

## Síndrome de Kabuki, una causa rara de hiperinsulinismo

Meritxell Torrabías Rodas<sup>1</sup>, Tania F Nunes Cabrera<sup>2</sup>, Nativitat Esteva Nuto<sup>3</sup>, Loreto Martorell Sampol<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>3</sup>Nefrología pediátrica. Hospital Universitari de Vic. Vic, Barcelona (España)

<sup>4</sup>Genética molecular. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona (España)

### Resumen

El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, talla baja, persistencia del almohadillado fetal de los dedos y anomalías esqueléticas. En un 66-75% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A. Pueden presentar diversas afectaciones viscerales, y entre ellas alteraciones endocrinológicas como hipoglucemia, telarquia precoz y déficit de hormona de crecimiento. Exponemos el caso de una niña con síndrome de Kabuki que se presenta con hipoglucemia al nacer por hiperinsulinismo, tratada durante un año con diazóxido con buena respuesta. Se halla una nueva mutación genética en MLL2 c.33635C>G, p.C5092W no descrita con anterioridad.

**Palabras clave:** *Síndrome Kabuki, hiperinsulinismo, Hipoglucemia*

### Abstract

The diagnosis of Kabuki syndrome is based on clinical findings: unusual facial features, short stature, persistent fetal finger pad and skeletal abnormalities. In 66-75 % a genetic mutation in MLL2 or KDM6A can be identified. They may have various visceral affectations, among them endocrine disorders such as hypoglycemia, early thelarche and growth hormone deficiency. We report the case of a girl with Kabuki syndrome presenting with hypoglycaemia at birth by hyperinsulinism, treated for one year with

diazoxide with good response. A novel genetic mutation in MLL2 c.33635C>G, p.C5092W was identified.

**Key Words:** *Kabuki syndrome, hyperinsulinism, hypoglycaemia*

### Introducción

Ante un neonato con hipoglucemia grave por hiperinsulinismo e hipotonía se plantea el diagnóstico diferencial con diferentes entidades: la propia hipoglucemia o diferentes síndromes que asocian hiperinsulinismo y alteración del neurodesarrollo como son el de Beckwith-Wiedemann, Sotos, Costello, Timothy, Kabuki y los trastornos de la glicosilación<sup>(1)</sup>. El diagnóstico del síndrome de Kabuki se basa en hallazgos clínicos: rasgos faciales peculiares, que consisten en fisuras palpebrales largas, eversion del tercio externo del párpado inferior, talla baja postnatal, retraso psicomotor, persistencia del almohadillado fetal de los dedos, anomalías viscerales y esqueléticas y disfunción inmunológica. En un 66-75% puede identificarse una mutación genética en MLL2 o en KDM6A. El síndrome del maquillaje Kabuki, fue descrito simultáneamente y por primera vez en Japón en 1981<sup>(2)</sup> por Niikawa y Kuroki y el primer caso descrito en Europa fue en 1990<sup>(3)</sup>. La incidencia oscila entre 1/32.000 en población japonesa y 1/86.000 en Oceanía. En España la mayoría de casos han estado publicados por neurólogos por lo que la afectación neurológica es una manifestación común. Los casos son esporádicos, aunque se ha descrito alguno con herencia autosómica dominante. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y, desde el año 2010, con el descubrimiento de la mutación en MLL2, se puede confirmar genéticamente en un porcentaje que oscila entre el 66-75% de los pacientes. Los genes implicados son MLL2 y KDM6A que codifican proteínas importan-

### Correspondencia:

Meritxell Torrabías Rodas, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari de Vic, Francesc Pla El vigata, 1, 08500, Vic, Barcelona, España, Tel: 937027722  
E-mail: mtorrabias@chv.cat  
E-mail: txelltr@gmail.com

**Figura 1.** Facies peculiar de Kabuki, con cejas arqueadas con tercio externo más despoblado, fisuras palpebrales alargadas, punta de la nariz aplana y orejas displásicas.



tes para el mantenimiento de la cromatina y la activación de la transcripción. Miyake et al <sup>(4)</sup> encontraron, en una serie de 81 pacientes, que un 61,7% mostraban mutaciones en MLL2 y un 6,2% en KDM6A. Se ha clasificado el síndrome de Kabuki según la mutación genética que presentan en tipo 1 con afectación del gen MLL2 (también abreviado como KMT2D) localizado en el cromosoma 12q13.12 (OMIM-147920) y tipo 2 con afectación del gen KDM6A localizado en el cromosoma Xp11.3 (OMIM-300867).

