

Síndrome de Kabuki en el diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal

Kabuki syndrome in the differential diagnosis of neonatal hypotonia

Sr. Editor:

La hipotonía asociada a dificultades de alimentación durante el periodo neonatal plantea un diagnóstico diferencial amplio, que implica la realización de numerosas exploraciones complementarias para descartar causas tan diversas como sufrimiento fetal agudo, malformaciones cerebrales, enfermedades neuromusculares o metabólicas o síndromes genéticos.

Varón de 21 meses, hijo de padre español y madre china, seguido en la consulta de neuropediatría desde los 3 meses por hipotonía severa con reflejos osteotendinosos conservados y dificultades para alimentarle desde el periodo neonatal. Requirió sonda nasogástrica hasta los 4 meses de vida.

Antecedentes personales: fruto de una segunda gestación. Nació a término por cesárea, en un centro extranjero, por riesgo de pérdida del bienestar fetal tras un periodo de dilatación prolongado de 50 h, con líquido teñido de meconio. El Apgar fue 9/9. Fue macrosómico, con longitud y perímetro craneal por debajo de la media. Presentó hipoglucemia severa sintomática, con crisis convulsiva única a las 12 h de vida. A las 24 h de vida presentó cianosis y mal estado general, y se diagnosticó coartación de aorta; precisó de cirugía, que cursó sin incidencias. Se detectó además una displasia congénita de caderas bilateral, tratada con férula de abducción.

Para descartar las principales enfermedades que cursan con hipotonía durante el periodo neonatal y del lactante (tabla 1), se realizaron diversas pruebas complementarias durante los primeros meses de vida. La resonancia magnética cerebral y de columna a los 3 y a los 11 meses de vida no

mostró hallazgos patológicos. Las serologías TORCH, el cariotipo convencional, el estudio FISH para del22q11 y la radiografía de tórax y columna también fueron normales. Los estudios metabólicos no mostraron anomalías e incluyen función hepática, renal y tiroidea, creatinina, amonio, lactato, piruvato, gasometría venosa, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina, ácidos grasos de cadena muy larga, carnitina libre y total, acilcarnitinas y sialotransferrinas. El electroencefalograma, los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, el estudio de velocidad de conducción motriz y sensitiva y el electromiograma fueron normales.

Presenta un retraso psicomotor global, que mejoró inicialmente con estimulación temprana aunque evoluciona con lentitud, con inicio del sostén cefálico a los 7 meses y sedestación desde los 12 meses, pero aún no ha adquirido la bipedestación a los 21 meses. Ha presentado crisis febriles atípicas y focales secundariamente generalizadas, controladas con ácido valproico. Progresivamente se ha ido constatando en las sucesivas revisiones la presencia de rasgos peculiares en la cara y las manos, propios del síndrome de Kabuki (SK): epicanto bilateral, fisura palpebral larga con eversión de la porción externa de los párpados inferiores, cejas ensanchadas en su porción externa, nariz corta con puente nasal deprimido, labio superior en trapecio con comisuras bucales alargadas hacia abajo, orejas grandes y displásicas con fístula preauricular, paladar ojival, mamilas pequeñas separadas, falanges de manos cortas y abultamiento de pulpejos de todos los dedos de las manos y los pies (fig. 1).

El SK tiene una prevalencia, probablemente subestimada, entre 1/32.000 recién nacidos japoneses¹ y 1/86.000 nacidos en Oceanía². Afecta casi por igual a ambos sexos, y parecen ser en su mayoría casos esporádicos, aunque se han descrito casos familiares con una herencia autosómica dominante³. El diagnóstico por ahora es clínico, basado en los rasgos faciales y corporales específicos definidos inicialmente por Niikawa et al⁴ y Kuroki et al⁵, identificables independientemente del origen étnico y que

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal y del lactante

Hipotonía de origen central (sin parálisis)	Encefalopatía hipóxico-isquémica Daño hemorrágico cerebral Infecciones del sistema nervioso central Malformaciones del sistema nervioso central Anomalías cromosómicas Errores innatos del metabolismo Aminoacidopatías Acidosis orgánicas Defectos del ciclo de la urea (hiperamoniemia) Trastornos del metabolismo energético (acidosis láctica) Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono Enfermedades peroxisomales Trastornos congénitos de la glucosilación (CDG)
Hipotonía de origen periférico (con parálisis)	Anomalías de la motoneurona Anomalías primarias de la fibra muscular Anomalías de la placa motriz Anomalías del nervio periférico Errores innatos del metabolismo



