

# Reporte de una nueva mutación en Colombia: un paciente con síndrome de Kabuki

María José Hernández-Woodbine<sup>1</sup>, Daniel Sebastián del Castillo-Rix<sup>1</sup>, Ingrid Carolina Baquero-Mejía<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Kabuki es un desorden pediátrico congénito de origen genético. Los pacientes presentan anomalías morfológicas como paladar hendido, globos oculares prominentes, eversion del tercio externo del párpado inferior, persistencia de cojinetes dactilares y anomalías vertebrales. La mayoría cursan con dificultad del aprendizaje.

**Objetivo:** reportar un caso pediátrico de síndrome de Kabuki y fomentar el reconocimiento del fenotipo asociado para facilitar su diagnóstico oportuno.

**Caso clínico:** paciente masculino de 9 años con características clínicas y diagnóstico genético probable para síndrome de Kabuki. Presenta fisuras palpebrales largas, paladar en ojival, baja implantación auricular, persistencia de almohadillas en pulpejos de dedos, talla baja y colangitis esclerosante primaria.

**Conclusión:** el síndrome de Kabuki tipo 1, se caracteriza por alteraciones faciales que inducen una sospecha diagnóstica. El paciente reportado presentaba múltiples hallazgos descritos. En el estudio genético realizado se considera la variante identificada en el gen KMT2D, probablemente patogénica.

## PALABRAS CLAVE

*Anomalías Craneofaciales; Colangitis Esclerosante; Colombia; Fenómenos Genéticos*

---

<sup>1</sup> Estudiante del Programa de Medicina de la Universidad del Norte. Barranquilla, Atlántico. Colombia.

<sup>2</sup> Inmunóloga Clínica. Docente Programa de Medicina. Universidad del Norte. Barranquilla, Atlántico. Colombia.

Correspondencia: Ingrid Carolina Baquero-Mejía; [ibaquero@uninorte.edu.co](mailto:ibaquero@uninorte.edu.co)

Recibido: febrero 27 de 2019

Aceptado: julio 3 de 2019

Cómo citar: Hernández-Woodbine MJ, del Castillo-Rix DS, Baquero-Mejía IC. Reporte de una nueva mutación en Colombia: un paciente con síndrome de Kabuki. *Iatreia*. 2020 Ene-Mar;33(1):78-83. DOI 10.17533/udea.iatreia.38.

## SUMMARY

### Report of a new mutation in Colombia in a patient with Kabuki Syndrome

**Introduction:** Kabuki Syndrome is a pediatric congenital disorder of genetic origin. These patients present morphological abnormalities such as cleft palate, prominent eyeballs, persistence of fingerpads, and vertebral abnormalities. Most also have learning difficulty.

**Objective:** Report a pediatric case of Kabuki Syndrome to increase the recognition of the phenotype associated with it and the likelihood of a diagnosis with the use of a clinical case report.

**Case report:** A nine-year-old male patient with clinical characteristics and probable genetic diagnosis of Kabuki Syndrome. He exhibits elongated eyelids, cleft palate, low auricular implantation, persistence of fingerpads, reduced height, and primary sclerosing cholangitis.

**Conclusion:** Diagnostic suspicion of type one Kabuki Syndrome is characterized mainly by facial alterations. The following patient presents multiple distinctive characteristics described in literature. A genetic study considers the gene KMT2D a possible pathologic genetic variant of the disease.

## KEY WORDS

*Congenital Abnormalities; Cholangitis Sclerosing; Colombia; Genetic Phenomena*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki es una patología de herencia autosómica dominante, debida a variantes en el gen KMT2D (OMIM # 147920) localizado en el cromosoma 12 (12q13.12) <sup>(1,2)</sup> con una prevalencia de 1 en cada 32.000 nacidos vivos <sup>(1-3)</sup>. Se describió por primera vez en la población infantil nipona. Es un síndrome congénito de retardo mental con características asociadas como el enanismo posnatal, facie alargada con fisuras palpebrales largas y eversion del tercio lateral de los párpados inferiores. Los individuos tienen además una nariz ancha con punta nasal deprimida,

lóbulos de las orejas prominentes, paladar hendido o en ojival, escoliosis, quinta falange de la mano corta, persistencia de almohadillas en los pulpejos de los dedos, recurrencia de otitis media en la infancia, anomalías radiográficas en las vértebras, manos y cadera <sup>(1-3)</sup>.

Se han publicado alrededor de 400 casos a nivel mundial, en Colombia se encuentran 6 publicados de este. El compromiso facial, las anomalías esqueléticas, las alteraciones en los dermatoglifos, la talla baja y el retraso mental fueron las principales características descritas de los pacientes con este síndrome en 1988.