### Caso clínico

Exponemos el caso de una niña que en el periodo neonatal presentó hipoglucemias e hipotonía desde la primera hora de vida. Nació a término (38,3 semanas) con un peso y longitud adecuados (3175g, +0,5 DS y 47 cm, -1,0 DS), fruto de una segunda gestación de padres sanos no consanguíneos, que cursó sin diabetes, con triple despistaje prenatal de bajo riesgo y Apgar de 8-10-10. Ante la presencia de hipoglucemia (glucemia capilar baja) se realizó extracción de sangre y orina previa al inicio de perfusión glucosada endovenosa a 4 mg/kg/min revirtiendo la hipotonía. Los resultados de laboratorio mostraron hipoglucemia (37 mg/dl) con hiperinsulinismo (18,2 mcU/ml), inhibición de la lipólisis (triglicéridos 29 mg/dl, ácidos grasos libres 0,05 mmol/l) y de la cetogénesis ( $\beta$ -hidroxibutirato <1mg/dl), con alanina, lactato, cortisol, GH y aminoácidos normales. Se trasladó al hospital de referencia de nivel superior donde en el periodo neonatal presentó ictericia que precisó fototerapia durante 4 días. Se administró hidrocortisona empíricamente sin obte-

**Figura 2.** Eversión del tercio externo del párpado inferior y orejas displásicas en nuestra paciente.



**Figura 3.** Braquidactilia del quinto dedo.



**Figura 4.** Persistencia del almohadillado fetal en nuestra paciente a los 18 meses.

ner respuesta. Ya en este período se observaban algunos rasgos como una facies peculiar, con orejas displásicas, manos y pies toscos y hernia umbilical. Con el fin de detectar hipoglucemias inadvertidas se colocó un sensor continuo de glucosa intersticial (CGMS Gold system de Medtronic®, con valores de referencia fiables entre 40-400 mg/dl) durante 3 días que objetivó hipoglucemias preprandiales que revertían con la ingesta oral. Se realizó cariotipo que fue 46 XX y estudio genético del hiperinsulinismo (SUR1, KIR6.2, GCK y HNF4 $\alpha$ ) así como del síndrome de Beckwith-Wiedemann que resultaron negativos. Se controló con glucosa endovenosa con un aporte máximo de 6 mg/kg/min durante 2 meses y diazóxido (7,5 mg/kg/día) hasta los 12 meses pudiendo retirarlo, así como alimentación oral cada 2 horas con suplementos de dextrinomaltoza. Se volvió a monitorizar la glucemia intersticial tras la retirada del diazóxido presentando normoglucemia durante todo el período de registro. El diazóxido fue bien tolerado apareciendo únicamente hirsutismo moderado como efecto secundario. Otros hallazgos clínicos que fueron evidenciándose a lo largo de los 4 primeros años de vida fueron cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado y fisuras palpebrales alargadas, cara que recordaba a "Kabuki" (cara maquillada como los actores tradicionales japoneses) (Figura 1), orejas displásicas con sordera moderada (Figura 2), retraso mental

