

Cardiopatías congénitas en el síndrome de Kabuki. Estudio de 13 pacientes

Congenital heart disease in kabuki syndrome. Study of 13 patients

Jesus De Rubens-Figueroa,¹ Roberta Gómez Díaz-Barreiro,² Emiy Yokoyama³

Resumen

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Kabuki (SK) es una condición genética rara que se caracteriza por múltiples malformaciones congénitas, retraso en el neurodesarrollo, talla baja, dismorfias faciales características, cardiopatía congénita y anomalidades esqueléticas. Se calcula una frecuencia de 1 en 32,000 nacidos vivos.

OBJETIVO: Mostrar la frecuencia de presentación de la afección cardiaca y el tipo de cardiopatía que se presenta en los pacientes con SK de nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de los últimos 10 años de los expedientes, donde se revisaron: edad, género, características clínicas y cardiológicas, tratamiento y evolución. Se realizó estadística descriptiva, usando frecuencias simples y medianas en las variables continuas.

RESULTADOS: Se encontraron 13 pacientes con datos clínicos de síndrome de Kabuki cuyas principales características clínicas fueron las dismorfias faciales, anomalidades esqueléticas y manos anormales. El 30% cursó con cardiopatía, las más frecuentes fueron las comunicaciones interauricular e interventricular. Se les dio tratamiento médico a 2 y quirúrgico a los otros 2. No se presentó en nuestro estudio pacientes con dilatación aórtica y/o coartación de la aorta, aunque nuestra muestra es muy pequeña. Hasta la actualidad todos viven con clasificación de Ross I, con un seguimiento de 3 a 10 años.

CONCLUSIONES: Es recomendable realizar la valoración cardiológica en cuanto se realice el diagnóstico de síndrome de Kabuki. El pronóstico requiere de seguimiento etiológico clínico con monitoreo anual visual, auditivo y asesoramiento genético.

PALABRAS CLAVE: Cardiopatía congénita, síndrome de Kabuki, defectos cardiacos septales.

Abstract

INTRODUCTION: Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic condition characterized by multiple congenital malformations, neurodevelopmental delay, short stature, characteristic facial dysmorphism, congenital heart disease, and skeletal abnormalities. A frequency of 1 in 32,000 live births is estimated.

OBJECTIVE: The propose of the study is to see the frequency of presentation of heart disease and the type of heart disease that occurs more frequently in patients with KS.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, cross-sectional and observational review of the last 10 years of the records was carried out, where age, gender, clinical and cardiological characteristics, treatment and evolution were reviewed. Descriptive statistics were performed, using simple and median frequencies in the continuous variables.

RESULTS: Thirteen patients were found with clinical manifestations of Kabuki syndrome. The main clinical features were facial dysmorphias, skeletal abnormalities, and abnormal hands. Thirty percent had heart disease, the most frequent being atrial and interventricular septal defects. Two were given medical treatment and the other two were given surgical treatment. There were no patients with aortic coarctation and or aortic dilatation in our study, although our sample was very small. To date, they all live with the Ross I classification, with a follow-up of 3 to 10 years.

¹ Servicio de Cardiología y Laboratorio de Ecocardiografía.

² Servicio de Pediatría.

³ Servicio de Genética.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 04 de febrero de 2022

Aceptado: 14 de noviembre de 2022

Correspondencia

Jesús De Rubens Figueroa
derubens@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: De Rubens Figueroa J, Gómez Díaz-Barreiro R, Yokoyama E. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Kabuki. Estudio de 13 pacientes. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (1): 1-6.

CONCLUSIONS: It is recommended as soon as the diagnosis of Kabuki syndrome is made, to carry out a cardiological evaluation. The prognosis requires clinical etiological follow-up with annual visual and auditory monitoring and genetic counseling.

KEYWORDS: Congenital Heart Defects, Kabuki syndrome, Heart Septal Defects.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki (SK) es una enfermedad rara que se caracteriza por: dismorfias faciales características, talla baja, retraso en el neurodesarrollo y un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan varios sistemas. Fue descrito por primera vez en Japón en 1981 y se le nombró así porque las características faciales recordaban el maquillaje de los actores en Kabuki, un teatro tradicional Japonés.^{1,2} Anteriormente, se consideraba más frecuente en asiáticos, sin embargo, actualmente se sabe que la prevalencia del SK a nivel mundial es de 1 en 32,000 nacidos vivos, en cualquier etnicidad.^{3,4} La etiología del síndrome se describió hace una década aproximadamente⁵ y desde entonces se han logrado confirmar la sospecha diagnóstica en la mayoría de los pacientes.