Figura 1 a: rasgos faciales de un varón de 11 meses con síndrome de Kabuki. b: persistencia del almohadillado fetal en el pulpejo de dedos de un varón de 11 meses con síndrome de Kabuki.

debemos conocer para evitar exploraciones innecesarias. No obstante, es una entidad muy heterogénea en su presentación, con múltiples malformaciones y alteraciones sistémicas descritas en diversas series de casos^{6,7} (tabla 2). Durante la época neonatal el diagnóstico es difícil, ya que los rasgos faciales más típicos no son tan obvios. Se pueden distinguir en algunos casos las hendiduras palpebrales largas, las orejas grandes mal formadas, la nariz corta con puente deprimido o la persistencia fetal del almohadillado de los dedos, pero no la eversión del párpado inferior lateral, tan característica del SK⁸. Un 8% puede presentar además hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo⁹.

La afección neurológica principal es el retraso mental, casi de forma invariable. La hipotonía durante el periodo neonatal está presente en un 30-100% de los casos descritos, según las series^{2,3,6-8}, con variable grado de afección, que mejora significativamente con la estimulación temprana, con un desarrollo de sedestación hacia los 11 meses de media y marcha autónoma entre los 15 y los 30 meses¹⁰. También es importante destacar que los estudios electrofisiológicos y las biopsias musculares realizadas en otros

Tabla 2 Características del síndrome de Kabuki, según Matsumoto et al⁶, 2003

Rasgos faciales característicos	100%
Anomalías de dermatoglifos	96%
Persistencia de almohadillado fetal de los dedos	89%
Nivel intelectual < 80	84%
Hiperlaxitud articular	74%
Dentición anormal	68%
Hipotonía	68%
Talla baja	55%
Ptoxis	50%
Anomalías cardiovasculares	42%
Anomalías palatinas-labio leporino	35%
Escoliosis	35%
Defectos vertebrales o en costillas	32%
Malformaciones del tracto urinario	28%
Pérdida auditiva	27%
Displasia de caderas	18%
Crisis epilépticas	17%

casos publicados no han aportado datos relevantes³. Las dificultades de alimentación son frecuentes durante el primer año y, aunque transitorias, hasta un 29% de los pacientes pueden precisar sonda nasogástrica o incluso gastrostomía². La causa de esta dificultad parece estar en un componente de hipotonía oral, además de una descoordinación orofaríngea, aunque algunos pacientes presentan alteraciones palatinas añadidas^{3,9}.

Con este caso destacamos que debemos tener en cuenta el diagnóstico de SK en un neonato con hipotonía y dificultades de alimentación, sobre todo si asocia cardiopatía congénita u otras malformaciones. Los rasgos faciales característicos no serán tan obvios en el recién nacido, pero irán acentuándose a lo largo del primer año de vida, y la hipotonía y las dificultades para alimentarse mejorarán progresivamente.

Bibliografía

1. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet.* 1988;31:565-89.
2. White SM, Thompson EM, Kidd A, Savarirayan R, Turner A, Amor D, et al. Growth, behaviour, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet.* 2004; 127:118-27.
3. Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet.* 2004;67:209-19.
4. 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;99:565-9.
5. 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;99:570-3.
6. Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 2003;117C:57-65.

7. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Palencia R. Síndrome del maquillaje Kabuki. A propósito de 18 casos españoles. *Rev Neurol.* 2005;40:473–8.
8. Vaux KK, Hudgins L, Bird LM, Roeder E, Curry CJR, Jones M, et al. Neonatal phenotype in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;132:244–7.
9. Armstrong L, El Moneim AA, Aleck K, Aughton DJ, Baumann C, Braddock SR, et al. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet.* 2005;132:265–72.
10. Vaux KK, Jones KL, Jones MC, Schelley S, Hudgins L. Developmental outcome in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;132:263–4.

S. Aguilera Albesa y M.P. Botella Astorqui
Unidad de Neuropediatría. Hospital Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud. Vitoria-Gasteiz. Álava. España
Correo electrónico: saguileraa@alumni.unav.es
(S. Aguilera Albesa)

I. Ocio Ocio
Unidad de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Txagorritxu. Servicio Vasco de Salud. Vitoria-Gasteiz. Álava. España

doi:10.1016/j.anpedi.2008.08.013

Hipotiroidismo congénito diagnosticado tardíamente

Belated diagnosis of congenital hypothyroidism

Sr. Editor:

El hipotiroidismo congénito (HC) es la alteración endocrinológica congénita más frecuente en el período neonatal¹, por lo que son muy importantes un diagnóstico y un tratamiento precoces dada su repercusión en el desarrollo cerebral, el crecimiento y la maduración esquelética. Su detección precoz se basa en el cribado neonatal. A continuación se presentan dos casos de hipotiroidismo congénito diagnosticados después del período neonatal por motivos diferentes.

