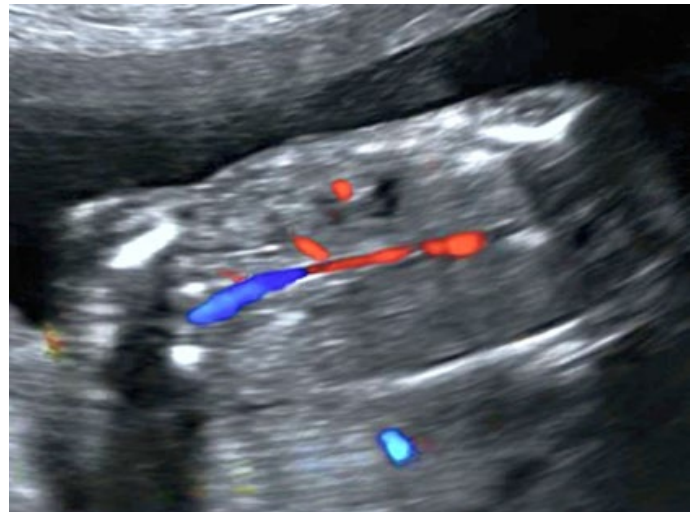


Figura 1. Imagen ecográfica transversal, a nivel lumbar fetal, vista desde abajo, en cuya fosa lumbar izquierda se aprecia el riñón izquierdo y en la fosa lumbar derecha se observa agenesia del riñón derecho

los hallazgos, se decidió hacerle seguimiento semanal.

La ecografía de seguimiento a las 33 semanas, demostró aumento del líquido amniótico (polihidramnios) con una única bolsa profunda de 18 cm, signos tempranos de hidropesía no inmune, con derrame pleural y aumento de volumen de ambos pulmones (49 x 43 x 27 mm) (Figura 2); pero sin edema cutáneo o del cuero cabelludo. La evaluación detallada de la estructura y la función cardíaca del feto no demostró alguna evidencia de cardiopatía. En vista de los hallazgos, se realizó resonancia magnética que reportó colpocefalia, derrame pleural bilateral, agenesia renal derecha y polihidramnios.

A las 37 semanas se realizó cesárea por desprendimiento prematuro de placenta, obteniéndose un recién nacido vivo, femenino, de 2250 g, con cianosis y esfuerzo respiratorio; por lo que requirió reanimación respiratoria y trasladado a la unidad de cuidados intensivos

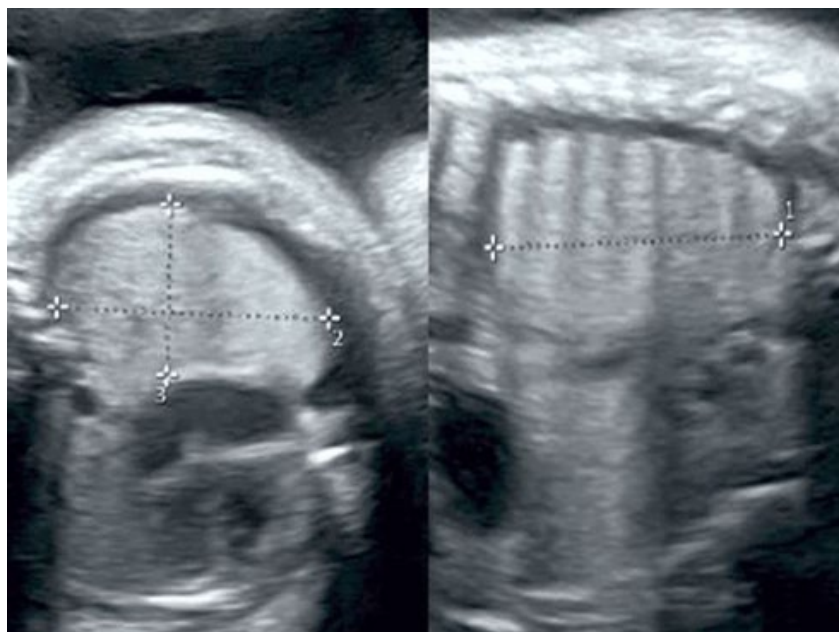


Figura 2. Imagen ecográfica sagital y transversal muestra aumentó de volumen del pulmón fetal (49 x 43 x 27 mm.) a las 33 semanas.

neonatales. La evaluación posnatal demostró recién nacido con cara redonda, ojos muy separados, fisuras palpebrales con eversión del tercio externo del párpado inferior, cejas arqueadas y gruesas, raíz nasal deprimida y punta plana, labio superior delgado y labio inferior lleno. Además, era evidente cuello corto, manos toscas con almohadilla en los pulpejos de los dedos, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, braquidactilia y anomalías sacras. Las extremidades, abdomen, genitales externos y espalda parecían normales, sin evidencia de contracturas y talipes. La ecografía neonatal confirmó la agenesia renal derecha, mientras que la evaluación ecocardiográfica neonatal fue normal.

