

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Casos clínicos

### Síndrome de Kabuki con artritis reumatoide: primer caso reportado

#### *Kabuki syndrome with rheumatoid arthritis: first case reported*

Rocío Hernández, Isabel Brusco, María Beatriz Marcantoni, Vanesa Cervetto, Valeria González Osler, María Emilia Lacapra

#### RESUMEN

Servicio de Reumatología Infantil,  
Hospital General de Niños Pedro de  
Elizalde, Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, Argentina

**Palabras clave:** síndrome Kabuki;  
artritis reumatoide; autoinmunidad.

Revista Argentina de Reumatología  
2024; Vol. 35 (45-48)

El síndrome de Kabuki (SK) es un trastorno congénito descrito por primera vez en 1981 por Niikawa y Kuroki en Japón, del cual se han publicado cerca de 400 casos en el mundo. Las personas con este síndrome presentan rasgos faciales peculiares, alteraciones musculoesqueléticas, retardo mental, cardiopatías congénitas, compromiso renal, alteración en los dermatoglifos y talla baja. Aunque la asociación entre el SK y las enfermedades autoinmunes está documentada, la evidencia reciente no ha demostrado a la fecha su asociación con artritis reumatoide (AR). Presentamos la descripción del caso de una paciente de 18 años con SK que consultó al Servicio de Reumatología Infantil del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde por dolor en el tobillo izquierdo de 10 meses de evolución a quien se le realizó diagnóstico de AR.

#### ABSTRACT

**Contacto de la autora:** Rocío Hernández  
E-mail: dra.hernandezrociogmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 15/4/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 21/6/2024

**Conflictos de interés:** las autoras  
declaran que no presentan conflictos  
de interés

**Key words:** Kabuki syndrome;  
rheumatoid arthritis; autoimmunity

Kabuki syndrome (KS) is a congenital disorder. It was first described in 1981 by Niikawa and Kuroki in Japan and nearly 400 cases have been published worldwide. People with this syndrome present peculiar facial features, musculoskeletal alterations, mental retardation, congenital heart disease, kidney disease, dermatoglyphics alteration and short stature. Although the association between KS and autoimmune diseases is documented, recent evidence has not demonstrated to date its association with rheumatoid arthritis (RA). We present the description of the case of an 18-year-old patient with KS who consulted the Children's Rheumatology Service of the Pedro de Elizalde Children's Hospital due to pain in the left ankle of 10 months' duration. The patient was diagnosed with RA.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki (SK) es un síndrome congénito poco común, causado por mutaciones del gen *KMT2D* o, con menor frecuencia, del gen *KDM6A*. Se caracteriza por rasgos faciales típicos, anomalías esqueléticas (braquidactilia, clinodactilia del 5 dedo, escoliosis y alteraciones vertebrales), retraso del crecimiento posnatal, retraso mental, y un rango variable de anomalías como disfunción auditiva, cardíacas, dermatoglíficas, genitourinarias y oftalmológicas<sup>1,2</sup>. La mayoría de los pacientes muestra una mayor susceptibilidad a las infecciones y tiene inmunodeficiencia humoral, probablemente debido a mutaciones que alteran la diferenciación de las células B terminales. Esto favorece la aparición de manifestaciones autoinmunes, como anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis o vitiligo. No se registra en la bibliografía revisada su asociación con artritis reumatoide (AR)<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 18 años, con SK, cariotipo 46 XX, manifestado por retardo mental leve y antecedente de coartación de aorta corregida, que luego de una caída desde su propia altura comenzó con dolor en el tobillo izquierdo por lo que fue evaluada en múltiples oportunidades por el Servicio de Traumatología. Se le indicó reposo, antiinflamatorios no esteroideos y crioterapia. Por falta de mejoría, se realizó radiografía de frente y perfil del pie, sin evidencia de fracturas por lo cual se indicó analgesia reglada (diclofenac con betametasona) por una semana con franca mejoría.

Por persistencia de dolor asociado a tumefacción luego de 10 meses, fue derivada a nues-

tro Servicio para valoración. Al interrogatorio dirigido presentaba rigidez matinal de 15 minutos de duración asociada a dificultad para realizar tareas de la vida cotidiana con *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) de 2,13. Al examen físico presentaba facies dismórfica (puente nasal deprimido, cejas arqueadas, cabello con implantación baja, fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior e hipertriosis (Figura 1), braquidactilia, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos, escoliosis y compromiso poliarticular (23 articulaciones activas) con *Disease Activity Score 28* (DAS 28), con alta actividad de la enfermedad<sup>4</sup>.

