

Multimed 2019; 23(3)

Mayo-Junio

Caso Clínico

## **Síndrome de kabuki y déficit selectivo de IgA: presentación de un caso**

Kabuki syndrome and selective IgA deficiency: presentation of a case

Síndrome de Kabuki e deficiência seletiva de IgA: apresentação de um  
caso

Ms.C. Enf. Infecc. Caridad de las Mercedes Borrero Tablada.<sup>1\*</sup>

Esp. II Pediat. Marlin Estela Masó Zamora.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital. Pediátrico Docente "General Luís Milanés". Bayamo. Granma, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. E-mail: [caryb@infomed.sld.cu](mailto:caryb@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

Se realizó la presentación de un caso clínico de una paciente con el Síndrome de Kabuki, remitida a la consulta de Inmunología del Hospital Pediátrico Docente "General Luís Milanés", de Bayamo, Granma, porque presentaba lesiones eccematosas en todas las regiones húmedas de la piel del cuerpo y dermatitis atópica en extremidades superiores e inferiores que a pesar de los diferentes tratamientos reaparecía con frecuencia unido al antecedente de que durante la niñez temprana presentó episodios frecuentes de rinitis alérgica, otitis, faringoamigdalitis y catarros. Teniendo en cuenta la sintomatología se realizaron estudios serológicos (cuantificación de inmunoglobulinas, hemograma con diferencial y conteo total de eosinófilos) para evaluar la inmunidad, obteniéndose una inmunodeficiencia primaria (Déficit Selectivo de IgA), Eosinofilia e Hiperinmunoglobulinemia E. Estos resultados aportan a la comunidad científica datos que ayudan a caracterizar el Síndrome de Kabuki en la

esfera de la inmunidad puesto que se ha descrito muy poco el comportamiento sérico, además de constatar que los múltiples procesos infecciosos que aparecen pueden estar condicionados por las inmunodeficiencias de tipo primario (porque la patogenia de ambas, aunque no está muy clara se ha planteado que aparece a nivel de los cromosomas), aumentando la susceptibilidad; de lo anterior se señala la importancia de este trabajo, además permite ofrecer a los familiares de los pacientes y a ellos mismos mejor orientación, tratamiento, pronóstico y calidad de vida.

**Palabras clave:** Kabuki, síndrome de Niikawa y Kuroki.

#### **ABSTRACT**

The presentation of a clinical case of a patient with the Kabuki Syndrome, submitted to the Immunology clinic of the Teaching General Hospital "General Luis Milanés", of Bayamo, Granma, was presented eczematous lesions in all the moist regions of the skin of the body and atopic dermatitis in the upper and lower extremities that, despite the different treatments, recurred frequently, together with the history of frequent episodes of allergic rhinitis, otitis, pharyngotonsillitis and colds during early childhood. Taking into account the symptoms, serological studies (immunoglobulin quantification, differential blood count and total eosinophil count) were performed to evaluate the immunity, obtaining a primary immunodeficiency (Selective IgA Deficit) eosinophilia and hyperimmunoglobulinemia E. These results provide the scientific community with data that help to characterize Kabuki Syndrome in the immunity field since the serum behavior has been described very little, besides confirming that the multiple infectious processes that appear can be conditioned by immunodeficiencies of type primary (because the pathogenesis of both, although it is not very clear has been raised that appears at the level of the chromosomes), increasing its susceptibility. The above indicates the importance of this work, it also allows to offer the relatives of the patients already they themselves better orientation, treatment, prognosis and quality of life.

**Key words:** Kabuki, Niikawa and Kuroki syndrome.

**RESUMO**

A apresentação de um caso clínico de um paciente com síndrome de Kabuki, referiu-se à consulta Imunologia Pediátrica Teaching Hospital "General Luis Milanés", de Bayamo, Granma foi feita, porque apresentava lesões eczematosas em todas as regiões úmidas da pele corpo e dermatite atópica em extremidades superior e inferior que, apesar dos diferentes tratamentos reaparecer frequentemente ligados à história de que durante episódios frequentes primeira infância apresentados de rinite alérgica, otite, faringite e resfriados. sintomas dadas estudos sorológicos (quantificação de imunoglobulinas, contagem de sangue com diferencial e contagem total de eosinófilos) foram realizados para avaliar a imunidade, a obtenção de uma imunodeficiência primária (deficiência de IgA selectiva), eosinofilia e Hiperimunoglobulinemia E. Estes resultados fornecem a comunidade dados científicos que ajuda a caracterizar a síndrome de Kabuki na área da imunidade tal como descrito comportamento soro muito pequena, para além de considerar que os vários processos infecciosos que apareça podem ser influenciadas pelo tipo primário imunodeficiências (porque a patogénese de ambos, embora não seja muito claro, foi sugerido que aparece ao nível dos cromossomos), aumentando a suscetibilidade; Diante do exposto, destaca-se a importância deste trabalho, bem como proporcionar melhor orientação, tratamento, prognóstico e qualidade de vida aos familiares dos pacientes e a si mesmos.