Se han planteado otras manifestaciones como las fisuras palpebrales largas, eversion del párpado inferior, ptosis palpebral, cejas arqueadas y despobladas en el tercio externo, pestañas largas, estrabismo, escleras azules, puente nasal deprimido, labio superior fino e inferior grueso, dentición anómala, paladar fisurado o labio leporino, micrognatia, pabellones auriculares prominentes o malformados, hipoacusia, almohadillas en el pulpejo de los dedos, braquidactilia, escoliosis, hemivértebras, cardiopatías, malformaciones renales, criptorquidia, deficiencia en la hormona del crecimiento, hipotonía, entre otros <sup>(1-4)</sup>. Existe una variante llamada síndrome de Kabuki tipo 2, con mutaciones en el gen KDM6A (OMIM # 300867) y de características clínicas parecidas al síndrome de Kabuki mencionado (tipo 1), pero cuyo patrón de herencia está ligado al cromosoma X (Xp11.3) <sup>(1,2)</sup>.

Se reporta un caso pediátrico de síndrome de Kabuki. El presente trabajo busca fomentar el reconocimiento del fenotipo asociado al síndrome de Kabuki, con el fin de facilitar su diagnóstico oportuno a través del reporte de un caso. Toda la información referente al caso fue proporcionada por los familiares del paciente, quienes aceptan compartir su información asentida previamente y avalada por el Comité de ética de la Universidad del Norte en Barranquilla, quien avaló la realización de este reporte de caso de igual manera.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino con 9 años de edad, natural y residente de Barranquilla (Colombia), producto de una segunda gestación de 33,1 semanas. Nacido por cesárea segmentaria transperitoneal indicada de acuerdo

con una ruptura prematura de las membranas y la bradicardia fetal. Los familiares del paciente no refirieron antecedentes familiares de ningún tipo y la gestación de la madre no presentó alteraciones relevantes.

En el nacimiento pesó 2.300 gramos, su longitud y el perímetro cefálico fueron de 45 y 31 centímetros, respectivamente. Hallaron un implante bajo las orejas, paladar ojival, cuello alado, hipertelorismo, hipotonía y criptorquidia derecha, por lo cual es sometido a una intervención quirúrgica posteriormente. Posteriormente se identificaron nuevos hallazgos clínicos tales

como: riñón derecho ectópico, síndrome bronco obstructivo, neumonías a repetición, laringotraqueítis, pansinusitis, otitis medias recurrentes, convulsiones febriles, anemia microcítica e hipocrómica, reflujo gastroesofágico, gastroduodenitis, displasia de cadera, hepatitis, somatomedina C disminuida, infección por molusco contagioso, piodermitis, infecciones de las vías urinarias en varias ocasiones quiste pancreático, dengue, varicela, piodermitis, historia de herpes positiva, infección por virus de Epstein-Barr. Tiene variante probablemente patogénica para síndrome de Kabuki tipo 1 por estudio genético (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los estudios genéticos realizados al paciente

Gen/Transcrito	Cambio nucleótido/Proteína	Exón/Efecto	Cigotidad/Frecuencia variante	Categorización de la variante
KMT2D NM_003482.3	c.14918_14919insA p.(Asp4973Glufs*34)	Exón 48 <i>frameshift insertion</i>	Heterocigota 49 %	Probablemente patogénica

Resultados obtenidos de la historia clínica. Fuente: creación propia

Los hallazgos positivos del examen físico mostraron características craneofaciales definidas (Figura 1), tales como: cejas arqueadas con tercio lateral despoblado, pestañas alargadas, fisuras palpebrales elongadas, coloración ligeramente amarilla de la esclera bilateralmente, puente nasal deprimido, boca en carpa, paladar ojival, dentición anormal, pabellón auricular de baja implantación y orejas prominentes. Por otra parte se observó almohadillas en el pulpejo de los dedos (Figura 2), clinodactilia, braquidactilia (Figura 3), articulaciones laxas e hipermóviles y talla baja.

Se realizan estudios genéticos e inmunológicos para sustentar la sospecha diagnóstica clínica; también para buscar inmunodeficiencia debido a las múltiples infecciones presentadas por el paciente. A través de la obtención de una muestra de sangre periférica del paciente se procede a la extracción de ADN para la realización de ExoNIM clínico, es decir, una secuenciación del exoma, dirigido a la identificación de ciertas variantes en 5.713 genes que pueden estar asociados de forma definida al fenotipo del paciente. El estudio de secuenciación masiva se realizó utilizando un kit de captura de NimbleGen diseñado a medida y un secuenciador de la plataforma HiSeq de Illumina.