Sus principales características son: retraso psicomotor (67%), talla baja (42%), dismorfias faciales (100%), cardiopatía congénita (28-80%), anomalías esqueléticas y dermatológicas (83%).⁶ La finalidad de este estudio es ver la frecuencia de presentación de la afección cardiaca y el tipo de cardiopatía que se presenta con más frecuencia en los pacientes con SK.

MATERIALES Y MÉTODOS

En un estudio retrospectivo y transversal se realizó una revisión de expedientes, de los ecocardiogramas y notas quirúrgicas del 2010-2020 en nuestra Institución con el apoyo del cardiólo-

go pediatra, además, en el servicio de genética, se revisó de forma detallada a cada paciente tomando en cuenta sus características clínicas, incluyendo dismorfias mayores y menores.

El estudio ecocardiográfico en todos los pacientes se realizó con un ecocardiógrafo Philips modelo EPIC7C, con trasductores 8-5, 5-1 MHz.

Se elaboró una base de datos en el programa Excel de todas las variables seleccionadas en el estudio, realizando análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 21.

Se realizó estadística descriptiva, usando frecuencias simples y medianas en las variables continuas. Se describen los resultados usando tablas.

RESULTADOS

Se revisaron expedientes del Instituto de los últimos 10 años, en donde se encontraron 13 pacientes con el diagnóstico clínico de SK, 7 del sexo femenino y 6 del masculino, esto da una relación 1.16:1. Con media de edad 5.4 años y mediana de 5 años (1 año 4 meses a 11.3 años). Todos los pacientes fueron considerados como casos nuevos.

Las principales características clínicas fueron las dismorfias faciales, anomalías esqueléticas y manos anormales. Ninguno cursó con cianosis, o insuficiencia cardiaca, 2 con detección de soplo cardiaco. **Figura 1, Cuadro 1**