**Palavras-chave:** síndrome de Kabuki, Niikawa e Kuroki.

Recibido: 13/4/2019

Aprobado: 30/5/2019

**Introducción**

El Síndrome de Kabuki también conocido como (Síndrome de Niikawa Kuroki o Síndrome del Maquillaje Kabuki), deriva su nombre a partir de su descripción por primera vez en el año 1981 por Niikawa Kuroki y colaboradores respectivamente, en la población pediátrica japonesa. <sup>(1-3)</sup> Es una afección rara, con apariciones similares independientemente de las razas y regiones del planeta con un estimado de 1 por cada

32.000 recién nacidos vivos.<sup>(4)</sup> A nivel fisiológico las personas con esta enfermedad suelen presentar rasgos faciales característicos, como la presencia de eversión del tercio lateral del párpado inferior (dobles excesivas en la piel de los párpados que permiten ver la parte interna de éste desde el exterior), abertura lateral de los párpados alargadas de una forma que se asemeja a la fisonomía ocular de las personas orientales, puente nasal ancho y con la punta hacia dentro, orejas grandes y en forma de asa y cejas gruesas y arqueadas. Los dientes también suelen presentar alteraciones. Suárez Guerrero,<sup>(5)</sup> expresa que en Europa hay aproximadamente 15.000 pacientes de Kabuki. España ha descrito alrededor de 5 casos, todos ellos de una misma región<sup>5</sup>. De igual forma también se reportan casos en Francia, Colombia, Paraguay, México con similares características clínicas. Atendiendo a lo observado en la literatura, el trastorno se presenta preferentemente en el sexo masculino.<sup>(6)</sup> El Dr. Niikawa ha documentado al menos 100 casos en Japón y una genetista de Brasil ha reportado al menos 15 familias afectadas en su país.<sup>(4)</sup> Los informes hechos en la literatura médica insisten en que hay que desmitificar la creencia de que este cuadro es propio de la etnia oriental, como se observa por la importante aportación desde otros lugares del mundo.<sup>(7,8)</sup>

Existe en la actualidad una red de este síndrome, conocida como ha sido reportado como «La Red del Síndrome Kabuki» (RSK) y puede decirse que ha sido contactada ya por más de 180 familias, y el número sigue creciendo. La RSK en Holanda tiene cerca de 20 miembros en un área geográfica pequeña.

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuente y se caracteriza por concentraciones en el suero de IgA disminuidas (IgA del suero < 0,7 g/l) según los estándares del laboratorio en Granma y niveles normales de IgG e IgM,<sup>(9,10)</sup> aunque algunos pacientes son afectados por infecciones repetidas del tracto respiratorio superior y/o gastrointestinal.<sup>(11)</sup>

A pesar de su alta frecuencia, se conoce muy poco acerca de los mecanismos etiopatogénicos que conducen a esta anomalía inmunológica.<sup>(12)</sup> Existe un debate considerable en cuanto a que si los individuos con deficiencia selectiva de IgA son “normales” o tienen enfermedades concomitantes significativas. Los estudios con

pacientes individuales y los estudios extensivos de grandes cantidades de sujetos, sugieren que la ausencia de IgA predispone a varias enfermedades.<sup>(12)</sup>

### Patogenia genética

El síndrome de Kabuki no tiene una patogenia muy clara, aunque se ha planteado que se trata de un desorden congénito muy raro causado por unas mutaciones en el gen MLL2. La proteína MLL2 es un escritor epigenético que añade grupos de metilo a un aminoácido lisina en la posición 4 de la histona H3 es decir, no son capaces de escribir bien su código epigenético y la consecuencia son los síntomas de la enfermedad que provoca múltiples anomalías congénitas y retraso mental.<sup>(13)</sup>

Se ha especulado en artículos de genética que Kabuki es causado por una microsupresión de un cromosoma. Una parte muy pequeña que faltó en formarse en uno de los cromosomas, un cambio tan pequeño que sería imposible detectarse en un análisis rutinario de los cromosomas.