Figura 1. Rasgos craneofaciales. Figura obtenida previa autorización del paciente. Fuente: creación propia



**Figura 2. Braquidactilia.** Figura obtenida previa autorización del paciente. Fuente: creación propia



**Figura 3. Braquidactilia.** Figura obtenida previa autorización del paciente. Fuente: creación propia

Los hallazgos genéticos e inmunológicos en detalle se presentan a continuación (Tabla 2 y 3) junto con su interpretación.

**Tabla 2. Pruebas inmunológicas**

Prueba	Resultado	Valor de referencia
Linfocitos B: CD19+, CD20+	258,5 cel/ul	600-2.700 cel/ul
Linfocitos CD4	562/mm <sup>3</sup>	544 a 1.663/mm <sup>3</sup>
Linfocitos CD8	1.226/mm <sup>3</sup>	272 a 932/mm <sup>3</sup>
Linfocitos T CD3 (totales)	1.887/mm <sup>3</sup>	959 a 2577/mm <sup>3</sup>
Relación CD4/CD8	0,46	0,93 a 4,50
Linfocitos totales (CD 45+)	2347	
CD3 %	80 %	
CD4 %	24 %	
CD8 %	52 %	
Inmunoglobulina A	58,8 mg/dL	21-291 mg/dL
Inmunoglobulina G	1.248 mg/dL	540-1.822 mg/dL
Inmunoglobulina M	155,2 mg/dL	41-183 mg/dL
Inmunoglobulina D	Menor de 4,06 mg/dL	0 a 152,7 mg/dL
Complemento hemolítico total (CH-50)	Menor de 265,0 unidades	392 a 1019

Resultados obtenidos de la historia clínica. Fuente: creación propia

**Tabla 3. Electroforesis de proteínas**

Electroforesis de proteínas		
Proteína	Resultado	Valor de referencia
Albúmina	58,2 %	55,8-66,1 %
Alfa 1	4,6 %	2,9-4,9 %
Alfa 2	12,5 %	7,1-11,8 %
Beta 1	5,9 %	4,8-7,2 %
Beta 2	3,7 %	3,2-6,5 %
Gamma	15,1 %	11,1-18,8 %
Albúmina C	41,6 gr/L	40,2-47,6 gr/L
Alfa 1_C	3,3 gr/L	2,1-3,5 gr/L
Alfa 2_C	8,9 gr/L	5,1-8,5 gr/L
Beta 1_C	4,2 gr/L	3,4-5,2 gr/L
Beta 2_C	2,6 gr/L	2,3-4,7 gr/L
Gamma C	10,8 gr/L	8,0-13,5 gr/L

Se observa un aumento en la región Alfa 2 y posible componente monoclonal en la región Gamma. Resultados obtenidos de la historia clínica. Fuente: creación propia

## DISCUSIÓN

Aunque es relativamente poco frecuente, el síndrome de Kabuki es una entidad cuyo diagnóstico es muy importante, por su impacto sobre la morbimortalidad y el desarrollo psicosocial de quien lo padece, además de las complicaciones derivadas de la enfermedad. Son múltiples y variadas las manifestaciones físicas y psicomotoras de la patología, por lo que reportar estos casos permite a la comunidad científica reconocerlas oportunamente y brindar asesoría a la familia del o de la paciente <sup>(2)</sup>.

El síndrome de Kabuki se distingue por anomalías faciales que al identificarse oportunamente, llevan a la sospecha diagnóstica, que es principalmente clínica.

Cabe resaltar que las características consideradas como principales en el síndrome se encontraron presentes en el caso descrito, tales como el compromiso facial (cejas arqueadas con tercio lateral despoblado, fisuras palpebrales elongadas, puente nasal deprimido, pabellón auricular de baja implantación), las alteraciones en los dermatoglifos, la talla baja y el compromiso del neurodesarrollo, indicando un fenotipo distintivo que permite la identificación o, al menos, la sospecha de esta genopatía <sup>(1-4)</sup>.

Es recomendable realizar, inicialmente en los pacientes con sospecha del síndrome de Kabuki estudios genéticos que revelen variantes genómicas relacionadas con este. La presencia de mutaciones en el gen KMT2D (localizado en el cromosoma 12q.13.12), se asocia con un patrón de herencia autosómico dominante del síndrome de Kabuki tipo 1. La variante identificada en la heterocigosis de la muestra del paciente descrito se trata de una inserción que provoca un cambio en la fase de lectura que no ha sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos consultadas, está asociada con un fenotipo específico. A la espera de estudios funcionales o de la identificación de nuevos casos, la variante identificada se considera probablemente patogénica. Existe una variante llamada síndrome de Kabuki tipo 2, con mutaciones en el gen KDM6A y de características clínicas parecidas al síndrome de Kabuki mencionado (tipo 1), pero cuyo patrón de herencia está ligado al cromosoma X. El KDM6A está relacionado con la formación del corazón y las vértebras a partir del mesodermo, lo que pudiera generar un fenotipo distintivo.