La recién nacida fue dada de alta a los 19 días y remitida a la consulta de genética médica en la cual fue diagnosticada a los 15 meses con SK (variante patogénica KMT2D). Las pruebas de los padres no mostraron alteraciones genéticas, confirmando que se trataba de una mutación *de novo*.

DISCUSIÓN

El SK (o síndrome de Niikawa-Kuroki) es un trastorno hereditario, raro y heterogéneo con prevalencia variable (4). La condición ha sido reportada en varios grupos étnicos con prevalencia aproximada de 1 caso por cada 32 000 a 86 000 nacidos vivos. Sin embargo, puede existir subregistro debido a las dificultades diagnósticas (5).

Existen informes que lo asocian a dos variantes genéticas causantes: KMT2D (55 % - 80 % de los casos) y KMD6A (9 % - 14 % de los casos) (1, 2). En el SK existen mutaciones hereditarias y *de novo*, como en el presente caso. Las mutaciones del sitio de empalme son responsables de alrededor del 9 % de las variantes alélicas patológicas en KMT2D (6). Comparados con pacientes diagnosticados clínicamente sin mutación, algunas características físicas están presentes con mayor frecuencia en pacientes con SK y mutación en KMT2D (7).

El gen KDM6A, codificador de desmetilasa de histonas y supresor de tumores, está localizado en la región del cromosoma Xp11.3 (8). La mayoría de las mutaciones identificadas son truncantes, lo que probablemente conduce a la haploinsuficiencia, lo que llevaría a alteraciones en funciones críticas del desarrollo cráneo-facial, cardíaco y cerebral (9).

El diagnóstico del SK es esencialmente clínico, durante el periodo posnatal, e incluye rasgos faciales característicos (eversión del párpado lateral inferior, cejas arqueadas con tercio lateral disperso o escaso, punta nasal deprimida y orejas prominentes); junto a otras malformaciones congénitas (cardíacas, renales, ano-rectales y/o esqueléticas). No obstante, el diagnóstico durante el período neonatal puede ser un reto, porque no existen características distintivas que sugieran el síndrome en la evaluación ecográfica, ya que los rasgos faciales característicos se vuelven más evidentes durante la infancia (10). Las concentraciones bajas de gonadotropina coriónica humana beta y estriol no conjugado, podrían sugerir una alteración de la regulación del metabolismo placentario. El diagnóstico puede confirmarse con pruebas genéticas posnatales, ya que la mayoría de estas pruebas antes del parto reportan resultados normales (3).

Los informes publicados analizan en forma casi exclusiva el diagnóstico del SK durante el periodo posnatal, pero es importante considerar esta condición en el periodo prenatal al encontrar posibles signos de sospecha, como aumento de la translucencia nuchal, malformaciones cardiovasculares y genitourinarias, polihidramnios e hidropesía fetal (11). El fenotipo prenatal del SK es la notable alta proporción de embarazos con polihidramnios, lo que sugiere que debe considerarse en el diagnóstico diferencial,

en ausencia de restricción del crecimiento intrauterino (3).

El diagnóstico diferencial principal del SK es el síndrome de Noonan. La mutación RIT1, causante del síndrome de Noonan, está asociada a polihidramnios, pero con hidropesía fetal. Los pacientes con síndrome de delección 22q11 presentan paladar hendido, malformaciones cardíacas y anomalías renales. El síndrome de van der Woude, una afección autosómica dominante, está caracterizado por labio/paladar hendido, fosas labiales e hipodoncia. Una de las características más inusuales es la persistencia de las almohadillas fetales en los dedos. Esta característica también ha sido descrita en los síndromes de Rubinstein-Taybi, de Fryns y de Weaver. Sin embargo, los rasgos faciales distintivos del SK permiten distinguirlo de esas condiciones (3, 12). La alfa-talasemia homocigótica, trastornos de almacenamiento lisosómico, trastornos congénitos de la glicosilación y trastornos mitocondriales, también deben considerarse entre los diagnósticos diferenciales (13).