Niño de 3,5 años de edad nacido en nuestra ciudad y de padres procedentes de la India. Se extrajo muestra para cribado neonatal que fue entregada a los padres, pero no la remitieron por correo. Diagnosticado a los 2 años en el estudio de un retraso en el lenguaje de HC debido a disgenesia tiroidea. Ecografía tiroidea con tiroides hipoplásico casi intratorácico. Actualmente, presenta un estado eutiroideo y exploración física normal, aunque persiste retraso del lenguaje, con seguimiento por logopedia, y muestra conducta hiperactiva.

Niña de 10 años natural de Paquistán que reside en España desde hace 5 meses. Diagnosticada al año de vida de HC, momento en que se inició tratamiento hormonal sustitutivo. Coincidiendo con su llegada a España, los padres suspenden el tratamiento y la niña presenta cansancio, insomnio y estreñimiento. A la exploración destacan: peso, 25,5 kg (percentil 10) y talla, 128,5 cm (percentil 3)¹; facies tosca y protrusión lingual. En el análisis hormonal se confirma el hipotiroidismo primario, con tiroglobulina elevada y anticuerpos antitiroideos negativos. La ecografía tiroidea muestra un tiroides ortotópico y la gammagrafía tiroidea con ⁹⁹Tc muestra una captación globalmente aumentada. Se diagnostica de HC debido a dishormonogénesis. Se practica un test de perclorato que resulta positivo, lo que orienta hacia un defecto de organificación del yodo. En la actualidad está pendiente de estudio del gen de la peroxidasa y se ha descartado afección en los genes *DUOX2* y *DUOX2A2*.

En la práctica del cribado neonatal de metabolopatías es importante realizar un buen método de recogida para evitar la invalidez de los resultados^{2,3}. Las muestras se deben enviar diariamente desde los centros maternos a las unidades de detección³, y debe ser el personal sanitario, y no los padres, el responsable de dicho envío. Probablemente, la sustitución del correo postal por un servicio de mensajería podría mejorar el éxito de los envíos.

La práctica del cribado neonatal debe monitorizarse. Para ello se propone que los centros diagnósticos reciban por correo electrónico una lista con los datos de los recién nacidos para comprobar que coincidan con las muestras enviadas, asegurando así una cobertura completa.

Posteriormente, el pediatra de atención primaria debe interrogar a los padres durante la primera visita sobre el resultado del cribado y comprobar que éste se ha realizado correctamente^{4,5}.

La sensibilidad y la especificidad del cribado son prácticamente del 100%^{5,6}, pero puede haber falsos positivos y negativos. Los falsos negativos se pueden deber a hipotiroidismos que no cursan con elevación de tirotrópina (TSH) (hipotiroidismo central), elevaciones tardías de TSH en recién nacidos prematuros o de bajo peso, algunas dishormonogénesis, infusión de dopamina en recién nacidos críticos o gemelos monocigotos⁷.

Es importante recordar que la práctica del cribado neonatal no es universal⁸. Algunos inmigrantes proceden de países con alta frecuencia de hipotiroidismo y en los que no se realiza dicho cribado o su cobertura es baja⁹. Esto puede ser un factor que aumente el número de casos de HC diagnosticados tardíamente en nuestro país. En los programas de atención al niño inmigrante o adoptado se incluye el interrogatorio acerca de la práctica del cribado neonatal en el país de origen y la determinación de hormonas tiroideas en los niños menores de un año a los que no se les ha realizado¹⁰.

Como conclusión, aunque la mayoría de los casos de HC se diagnostican mediante el cribado neonatal, la posibilidad de que haya errores humanos e hipotiroidismos con cribado neonatal normal, así como el aumento de la inmigración, es aconsejable el estudio de la función tiroidea ante la mínima sospecha clínica, aunque el cribado neonatal sea normal. Además, es imperativo optimizar los circuitos de la información sobre los recién nacidos y de las muestras del cribado neonatal.