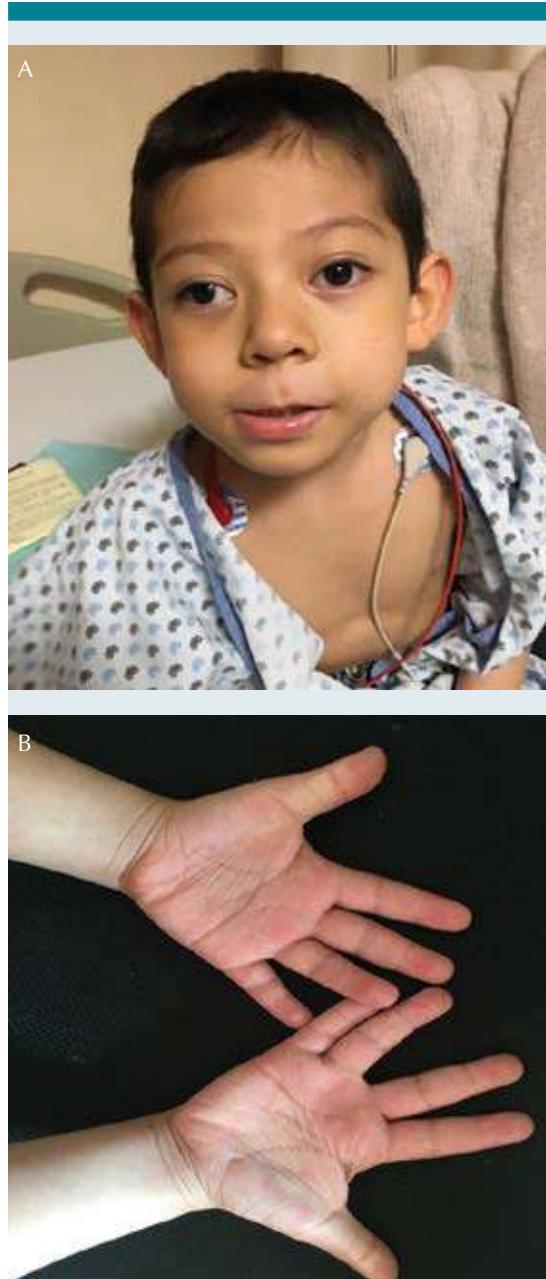


Figura 1. Características clínicas de paciente con síndrome de Kabuki. **A)** Cejas ligeramente arqueadas, fisuras palpebrales grandes con euribléfaron, epicanto, ectropión, estrabismo, alas de nariz anchas, pabellones auriculares prominentes. **B)** Pliegues aberrantes en ambas palmas, clinodactilia del quinto dedo, prominencia de la yema de los dedos.

Cuadro 1. Características clínicas

Clínica	n	%
Dismorfias faciales	13	100
Anormalidades esqueléticas	13	100
Manos anormales	13	100
Trastornos de aprendizaje	13	100
Alteraciones dermatológicas	12	92.3
Retraso psicomotor	9	69.2
Talla baja	9	69.2
Hipoacusia	5	38.4
Escoliosis	5	38.4
Infección respiratoria	4	30.7
Soplo	2	15.3
Hiperquinesia	2	15.3

De los 13 pacientes, 4 cursaron con cardiopatía (30.7%). Dos pacientes con comunicación interauricular (CIA), uno con comunicación interventricular (CIV) y otro con CIA+CIV+Estenosis subaórtica (**Cuadro 2**). Se les dio tratamiento médico a 2 y quirúrgico a los otros 2 con cierre de la CIV, CIA y resección del rodete subaórtico en uno y cierre de la CIV en el otro. En nuestro estudio no se presentaron pacientes con coartación de la aorta (CoAo) y/o dilatación aórtica (DAo), aunque nuestra muestra es muy pequeña. Hasta la actualidad todos viven con clasificación de Ross I, con un seguimiento de 3 a 10 años.

DISCUSIÓN

El SK es un síndrome monogénico, generalmente de presentación esporádica. Hasta los conocimientos actuales tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante o ligada al X.⁴ Actual-

Cuadro 2. Tipos y frecuencia de cardiopatías

Cardiopatía	n
Comunicación interauricular	3
Comunicación interventricular	2
Estenosis subaórtica	1

mente se sabe que los genes involucrados en el síndrome son el gen *KMT2D* que se localiza en el locus 12q13.12 relacionada con la herencia autosómica dominante y el gen *KDM6A* localizado en el locus Xp11.3 relacionado con herencia ligada al X.⁷ A las variantes genéticas más comunes de estos se les ha asociado con la cardiogénesis.⁴

El SK tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas y, de acuerdo a un Consenso Internacional en el 2019, el diagnóstico se puede sospechar en cualquier paciente tanto femeninos como masculinos de cualquier edad con antecedentes de hipotonía, retraso del neurodesarrollo y al menos uno de los siguientes criterios mayores: 1) Mutaciones detectada en los genes *KMT2D* o *KDM6A*; o 2) Dismorfias faciales que incluyen las fisuras palpebrales grandes con eversión del párpado inferior (euriblefaron), además de dos de los siguientes datos clínicos como a) cejas anchas y arqueadas, escasas o con muescas (discontinuas), b) columela corta con punta de nariz hacia abajo, c) pabellones auriculares grandes acopados o prominentes, d) persistencia de almohadillas (pads) en los dedos de las manos y de los pies.

Dentro de las dismorfias faciales que pueden presentar los pacientes con SK están escleras azules, epicanto, punta nasal hundida, alas de nariz anchas, pabellones auriculares prominentes, ectropión, cejas anchas, arqueadas y discontinuas, hipertricosis, fisuras palpebrales largas, eversión del párpado inferior, columela corta (parte inferior del tabique nasal), estrabismo, úvula bifida, paladar hendido, diastema, orejas grandes en forma de copa. En cuanto a las alteraciones en manos anormales, los pacientes con SK pueden presentar líneas palmares transversas, braquidactilia, clinodactilia del 5º dedo, prominencia en las yemas de los dedos.⁴

Otras manifestaciones clínicas que sirven como criterios de soporte son: talla baja, microcefalia, paladar hendido, hoyuelos en labios, defectos

cardiacos congénitos, problemas de alimentación y enfermedades autoinmunes.^{4, 6, 8}

El diagnóstico se basa en las características clínicas detectadas por un pediatra o por un médico especialista en genética, principalmente las faciales, anomalías esqueléticas, dermatológicas, disfunción intelectual y deficiencia de crecimiento.