leve-moderado, malrotación renal, talla baja, malformación de Chiari I, siringomielia, braquidactilia del quinto dedo (Figura 3) y persistencia del almohadillado fetal de los dedos (Figura 4). Por todo ello se orientó como síndrome de Kabuki a los 6 años por el servicio de genética. Se realizó estudio genético con secuenciación del gen MLL2, detectándose un cambio de nucleótido c.33635 C>G que produce una sustitución en la secuencia de aminoácidos de la proteína: C5092W en el exón 48. Dicha mutación no está descrita en la literatura, pero el análisis *in silico* mediante los programas predictores POLYPHEN v2 y SIFT califican la mutación encontrada como dañina para la función de la proteína MLL2 y por tanto potencialmente patológica. Analizando el ADN de los padres ninguno resultó portador de esta mutación. En el estudio de talla baja a la edad de 4 años (-2,64 DS), talla paterna 173 cm y talla materna 159 cm, se descartó el déficit de hormona de crecimiento (GH) en hipoglucemia espontánea (GI 37 mg/dl, GH 17,1 ng/ml) y al realizar el test de estimulación con glucagón (GH de 11,5 ng/ml), pero el IGF1 fue bajo por lo que se procedió a realizar test de generación de IGF1 (GH 0,038 mg/kg/día durante 5 días) que resultó positivo (IGF1 basal 57,2 ng/ml, post tratamiento 187 ng/ml) y con la sospecha bioquímica de GH biológicamente inactiva, aunque no se dispone del estudio genético del gen GH1, se inició tratamiento con GH a la edad de 5 años con respuesta satisfactoria, pasando de una velocidad de crecimiento de 6,4 cm/año con IGF1 de 57,2 ng/ml en el año previo al tratamiento, a 9,3 cm/año con IGF1 de 232 ng/ml en el primer año de tratamiento. La edad ósea previa al tratamiento estaba retrasada 18 meses y se mantuvo en el control radiológico al año. El siguiente y último año ha recibido el tratamiento de forma intermitente debido a los sucesivos ingresos que precisa para el tratamiento neuroquirúrgico de su malformación de Chiari I, estimando que recibió un 50% de la dosis con una velocidad de crecimiento de 7 cm/año estando suspendido en la actualidad en espera de su estabilización. Ante la persistencia de hipotonía a los 4 meses, se inició estimulación precoz y fisioterapia, así como controles en neuropediatría, donde se le practicó resonancia nuclear magnética cerebral que evidenció gliosis periventricular y occipital, las cuales no podía descartarse que fueran secundarias a hipoglucemias, así como un leve descenso de las amígdalas cerebelosas, (Malformación de Chiari I) y una adenohipófisis pequeña con neurohipófisis normal. A la edad de 5 años presentó déficits motores más marcados en extremidades superiores pero también presentes en extremidades inferiores secundarios a la Malformación de Chiari I y a la siringomielia por lo que se decidió intervención quirúrgica de la misma, con colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, con una evolución posterior tórpida por hidrocefalia con obstrucción de la válvula de deriva-

ción requiriendo reintervenciones en 4 ocasiones. Actualmente consigue el desplazamiento autónomo entre 2 y 5 metros con dificultad por debilidad importante en extremidades inferiores y fatigabilidad, por lo que mayoritariamente se desplaza con silla de ruedas. También presenta hipermetropía y astigmatismo que se corrige con lentes y obstrucción del conducto lagrimal intervenida en dos ocasiones. Presenta sordera moderada y es portadora de audífonos.

## Discusión

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Kabuki descritas clásicamente por Niikawa y Kuroki<sup>(2)</sup> en 1988 en una serie de 62 pacientes son principalmente 5: 1. Cara peculiar (100%) caracterizada por eversión del tercio externo del párpado inferior, cejas arqueadas con su tercio externo más despoblado, punta nasal deprimida y orejas prominentes; 2. Alteraciones esqueléticas (92%) incluyendo braquidactilia del quinto dedo y alteraciones de la columna vertebral; 3. Alteraciones de los dermatoglifos (93%) que incluye aumento de la curvatura cubital e hipotenar de los dedos y persistencia del almohadillado fetal en la yema de los dedos; 4. Retraso mental de leve a moderado (92%); 5. Retraso de crecimiento postnatal (83%). La persistencia del almohadillado fetal que es típico del síndrome de Kabuki, se ve también en el síndrome FG (Opitz-Kaveggia) (OMIM-305450). La telarquía precoz ocurre en un 23% de las niñas. Las cardiopatías congénitas, que incluyen el ventrículo único, comunicación interventricular o interauricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, transposición de los grandes vasos y bloqueo de rama derecha, se observa en un 31% de los pacientes. De los 62 pacientes de la serie todos fueron esporádicos. La incidencia en ambos sexos era la misma y no había correlación con el orden de nacimiento. La tasa de consanguinidad no estaba aumentada entre los progenitores y no se identificó ninguna causa externa como causa del síndrome. Estos hallazgos se hacen más evidentes durante la infancia, pasada la etapa de lactante, por esta razón el diagnóstico en el primer año de vida supone un reto para el pediatra. Con el objetivo de facilitar la detección del síndrome de Kabuki en este período Dentici *et al*<sup>(5)</sup> revisaron 16 pacientes describiendo los signos clínicos más comunes durante el primer año de vida, que fueron dismorfia facial (94%), dificultades para la lactancia (100%) e hipotonía (100%), sin encontrar diferencias en aquellos pacientes con mutación genética y aquellos que no la tenían. Braquidactilia, laxitud de articulaciones y displasia de uñas se encontraron en un 80%. Otras alteraciones fueron más frecuentes en el grupo con mutación genética: alteraciones cardíacas, esqueléticas, renales, anorectales e hipertricosis. Miyake *et al*<sup>(2)</sup> es-