El manejo del SK está basado en las posibles complicaciones en función de diferentes edades. Algunos casos no están asociados a complicaciones médicas graves, especialmente en ausencia de anomalías congénitas, por lo que el pronóstico de supervivencia hasta la edad adulta es bueno. Por lo tanto, el abordaje en la infancia temprana debe ser multidisciplinario para descartar malformaciones cardiovasculares y genitourinarias, y realizar prevención/rehabilitación de los sistemas afectados, ofreciendo mayor supervivencia y mejor calidad de vida (14).

El consejo genético en estos casos es complicado debido a la heterogeneidad de la base genética y a que la mayoría de casos

son esporádicos. Existen descripciones de casos con mecanismos de herencia autosómica dominante. Si los progenitores no tienen características fenotípicas, es necesario considerar la mutación *de novo*. La fertilidad en ambos sexos no parece estar afectada, por lo que el riesgo de recurrencia es menor del 1 %, pero los individuos afectados tendrían 50 % de probabilidad de transmitir la condición (15).

CONCLUSIÓN

El SK es una condición caracterizada por rasgos faciales distintivos y anomalías de diferentes sistemas, que es difícil diagnosticar durante el periodo prenatal. La evidencia de polihidramnios asociado con anomalías cardiovasculares, genitourinarias y musculoesqueléticas observadas en la ecografía prenatal, pueden suministrar información útil para el diagnóstico prenatal oportuno. Se presenta un caso con hallazgos ecográficos prenatales de diagnóstico de SK el cual se confirmó durante el periodo posnatal.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran haber realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito enviado.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran haber seguido los protocolos del Hospital Central “Dr. Urquinaona” sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, et al. Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2019;56(2):89-95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625.
2. Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr.* 2019;15(6):528-535. DOI: 10.1007/s12519-019-00309-4.
3. Rosenberg CE, Daly T, Hung C, Hsueh I, Lindsley AW, Bodamer O. Prenatal and perinatal history in Kabuki Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(1):85-92. DOI: 10.1002/ajmg.a.61387.
4. Siminas S, Baillie CT, Turnock R. Kabuki Syndrome and anorectal malformations: implications for diagnosis and treatment. *European J Pediatr Surg Rep.* 2015;3(1):54-58. DOI: 10.1055/s-0035-1547529.
5. Di Candia F, Fontana P, Paglia P, Falco M, Rosano C, Piscopo C, et al. Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2022;181(1):171-87. DOI: 10.1007/s00431-021-04108-w.
6. Guo HX, Li BW, Hu M, Si SY, Feng K. Novel KDM6A mutation in a Chinese infant with Kabuki syndrome:

- A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10257-10264. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i33.10257.
7. Lepri FR, Cocciadiferro D, Augello B, Alfieri P, Pes V, Vancini A, *et al*. Clinical and neurobehavioral features of three novel Kabuki Syndrome patients with mosaic KMT2D mutations and a review of literature. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):82. DOI: 10.3390/ijms19010082.
 8. Schulz WA, Lang A, Koch J, Greife A. The histone demethylase UTX/KDM6A in cancer: progress and puzzles. *Int J Cancer*. 2019;145(3):614-620. DOI: 10.1002/ijc.32116.
 9. Van Laarhoven PM, Neitzel LR, Quintana AM, Geiger EA, Zackai EH, Clouthier DE, *et al*. Kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development. *Hum Mol Genet*. 2015;24(15):4443-4453. DOI: 10.1093/hmg/ddv180.
 10. Dentici ML, Di Pede A, Lepri FR, Gnazzo M, Lombardi MH, Auriti C, *et al*. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):158-64. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305858.
 11. Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczatuba K. Kabuki Syndrome-clinical review with molecular aspects. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):468. DOI: 10.3390/genes12040468.
 12. Arnaud M, Barat-Houari M, Gatinois V, Sanchez E, Lyonnet S, Touitou I, *et al*. Kabuki syndrome: Update and review. *Arch Pediatr*. 2015;22(6):653-660. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.03.020.
 13. Panigrahy N, Lingappa L, Ramadevi AR, Venkatlakshmi A. Congenital disorder of glycosylation (CDG) presenting as non-immune hydrops fetalis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):359-360. DOI: 10.1007/s12098-015-1895-z.
 14. Schrandt-Stumpel CT, Spruyt L, Curfs LM, Defloor T, Schrandt JJ. Kabuki syndrome: clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(3):234-43. DOI: 10.1002/ajmg.a.30331.
 15. Suarez Guerrero JL, Ordóñez Suarez AA, Contreras García GA. Síndrome de Kabuki. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):51-56. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.01.016

Recibido: 3 de mayo de 2022

Aprobado: 29 de junio de 2022