La ausencia de cardiopatía en el paciente, si bien es llamativa, no significa un obstáculo para arribar al diagnóstico. Resulta interesante también la presencia de colangitis esclerosante primaria. Esta es una enfermedad sin etiología definida que causa fibrosis de las vías biliares intra y extrahepáticas. Se encuentra asociada comúnmente con la enfermedad de Crohn y a la colitis ulcerativa, ambas relacionadas con alteraciones del sistema inmune <sup>(5-8)</sup>. La esclerosis de las vías biliares condiciona la obstrucción del flujo adecuado de bilis hacia el duodeno <sup>(5-8)</sup>.

La obstrucción puede ser la causa de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hepatomegalia e hiperbilirrubinemia <sup>(9)</sup>, relacionada con la formación de xantelasmas, xantomas <sup>(10)</sup> y el tinte icterico. Debe recalarse que los síntomas descritos, y otros encontrados, generan un impacto significativo sobre la calidad de vida del paciente <sup>(5-9,11)</sup>. Esto es importante en su contexto, pues presenta, además, señales de alteración en el sistema inmune como infecciones a repetición.

Debe tenerse en cuenta, que las personas con síndrome de Kabuki presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades inmunitarias, tales como el déficit de IgA, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica <sup>(1)</sup>.

Sin duda la sospecha diagnóstica es meramente clínica y se alcanza con la simple observación y una



detallada anamnesis. Consideramos imperativo fomentar el conocimiento de este síndrome, no solo entre los médicos especialistas que pueden involucrarse con los pacientes de acuerdo con cada manifestación clínica, sino entre los médicos generales y estudiantes, que constituyen el primer contacto con el sistema sanitario, a fin de posibilitar el diagnóstico oportuno y ofrecer a los cuidadores una guía sobre prevención, manejo, pronóstico y futuro de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Kabuki es una patología de herencia autosómica dominante debida a variantes en el gen KMT2D localizado en el cromosoma 12<sup>(1,2)</sup>. Se caracteriza principalmente por alteraciones faciales que inducen la sospecha diagnóstica. El paciente reportado presentaba múltiples de los hallazgos distintivos del síndrome descritos en la literatura. Si bien la variante identificada en heterocigosis en la muestra del paciente se trata de una inserción que provoca un cambio en la fase de lectura que no ha sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos consultadas, está asociada con un fenotipo específico; está a la espera de estudios funcionales o de la identificación de nuevos casos, la variante identificada se considera probablemente patogénica para el síndrome de Kabuki tipo 1.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Diagnóstico clínico en el síndrome de Kabuki: fenotipo y anomalías asociadas en dos casos

nuevos. Arch. argent. pediatr. 2014 Feb;112(1):26-32. DOI 10.5546/aap.2014.e13.

2. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In: GeneReviews. EEUU: University of Washington; 2018.
3. Suarez Guerrero JL, Ordóñez Suarez AA, Contreras García GA. Síndrome de Kabuki. An Pediatr (Barc). 2012;77(1):51-6. DOI 10.1016/j.anpedi.2012.01.016.
4. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, Pichs García LA, Ríos Rodríguez JJ. Síndrome de Kabuki. Rev Cubana Pediatr. 2006 Jun;78(2).
5. Karlsen T, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol. 2017 Dec;67(6):1298-323. DOI 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
6. Sirpal S, Chandhok N. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges. Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:265-73. DOI 10.2147/CEG.S105872.
7. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. Br Med Bull. 2015;114(1):53-64. DOI 10.1093/bmb/ldv019.
8. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med. 2016 Sep 22;375(12):1161-70. DOI 10.1056/NEJMra1506330.
9. Sinicrope FA. Biliary Obstruction. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton: BC Decker; 2003.
10. Zak A, Zeman M, Slaby A, Veccka M. Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Jun;158(2):181-8. DOI 10.5507/bp.2014.016.
11. Senosiain Lalastra C, Tavío Hernández E, Moreira Vicente V, Maroto Castellanos M, García Sánchez M, Aicart Ramos M et al. Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Gastroenterol. hepatol. contin. 2013;36(4):274-79. DOI 10.1016/j.gastrohep.2012.11.006.