Tomando en cuenta a lo indicado por el consenso internacional en el 2019, para hacer el diagnóstico de un probable caso con SK con o sin genética molecular confirmatoria, se puede hacer en un paciente, tomando en cuenta los datos de antecedente de hipotonía, retraso del neurodesarrollo y con al menos 3 de los datos clínicos de soporte ya mencionadas y un caso posible, se puede determinar en un paciente con dos de los datos clínicos de soporte.^{4, 9}

En nuestra experiencia las características clínicas que encontramos en el 100% de nuestros pacientes fueron las dismorfias faciales, anomalías esqueléticas, manos anormales y trastornos de aprendizaje, con lo cual contamos con por lo menos dos criterios mayores para su diagnóstico, no contamos con estudio molecular.

El diagnóstico diferencial se realiza con los síndromes de delección 22q.11, Turner, Noonan, Adams-Olivier, complejo Shone (explicados genéticamente por el tipo de cardiopatía), Jacobson, CHARGE, Ehlers Danlos, Larsen y Hardikar.⁹

La literatura menciona una frecuencia de cardiopatías del 28-80%, las principales CoAo, CIA, CIV. En un estudio en Italia de 60 pacientes 35 presentaron cardiopatía (58%), las cuales se compararon con la literatura mundial. Las principales fueron: CoAo 23-31%; CIA 20%, 15% CIV de las cuales el 50% son subpulmonares, estenosis pulmonar (EP) 4%, persistencia del conducto arterioso (PCA) 2% y conexión anómala parcial de venas pulmonares 2%.¹⁰

Se han reportado otras cardiopatías en forma anecdótica como alteraciones valvulares (insuficiencia mitral y/o tricúspidea), doble salida del ventrículo derecho, estenosis aórtica, canal atrio-ventricular, tetralogía de Fallot (TF), síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico (S.VIH), transposición de grandes arterias y anomalía de Ebstein.^{4,11,12}

En un estudio realizado por Yuan et al,¹³ la frecuencia de cardiopatía congénita fue del 90% siendo las obstrucciones al tracto de salida izquierdo del 46% CoAo y DAO, además de defectos septales en el 33%. En otros estudios se menciona que el principal tipo de cardiopatías que se presentan en el SK son las anomalías obstructivas del lado izquierdo, de estas CoAo 21%, aorta bivalva 21% y S.VIH;¹⁴ los defectos septales (CIA, CIV) y cardiopatías tronco-conales (TF) 16%.⁸

En nuestra experiencia las cardiopatías más frecuentes que se presentaron fueron los defectos septales, a diferencia de la literatura universal, no tuvimos pacientes con CoAo, aunque si un paciente con estenosis subaórtica, esta situación está afectada por nuestra corta población con cardiopatía.

El SK se recomienda realizar ecocardiograma en el momento del diagnóstico con particular atención a las cardiopatías con obstrucciones del lado izquierdo, anomalías mitrales y monitoreo anual de la dilatación del arco aórtico.⁸

Para el manejo de estos pacientes se debe considerar: terapia psicomotriz, rehabilitación física, seguimiento de un endocrinólogo para valorar la hormona de crecimiento. Manejo de los desórdenes alimentarios. Neurólogo y psiquiatra para el tratamiento de antiepilepticos y autismo.

Se recomienda el manejo de antibióticos profilácticos con los pacientes que presentan cardiopatía, como CIV y CoAo para preven-

ción de endocarditis infecciosa.⁹ El tratamiento cardiológico de la CoAo dependiendo de la gravedad de la lesión y su repercusión hemodinámica se dará vigilancia y/o dilatación de la lesión y si es mayor de 8 años de edad, puede aplicarse una malla para prevenir re-estenosis o bien corrección quirúrgica. El tratamiento es quirúrgico en las cardiopatías del SK en un 20% entre los 8 meses y 15 meses de edad.¹³ Para la CIV dependiendo de sus características esperaremos el cierre espontáneo o el cierre por intervencionismo y/o cirugía.⁶