Varios autores describen una duplicación submicroscópica en el cromosoma 8, porción 8p 22-23; esto quiere decir que en lugar de una cantidad disminuida de material genético, se formó una pequeña adición, o sea que los mensajes transcritos a las células para estos genes en particular son incorrectos.<sup>(14,15)</sup>

Debido a que el síndrome de Kabuki tiene tantas características o rasgos, es muy probable que no todos los niños tengan la duplicación en los mismos genes.

Por otro lado el déficit selectivo de IgA (DIgA) y la inmunodeficiencia común variable (IDCV) se definen entre las formas más comunes de inmunodeficiencia primaria. La ocurrencia del déficit selectivo de IgA y la (IDCV) ha sido reportada en familias, existe un fuerte agrupamiento natural de ambas enfermedades y la similitud de los defectos subsiguientes de células B, lo que sugiere el involucramiento de factores genéticos no identificados en la patogénesis de ambas. La deficiencia de activador transmembrana e interactor CALM (TACI) se observó en pacientes con IDCV y DIgA.<sup>(14,15)</sup>

Los resultados muestran que la DIgA y la IDCV pueden ser manifestaciones fenotípicas diferentes del mismo, o similar, fondo genético; por lo general disminuye el número de células B IgA que se vincula con la disminución en la síntesis o liberación de IgA, o bien

con deterioro en la diferenciación de células plasmáticas IgA, más que ausencia de linfocitos B tipo IgA. <sup>(16)</sup>

La progresión de DIgA en IDCV reportada en varios casos, muestra que la DIgA puede ser un estadio de desarrollo en la evolución a IDCV. <sup>(17)</sup>

## Presentación del caso

Paciente femenina MPR, de 9 años de edad, que llega a la consulta de Inmunología del Hospital Pediátrico "General Milanés", de Bayamo, remitida desde la consulta de Dermatología porque presentaba lesiones eccematosas en todas las regiones húmedas de la piel del cuerpo y dermatitis atópica en la piel expuesta de extremidades superiores e inferiores.

Al realizarle interrogatorio a los padres expresaron que durante la niñez temprana presentó múltiples ingresos por infecciones urinarias, y episodios frecuentes de rinitis alérgica, otitis, faringoamigdalitis, catarros a repetición y ahora tiene lesiones de la piel que a pesar de los diferentes tratamientos recidiva con frecuencia; agregaron que el diagnóstico del Síndrome de Kabuki se realizó en la etapa de niñez temprana. Se reconocen como antecedentes:

**APF:** atopia (tíos paternos asma bronquial persistente moderada)

Abuelo materno: alergia al polvo y la humedad

Antecedentes maternos:

- ✓ edad de la madre durante el embarazo: 31 años
- ✓ madre cardiópata e hipertensa, ingresada desde el segundo trimestre del embarazo por constituir riesgo obstétrico

Los estudios inmunológicos revelaron disminución de los valores de IgA mientras que la IgG e IgM normales (IgA: 0.577 g/l; IgG: 11.303g/l, e IgM: 1.356g/l); además niveles elevados de IgE (>200UI/ml) y del conteo total de eosinófilos 0,400u/mmol; en el hemograma con diferencial Hb: 12,4 g/l; Leuco: 7,0 x10<sup>9</sup> /l; Pol: 042%; Linfo: 041%; Eo: 0,7%.

Desde la niñez temprana las enfermedades infecciosas demoraron más en curarse, a diferencia de otros niños de igual su grupo etario y siempre se medicaron antibióticos

para resolver los cuadros, (registrado en historia clínica de la paciente). Esta paciente tiene las características fenotípicas descritas por varios autores. (Fig. 1, Fig. 2 y Fig.3)

Valoración por los especialistas del Centro de Diagnóstico y Orientación (CDO)

-Pensamiento concreto, dificultad para detectar las características similares y diferentes más esenciales de los objetos, poco entrenamiento para realizar generalizaciones, dependencia para cumplir las actividades complejas.

-Problemas en la organización visual de la realidad, en las relaciones espaciales entre objetos y en la coordinación psicomotora.

-Problemas en la motricidad fina, letra ilegible, dificultades en los trazos y enlaces.

-Pérdida en la estabilidad, dificultades en el control muscular.



