



SÍNDROME KABUKI

CASOS ATÍPICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

VERONICA SEIDEL

GENÉTICA CLÍNICA – PEDIATRÍA

HGU GREGORIO MARAÑÓN

IIIª Jornada sobre Síndrome Kabuki - 25 de
octubre de 2019

CASOS “TÍPICOS”



- SIGNOS CARDINALES
 - Rasgos faciales característicos
 - Anomalías esqueléticas
 - Anomalías dermatoglíficas
 - Discapacidad intelectual
 - Retraso de crecimiento postnatal
- ANOMALÍAS ESTRUCTURALES
- DIFERENCIAS FUNCIONALES



DIAGNÓSTICO “DEFINIDO”: [Adam et al 2019]

Antecedente de hipotonía, retraso psicomotor y/o discapacidad intelectual y

- Rasgos dismórficos típicos
- Variante patogénica en *KMT2D* (het) o en *KDM6A* (hemicig)

Clinical finding	Possible score	Scored features
Facial features	0–5 points†	Abnormal dentition. Arched eyebrows, sparse lateral one-third. Blue sclerae. Broad nasal root. Everted lower eyelids. Flat nasal tip. High or cleft palate. Large dysplastic ears. Lip nodules. Long palpebral fissures. Micrognathia. Oligodontia. Ptosis. Strabismus. Thin vermilion of the upper lip and full lower lip.
Limb/extremity features	Up to 1 point‡	Brachydactyly or clinodactyly. Hip dislocation. Lax joints. Persistent fetal pads.
Heart	1 point	
Kidney	1 point	
Microcephaly	1 point	
Short stature	1 point	
Sum	0–10 points	Makrythanasis

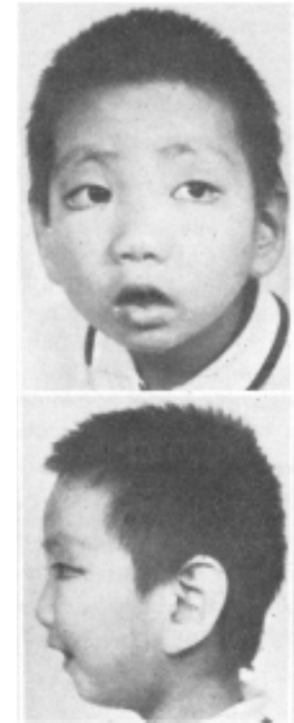
CASOS “TÍPICOS”



RASGOS DISMÓRFICOS “TÍPICOS”:

Hendiduras palpebrales alargadas (≥ 2 DE) con eversión tercio lateral del párpado inferior y 2 o más de las siguientes:

- Cejas arqueadas y gruesas con el tercio lateral más pobre o “cortado”
- Columela corta con punta nasal deprimida
- Orejas grandes, prominentes o despegadas
- Persistencia de pulpejos fetal (“fetal pads”)



CASOS "ATÍPICOS"



RASGOS DISMÓRFICOS "TÍPICOS":

Hendiduras palpebrales alargadas (≥ 2 DE) con eversión tercio lateral del párpado inferior y 2 o más de las siguientes:

- Cejas arqueadas y gruesas con el tercio lateral más pobre o "cortado"
- Columela corta con punta nasal deprimida
- Orejas grandes, prominentes o despegadas
- Persistencia de pulpejos fetal ("fetal pad")

Diagnóstico "posible":

- Retraso psicomotor
- Talla baja; microcefalia
- 1-2 rasgos típicos



CASOS “ATÍPICOS”



- Dificultades de aprendizaje; antecedente de hipotonía
- Cardiopatía congénita: Coartación aórtica
- Talla baja y obesidad
- Rasgos dismórficos
- Eccemas/ Dermatitis atópica



Endocrinología: Síndrome Turner

Cariotipo SP: 45,X/46,X,idicXq
(50%/50%)

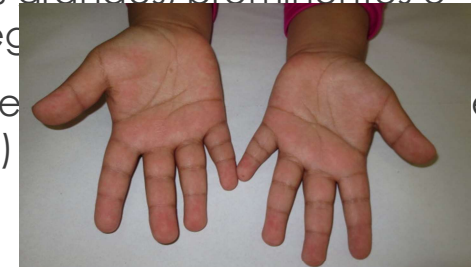
Diagnóstico SK “definido”:

- Hipotonía; DI leve
- Rasgos típicos

RASGOS DISMÓRFICOS “TÍPICOS”:

Hendiduras palpebrales alargadas (≥ 2 DE) con eversión tercio lateral del párpado inferior y 2 o más de las siguientes:

- Cejas arqueadas y gruesas con el tercio lateral más pobre o “cortado”
- Columela corta con punta nasal deprimida
- Orejas grandes, prominentes o despegadas
- Persistencia de “pads” (palmar creases)



etal

CASOS “ATÍPICOS”: SE RECOMIENDA ESTUDIO MOLECULAR



CONFIRMADO

Diagnóstico SK “definido”:

- Retraso psicomotor
- Mutación *KMT2D* nonsense, en heterocigosis y *de novo*



NO CONFIRMADO

Diagnóstico Kabuki-like?:

- DI leve, hipotonía
- Rasgos típicos
- (Variante *KMT2D* missense, en heterocigosis)

Síndrome Turner en mosaico

CASOS “ATÍPICOS”:



- Discapacidad intelectual
- Talla baja (-5,8 DE)
- Anomalías auriculares (sordera, atresia de CAEs, agenesia de canal semicircular)
- Fisura palatina
- Anomalías genitales
- Problemas endocrinológicos (ausencia hipófisis)
- Atresia de coanas
- Paresia facial unilateral



Exoma “clínico” / mendelioma: Variante en *KMT2D*, en heterocigosis y *de novo*

- c.10690C>G (p.L3564V); *CDH7* normal

Sakata S, et al (2017)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: KABUKI-LIKE



Niña de 7 años

- Retraso motor con **hipotonía** e hiperlaxitud articular; dificultades de aprendizaje
- **Rasgos dismórficos faciales**
- **Cardiopatía congénita:** defectos de tabique
- Antecedente de dificultad de **alimentación** los primeros meses de vida (SNG)
- OFT: Estrabismo, hipermetropía
- TDAH - TIS
- Ectasia piélica bilateral; hernia umbilical

Diagnóstico "posible":

- Hipotonía
- CPC; Dif alimentación
- Rasgos típicos

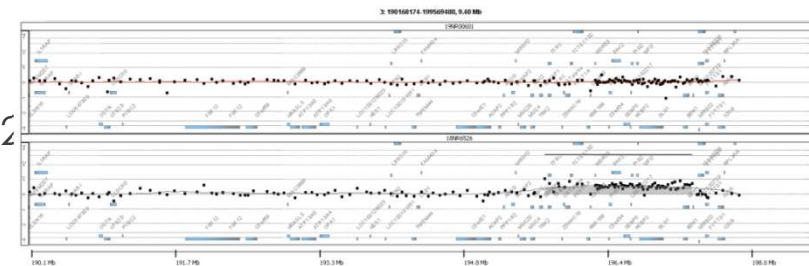


KABUKI-LIKE



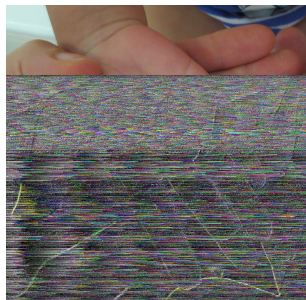
Estudios genéticos:

- MLPA y secuenciación genes *KMT2D* y *KDM6A*: normal
- Array CGH (cariotipo molecular): Duplicación de 1,6 Mb en 3q29



SÍNDROME DUPLICACIÓN 3q29

- Discapacidad intelectual leve-moderada
- Microcefalia/ macrocefalia
- Tendencia a la obesidad
- Cardiopatía congénita
- Manos con surcos aumentados



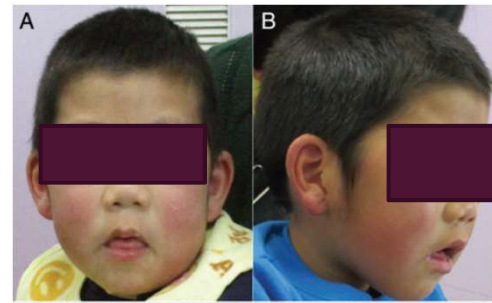
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



- CHARGE – CHD7 (remodelamiento de histonas)

- Genes Kabuki-like

- *HNRNPK* (9q21.32): Síndrome Au-Kline (5 casos)
 - Solapamiento: rasgos faciales/ Diferencias: surcos en palmas y plantas; heterotopia nodular
 - Procesos varios de regulación de expresión génica



- *RAP1A* (1p13.2) en homocigosis (1 caso) y *RAP1B* (12q15) en heterocigosis (1 caso): RAS-related Protein. Comparten rasgos faciales, microcefalia y talla baja.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



Nuevos genes “**Kabuki-like**” tras aCGH y exoma clínico

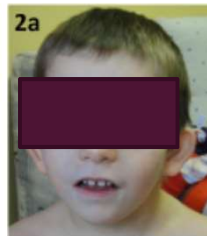
Paderova 2018:

- Deleción de 200kb en 14q11.2 (incluye C14orf12)

- *HUWE1* MS 7



- *EFTUD2* MS 6



- *GRIN1* (sin foto)