Para el S.VIH el manejo es quirúrgico del tipo univentricular, para lo cual se requiere de 3 estadios quirúrgicos, el primero con una cirugía de Norwood-Sano a los 15 días de nacido, posteriormente a los 3-6 meses de edad se lleva a cabo la cirugía de Glenn y finalmente la cirugía de Fontan que lleva toda la sangre sistémica a la arteria pulmonar.^{12,15}

La cirugía cardiaca por lo general en estos niños tiene un pronóstico positivo. Los niños con S.VIH tienen una esperanza de vida más corta.⁴

En nuestra experiencia, el manejo cardiológico que le dimos a nuestros pacientes tanto médico como el quirúrgico en forma temprana, tuvo un pronóstico muy bueno para la vida y la función.

CONCLUSIONES

Es recomendable en cuanto se realice el diagnóstico de síndrome de Kabuki, realizar la valoración cardiológica-ecocardiográfica. Las cardiopatías se presentan en un 30 % de nuestra experiencia y la más frecuente fueron las comunicaciones interauricular e interventricular.

Es recomendable un seguimiento anual para vigilancia de la dilatación aórtica. En cuanto se detecte temprano la enfermedad y la cardiopatía, tendrá implicaciones del pronóstico a largo tiempo, el cual en nuestra experiencia es bueno.

REFERENCIAS

1. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr.* 1981 Oct;99(4):565-9. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80255-7.
2. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo 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 Oct;99(4):570-3. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80256-9.
3. Wang LC, Chiu IS, Wang PJ, Wu MH, Wang JK, Hung YB, Lin SJ. Kabuki make-up syndrome associated with congenital heart disease. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1994 Jan-Feb;35(1):63-9.
4. Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczałuba K. Kabuki Syndrome-Clinical Review with Molecular Aspects. *Genes (Basel).* 2021 Mar 25;12(4):468. doi: 10.3390/genes12040468. PMID: 33805950.
5. Li Y, Bögershausen N, Alanay Y, Simsek Kiper PO, Plume N, Keupp K, et al. A mutation screen in patients with Kabuki syndrome. *Hum Genet.* 2011 Dec;130(6):715-24. doi: 10.1007/s00439-011-1004-y.
6. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Nishiguchi T, Kawaguchi K, Hayakawa K. Kabuki make-up syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) associated with congenital heart disease. *J Med Genet* 1985; 22: 126-7. doi: 10.1136/jmg.22.2.126. PMID: 3989826.
7. Adam PM, Hudgins L, Hannibal M, Adam PM, Arddinger HH, Pagon AR, et al. Kabuki syndrome. In: GeneReviews. (internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 21882399.
8. Digilio MC, Gnazzo M, Lepri F, Dentici ML, Pisaneschi E, Baban A, et al. Congenital heart defects in molecularly proven Kabuki syndrome patients. *Am J Med Genet A.* 2017; 173: 2912-22. doi: 10.1002/ajmg.a.384117. PMID: 28884922.
9. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019; 56: 89-95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625. PMID: 30514738
10. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100: 269-74. doi: 10.1002/ajmg.1265. PMID: 11343317.
11. McMahon JC, Reardon W. The spectrum of congenital cardiac malformations encountered in six children with Kabuki syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16: 30-3. doi: 10.1017/S1047951105002052. PMID: 16454874.
12. Shahdadpuri R, Lunch SA, Murchan H, Mc Mahon CJ. A novel constellation of cardiac findings for Kabuki syndrome hypoplastic left heart syndrome and partial anomalous pulmonary venous drainage. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 820-2. doi: 10.1007/s00246-008-9197-0. PMID: 18283388
13. Yuan M Sh. Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Cardiol J* 2013; 20: 121-4. doi: 10.5603/CJ.2013.0023. PMID: 23558868.
14. Digilio MC, Baban A, Marino B, Dallapiccola B. Hypoplastic left heart syndrome in patients with Kabuki syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1111-3. doi: 10.1007/s00246-010-9773-y. PMID: 20725720.
15. Kung CG, Chang M Ph, Sklansky SM, Randolph ML. Hypoplastic left heart syndrome in patients with Kabuki syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 138-41. doi: 10.1007/s00246-009-9554-7. PMID: 19967352.