**Fig. 1.** Fotografía extraída de la literatura



**Fig. 1.** Fotografía de la paciente MPR (Caso clínico).



**Fig. 3.** Características fenotípicas y de las extremidades superiores.

## Discusión

El síndrome de Kabuki es una extraña y poco habitual enfermedad en la que, quien lo padece, manifiesta una serie de características fisiológicas distintivas junto a una discapacidad intelectual y alteraciones fisiológicas que pueden revestir gran gravedad. En la mayoría de los casos previos publicados, rasgos faciales peculiares (aspecto global orientaloide presentes desde las primeras etapas de la vida, junto con el retraso del crecimiento postnatal y las tempranas desviaciones en el desarrollo psicomotriz), permiten establecer precozmente la sospecha diagnóstica, unido a varias alteraciones: características faciales peculiares (100 %), anomalías esqueléticas (92 %), anomalías de los dermatoglifos (93 %), retraso mental (92 %), baja estatura (83 %).<sup>(18)</sup>

Las características fenotípicas observadas se correspondieron con las descritas en la literatura (eversión palpebral inferior, dentadura anormal, cejas arqueadas, pestañas largas, orejas malformadas y fisuras palpebrales largas) además del desarrollo psicomotor.

Aunque se han referido ampliamente aspectos fenotípicos, se conoce muy poco del comportamiento serológico, sobre todo de la respuesta inmune en estos niños, que en esta paciente puede estar relacionado con la presencia de factores genéticos en la patogenia, que a su vez condicionen la aparición de inmunodeficiencias asociadas del tipo de Inmunodeficiencias Primarias como el déficit selectivo de IgA y otras asociadas a la evolución de la enfermedad como la Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV).



En el caso que se estudia se observó la disminución de IgA en el suero, antecedentes patológicos personales y familiares de atopia (asma bronquial persistente severa y moderada), e infecciones a diferentes niveles: infecciones respiratorias (faringoamigdalitis, cuadros gripales, otitis, infecciones senopulmonares), en la etapa de la niñez temprana y actualmente lesiones cutáneas (micosis ungueal y dermatitis atópica), e infecciones en el aparato gastrointestinal por protozoos (giardiasis). No debe descartarse que esta paciente con déficit de IgA pudiera estar en un estadio del desarrollo en la evolución a IDCV, tal como lo plantean otros autores. <sup>(19,20)</sup>

Varios autores plantean la susceptibilidad de los pacientes con Síndrome de Kabuki a la infección por varios patógenos (virus, bacterias, hongos y parásitos), que en este caso clínico pudiera explicarse porque existen diversas enfermedades que se relacionan con la deficiencia selectiva de IgA, debido a la exposición aumentada o prolongada a diferentes agentes microbianos, antígenos no replicantes como consecuencia del propio déficit de la IgA secretora. <sup>(21)</sup>

Otra cuestión a señalar es que en análisis epidemiológicos de poblaciones con atopias la prevalencia de la deficiencia selectiva de IgA es de 1:400, lo que sugiere que estos pacientes con déficit selectivo de IgA en sus secreciones pueden absorber con mayor rapidez proteínas alergénicas, incrementando la formación de anticuerpos tipo IgE <sup>(22)</sup> como sucede en el caso que nos ocupa. Las enfermedades alérgicas en pacientes con deficiencia selectiva de IgA a menudo son más difíciles de controlar que las mismas alergias en otros sujetos. Los síntomas alérgicos en estos enfermos pueden desencadenarse por infección, así como por agentes ambientales. <sup>(21)</sup>

El monitoreo inmunológico de estos pacientes podría ser efectivo para el tratamiento de los signos y síntomas dependiente de las afecciones acompañantes; por lo que recomendamos que a todos los pacientes diagnosticados con Síndrome de Kabuki se le realicen estas pruebas para determinar no solamente el Déficit de IgA sino también otro tipo de Inmunodeficiencias, que favorecería, la evolución y el mejoramiento de la calidad de vida, ya que no hay cura conocida.

Coincidimos con otros autores en la importancia de fomentar el conocimiento de este síndrome, no sólo entre los distintos especialistas pediátricos que puedan verse implicados, sino también en las especialidades afines a la pediatría como los

inmunólogos, para posibilitar unido al diagnóstico temprano la caracterización del Síndrome de Kabuki teniendo en cuenta aspectos inmunológicos aportando un conocimiento más completo y abarcador a la comunidad científica permitiendo ofrecer a los padres una completa orientación sobre el pronóstico, manejo y futuro de estos pacientes.