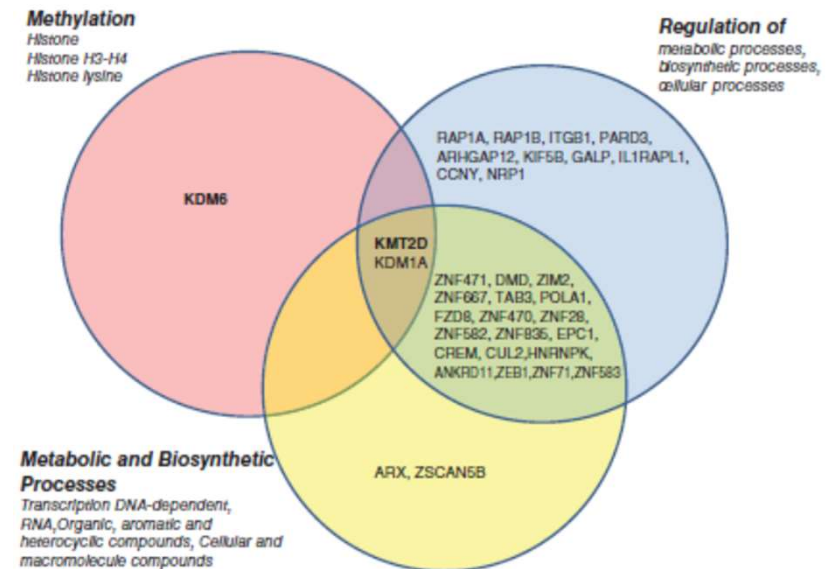
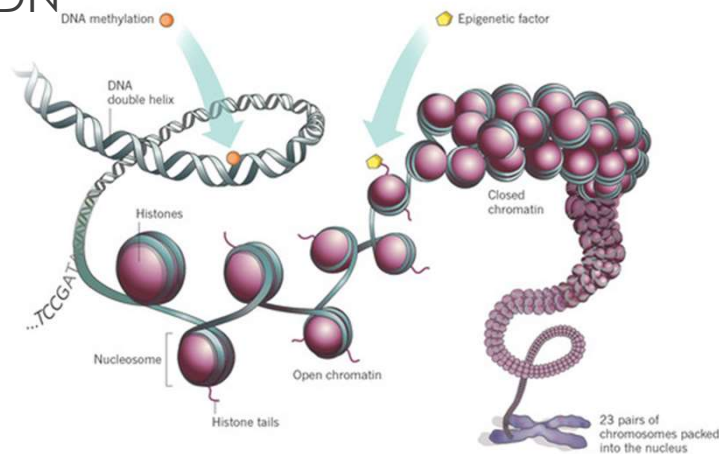
Lintas 2016:

- MS 4 Deleción de 5 Mb en 10p11.22-11.21
 - Otros reordenamientos cromosómicos
 - *ANKRD11* (KBG) y *KDM1A*, ambas *dn*
 - *RAP1A* en homocigosis
 - *HNRNPK*

EPIGENÉTICA KABUKI/ KABUKI-LIKE

Mecanismos de regulación epigenética:

- Remodelación de la cromatina
- **Modificaciones covalentes de las histonas**
- Metilación del ADN



COMENTARIOS RESUMEN

- Síndrome Kabuki: Score Makrythanasis “rasgos faciales típicos”
- Casos atípicos; solapamiento con otras entidades
- Kabuki-like: nuevos genes relacionados con regulación de la expresión génica durante desarrollo y diferenciación de tejidos
- Recomendación de emplear métodos de diagnóstico molecular: Secuenciación (masiva – incluyendo CNVs), array CGH

BIBLIOGRAFÍA

- Adam MP, et al. J Med Genet 2019;56:89–95. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105625
- Lisi EC, et al. 2008. 3q29 interstitial microduplication: A new syndrome in a three-generation family. Am J Med Genet Part A 146A:601–609.
- Sakata S, et al (2017) Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D, a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report. Front. Genet. 8:210. doi: 10.3389/fgene.2017.00210
- Paderovaa J, et al. Under the mask of Kabuki syndrome: Elucidation of genetic-and phenotypic heterogeneity in patients with Kabuki-like phenotype. *European Journal of Medical Genetics* 61 (2018) 315–321
- Lintas C, et al. Unraveling molecular pathways shared by Kabuki and Kabuki-like síndromes *Clinical Genetics* 2018;94:283–295
- Lange L., et al. A de novo frameshift in HNRNPK causing a Kabuki-like syndrome with nodular heterotopia. *Clin Genet* 2016: 90: 258–262
- Miyake N, et al. A case of atypical Kabuki syndrome arising from a novel missense variant in HNRNPK. *Clin Genet.* 2017:1–2.

GRACIAS

Agradecimientos

Las familias

Pilar AEFA-Kabuki

Anna Cueto

Fernando Santos

Sixto García



EPIGENÉTICA: MODIFICACIÓN DE HISTONAS

- 5 histonas
 - Varios tipos de modificación bioquímica
 - Mediante diferentes complejos
-
- Por ejemplo: Metiltransferasas de H3K4
 1. Metilación de histonas del nucleosoma
 2. Marca regiones promotoras y potenciadoras (enhancer) del ADN
 3. Activando la transcripción de genes específicos