tudiaron la relación entre genotipo y fenotipo, destacando que aquellos pacientes con mutaciones en MLL2 presentan con más frecuencia cejas arqueadas, hipotonía, como ocurrió en nuestra paciente, y braquidactilia del quinto dedo en la etapa de lactante. Mientras que todos los que tienen mutación en KDM6A presentan talla baja, sólo la mitad de los que tienen mutación en MLL2 la presentan. Asimismo, Makrythanasis et al <sup>(6)</sup> revisaron a 86 pacientes diagnosticados por criterios clínicos de Síndrome de Kabuki, constataron una mayor afectación en aquellos pacientes con mutación en MLL2 que en aquellos que no la presentaban, como orejas displásicas, cejas arqueadas con tercio externo despoblado, punta nasal deprimida, escleróticas azules y labio superior fino e inferior grueso. Se han descrito otras manifestaciones sistémicas en pacientes con Síndrome de Kabuki como malabsorción, trombocitopenia y anemia autoinmune <sup>(7)</sup>. En cuanto a las alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Kabuki podemos encontrar telarquía precoz, talla baja e hipoglucemia <sup>(8)</sup>. La hipoglucemia, aunque es un hallazgo poco frecuente (6-8%), es muy importante que sea reconocida lo más precozmente posible para reducir la morbilidad neurológica a largo plazo de estos pacientes que ya tienen una alta prevalencia de dificultades de aprendizaje y las hipoglucemias conllevan aún más daño cerebral. El estudio de referencia para detección de hipoglucemia sigue siendo la determinación de glucemia venosa y no intersticial, además este último no está disponible en todos los centros y la interpretación de sus datos está aún sujeta a limitaciones, especialmente fuera de los pacientes con diabetes mellitus. La hipoglucemia en estos pacientes puede aparecer tanto en el periodo neonatal como más tardíamente a lo largo de la vida y puede ser transitoria o persistente. Subbarayan y Hussain <sup>(9)</sup> describieron a cuatro pacientes con hipoglucemia persistente al nacer, dos de las cuales eran secundarias a hiperinsulinismo, que es la causa más frecuente como el caso de nuestra paciente, una secundaria a déficit de hormona de crecimiento y en otro paciente no se encontró la causa. El tratamiento recibido en los casos de hiperinsulinismo fue el diazóxido, en un caso se pudo retirar a los 5 años de edad y en el otro todavía lo recibe a la edad de 3 años, a una dosis entre 7-10mg/kg/día, tratamientos más prolongados que en nuestra paciente que se pudo retirar al año de vida. El tercer paciente presentaba hipoglucemia secundaria a déficit de hormona de crecimiento, hay descritos cuatro pacientes previos en la literatura. El paciente sin causa clara de la hipoglucemia se manejó con alimentación continua nocturna y fraccionada diurna a través de gastrostomía. Este último caso tenía mutación en el gen MLL2, lo que sugiere un nuevo mecanismo productor de hipoglucemia en el síndrome de Kabuki diferente del hiperinsulinismo y del déficit de hormona de crecimiento. Tres de los cuatro