### **Conclusiones**

La paciente con Síndrome de Kabuki presentó un tipo de inmunodeficiencia primaria (Déficit Selectivo de IgA) con valores normales de IgG e IgM y valores elevados de IgE (Hiperinmunoglobulinemia E) y de Eosinófilos, condicionando la aparición de varias enfermedades de etiología múltiple (virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias y alérgicas).

### **Referencias bibliográficas**

1. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsaw T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: A Syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protuding ears, and postnactal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99(4): 565-9.
2. Kuroki Y, Suzuki Y, Chio 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* 1981; 99(4): 570-3.
3. 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 - 8.
4. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988; 31(3): 565-89.
5. Suárez Guerrero JL, Ordóñez Suarez AA, Contreras García GA. Síndrome de Kabuki. *An Pediatr (Barc)* 2012; 30(20): 980-6.

6. Osorio Alarcón C, Olaya Mantilla D, Silvera Redondo C, Garavito Galofre P. Síndrome de Kabuki: presentación de un Caso y Revisión de la Literatura. Salud, Barranquilla 2016 Sep; 32(3): 565-75.
7. Pascua Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Velázquez Fragua R, Palencia R. Síndrome del maquillaje Kabuki. A propósito de 18 casos españoles. Rev Neurol 2005; 40(8): 473-8.
8. Guo Z, Liu F, Jun Li H. Novel KDM6A splice-site mutation in kabuki syndrome with congenital hydrocephalus: a case report. BMC Medical Genetics 2018; 19(1): 206–62.
9. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos Asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento. An Pediatr (Barc) 2012; 76(5): 261-7.
10. Hernández DR. de la, Sánchez Castañeda N, Villa Jiménez O, Gómez Cabezas EJ. Inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de inmunoglobulina A en pacientes celíacos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2016 Sep; 32(3): 394-402.
11. Reyes Reyes E, Pupo Rodríguez O, Bello Rodríguez M, Blanco MM. Trastornos Inmunitarios y Giardiasis. Rev Zoylo Marinelo 2001; 14: 2-8.
12. Hummelshoj L, Ryder LP, Nielsen LK, Nielsen CH, Poulsen LK. Class switch recombination in selective IgA-deficient subjects. Clin Exp Immunol 2006; 144: 458-66.
13. Cueto González AM. Características clínicas de síndrome de kabuki. 1ª Jornada del síndrome de kabuki. [Internet]. Barcelona: AEFA; 2017. [citado 26/3/2019]. Disponible en:  
<http://sindromekabuki.es/jornadas/Caracter%C3%ADsticas%20Cl%C3%ADnicas%20S%C3%ADndrome%20Kabuki.pdf>
14. Suárez Guerrero JL, Contreras García GA. Síndrome de Kabuki: caracterización clínica, estudios genéticos, manejo preventivo de las complicaciones y asesoría genética. Medicas UIS 2012 Apr; 25(1): 19-27.
15. Lahera Sánchez T. Conexión entre inmunodeficiencia primaria y autoinmunidad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2010 Dic; 26(3): 198-205.
16. Ramírez Vázquez H. Identifican la base epigenética de la inmunodeficiencia. Noticias de Salud [Internet] 2015 [citado 27/3/2019]. Disponible en:

<https://www.immedicohospitalario.es/noticia/5891/identifican-la-base-epigenetica-de-la-inmunodeficiencia-comun-variable-mediante-el-estudio-de-gemelos-identicos>

17. Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. Clin Immunol Immunopathol 1996; 80: 333–5.
18. Suárez J, Ordóñez A, Contreras G. Síndrome de Kabuki. An Pediatr (Barc) 2012; 77(1): 51-6.
19. Berrón Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común Variable. Rev Alerg Mex 2017; 64(1): 87-108.
20. Oliveira Serra FA. de, Mosca T, Santos de Menezes MC, Neves Forte C. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de IgA. Rev Alerg Mex 2017; 64(1): 34-9.
21. Rodríguez Zúñiga MJ, Cortez Franco F, Qujiano Gomero E. Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico. Dermatol Rev Mex 2017; 61(6): 506-13.
22. Tagle MT, Melys A, Castillo A, Norambuena X, Quezada A. Síndrome Hiper igE: a propósito de tres casos clínicos. Rev Chil Pediatr 2014; 85(3): 328-36.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.