pacientes presentaban mutación en el gen MLL2, como ocurrió en nuestra paciente, lo que sugiere que dicho gen puede estar involucrado en la fisiología de la glucosa. Hay un paciente descrito en la literatura con déficit de ACTH como causa de hipoglucemia persistente <sup>(10)</sup>. Lo que está aún por descubrir es cómo la función de activar la transcripción del gen MLL2 puede actuar en la liberación de la insulina pancreática, desencadenando hipoglucemia por hiperinsulinismo. Hay 4 casos más publicados previamente de hipoglucemia por hiperinsulinismo. Referente al déficit de hormona de crecimiento, se han descrito algunos casos en la literatura que han provocado hipoglucemias y que han sido tratados con hormona de crecimiento <sup>(11)</sup>, y uno de disfunción neurosecretora de la hormona de crecimiento que también presentaba diabetes insípida <sup>(12)</sup>. En la serie de 48 pacientes con síndrome de Kabuki de Armstrong et al <sup>(7)</sup>, el retraso de crecimiento aparece en el 35%, en tres había un retraso de la maduración ósea y en dos déficit de hormona de crecimiento. El retraso de crecimiento de estos niños en los primeros años de vida se ve influenciado por el fallo de medro secundario a las dificultades para la alimentación que presentan hasta en un 56%, patrón que puede invertirse cuando llega la pubertad apareciendo obesidad en un 29%. En el estudio KIGS <sup>(13)</sup> y hasta el año 2012 hay registrados 29 niños con síndrome de Kabuki tratados con hormona de crecimiento, ninguno de ellos había nacido pequeño para la edad gestacional. Su talla media antes de iniciar el tratamiento con GH era de -3,55 DS, pasando a -2,58 DS al primer año y a -2,17 DS al final del segundo año. Aunque el tratamiento consiguió mejorar la talla no se llegó a la talla diana en ninguno de ellos. En el caso de nuestra paciente se sospechó, aunque no se dispone de la confirmación genética, de síndrome de hormona de crecimiento biológicamente inactiva como causa de la talla baja postnatal y fue tratada con hormona de crecimiento con buena respuesta. No relacionamos las hipoglucemias con esta patología ya que la resolución de las hipoglucemias ocurrió cuatro años antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Entre las niñas con síndrome de Kabuki la telarquía precoz (19%) suele ser aislada sin otros signos de impregnación estrogénica. En un 6% de las niñas se observa hipoplasia de los labios genitales. Entre los niños se describe criptorquidia (15%), hipospadias (7%) y micropene (4%) <sup>(7)</sup>. Referente a la malformación de Chiari I asociada a déficit de GH de nuestra paciente y la progresión de su siringomielia, la relación con el tratamiento con GH no está clara. En publicaciones recientes se ha concluido que no hay suficiente evidencia de la eficacia del tratamiento con GH en la mejoría de la siringomielia en pacientes con malformación de Chiari I y déficit de GH. Por otro lado aun no se han podido identificar qué factores serían predictivos de una buena respuesta terapéutica, por lo que las

recomendaciones actuales son seguimiento muy estrecho del desarrollo de síntomas y de pruebas de imagen frecuentes en estos pacientes<sup>(14)</sup>.

## Conclusiones

Es importante conocer el síndrome de Kabuki como causa de hiperinsulinismo neonatal transitorio, y que si se presenta asociado a otras anomalías congénitas nos pueden orientar al diagnóstico y en algunos casos confirmarlo genéticamente. La hipoglucemia por hiperinsulinismo es una causa importante de hipoglucemia en pacientes con síndrome de Kabuki, que responde bien al tratamiento médico. Un diagnóstico precoz y un manejo terapéutico correcto beneficiará a estos pacientes reduciendo las secuelas neurológicas propias de la hipoglucemia, las cuales constituyen una comorbilidad añadida sobre el retraso mental que presentan ya la mayoría de ellos. Y para finalizar, el conocimiento de este síndrome sospechado por los hallazgos clínicos nos permitirá acotar las exploraciones complementarias a realizar y evitar otras innecesarias.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Aguilera S, Botella MP, Ocio I. Síndrome de Kabuki en el diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal. *An Pediatr* 2009;70:91-93
2. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*. 31:565-589, 1988.
3. Clarke L, Hall J. Kabuki make-up syndrome in three caucasian children. *Am J Hum Genet*.47(suppl):A52,1990.
4. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet*. 2013; Part A 161A:2234-2243.
5. 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 Feb;100(2):158-164.
6. Makrythanasis P, Van Bon BW, Steehouwer M, Rodríguez-Santiago B, Simpson M, Dias P et al. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clin Genet*. 2013 Dec;84(6):539-545.
7. Ming JE, Russel KL, McDonald-McGinn DM, Japlan P, Zackai EH. Unusual systemic manifestations in Kabuki syndrome: Hypoglycemia, malabsorption, and autoimmune thrombocytopenia and anemia. *Am J Hum Genet* 2001; 69(suppl):620.
8. Armstrong L, Moneim A, Aleck K, Aughton D, Baumann C. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet* 2005; 132A:265–272.
9. Subbarayan A, Hussain K. Hypoglycemia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2014 Feb;164A(2):467-471.
10. Ma KH, Chow SN, Yau FT. Isolated adrenocorticotropin deficiency in a child with Kabuki syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18: 607–609.
11. Gabrielli O, Bruni S, Bruschi B, Carloni I, Coppa GV. Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement. *Clin Dysmorphol* 2002;11:71-72.
12. Tawa R, Kaino Y, Ito T, Goto Y, Kida K, Matsuda H. A case of Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:412-415.
13. Ranke MB, Price DA, Reiter EO. Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007, pp I-XVI (DOI:10.1159/000101493). KIGS Data as of January 2012.
14. Naftel RP, Shane R, Menendez J, Jerry W. Progression of Chiari I malformations while on growth hormone replacement: a report of two cases. *Childs Nerv Syst* 2013;29:2291-2294.