En estudios complementarios presentó, como datos positivos, inmunoglobulinas séricas (GAME) dentro de límites normales, eritrosedimentación 87 mm/hora (VR <20), proteína C reactiva 72,4 mg/L (VR <5), anticuerpos antinucleares 1/40 UI/ml patrón AC4 nuclear granular fino, factor reumatoideo de 150 UI/ml (VR <20), anticuerpos antipeptidos citrulinados de 24 UI/ml (VR <20) y serologías virales negativas. Se realizaron radiografías (RX) donde se observó, a nivel de ambos carpos, disminución de la altura de los mismos y alteraciones de epífisis de radio y cubito (propios de la enfermedad de base) asociados a disminución de la luz articular de metacarpo-falángicas (MCF) y anquilosis de tarso izquierdo (Figuras 2 y 3).

Se realizó el diagnóstico de AR según criterios ACR/EULAR 2010<sup>5</sup> luego de haber descartado otras causas identificables de AR, iniciando tratamiento con meprednisona 40 mg/día durante 2 semanas, metotrexato 25 mg semanal subcutáneo asociado a ácido fólico 5 mg con franca mejoría de su cuadro clínico.

Figura 1: Facies de la paciente.



Figura 2: Radiografía de manos. Osteopenia y disminución de la luz articular en MTC y PIF.



Figura 3: Radiografía del pie izquierdo. Osteopenia y anquilosis del tarso izquierdo.



## DISCUSIÓN

El SK es una enfermedad poco frecuente y su asociación con trastornos inmunológicos y enfermedad autoinmune se encuentra bien documentada. Es un ejemplo paradigmático de desregulación inmunológica debido a una mutación en los genes KMT2D o KDM6A, implicados en la modulación epigenética de la función del sistema inmune. KMT2D y KDM6A codifican, entre otras, proteínas que actúan en el complejo COMPASS, que sirve como abridor de cromatina. La pérdida de la función de KMT2D y KDM6A conduce epigenéticamente a una diferenciación terminal defectuosa de los linfocitos B y, por lo tanto, a

hipogammaglobulinemia y a una reducción del número de células B de memoria. Teniendo en cuenta el genotipo, la prevalencia en pacientes con SK de inmunodeficiencia o manifestaciones autoinmunes no difiere según el tipo de gen (ya sea KMT2D o KDM6A).

Los pacientes con SK tienen más probabilidades de desarrollar inmunodeficiencia común variable, que se sabe que aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes, especialmente púrpura trombocitopénica inmune y anemia. Hoffman et al. realizaron un estudio que sugiere que la hipogammaglobulinemia es un hallazgo frecuente en esta patología, con un

patrón de anomalías de anticuerpos que se asemeja a la inmunodeficiencia común variable. Este hallazgo no se observó en nuestra paciente, ya que se constataron valores de inmunoglobulinas séricas dentro de los límites normales para su edad. Sin embargo, las enfermedades autoinmunes o la hipogammaglobulinemia pueden ocurrir tardíamente y a menudo se subestiman o no se diagnostican durante mucho tiempo, lo que lleva a un retraso diagnóstico sustancial.

Por otro lado, Ming et al.<sup>6</sup> presentaron una serie de casos donde se reportaron cinco pacientes con SK con diagnóstico de enfermedad autoinmune (cuatro tenían púrpura trombocitopénica inmune y uno vitiligo). Otros casos reportados en la literatura sobre SK y enfermedades autoinmunes fueron el realizado por Ferreras et al.<sup>7</sup>, quienes describieron el primer caso de SK asociado con síndrome de Sjögren primario en la edad pediátrica y el de Arsov et al.<sup>8</sup> quienes desarrollaron el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y características sindrómicas de SK clínicamente no reconocido, diagnosticado después de la identificación de una delección *de novo* por desplazamiento del marco de lectura en KT2MD. Sin embargo, no encontramos hasta el momento referencias que asocien SK con AR.

En presencia de síntomas sugestivos, los pacientes con SK siempre deben ser evaluados minuciosamente para detectar trastornos inmunes.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de AR en nuestra paciente pone de manifiesto la importancia de conside-

rar a esta entidad como parte del espectro de las enfermedades autoinmunes asociadas a SK ya conocidas. Es importante arribar a un rápido diagnóstico dado que un retraso del mismo condicionará el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Clinical diagnosis of Kabuki syndrome: phenotype and associated abnormalities in two new cases. *Arch Argent Pediatr* 2014 Feb;112(1):e13-e17. Spanish. doi: 10.5546/aap.2014.e13.
2. Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003 Feb 15;117C(1):57-65. doi: 10.1002/ajmg.c.10020.
3. Hoffman JD, Ciprero KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Ming JE. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 Jun 15;135(3):278-81. doi: 10.1002/ajmg.a.30722.
4. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS 28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(5 Suppl 101):S40-S44. Epub 2016 Oct 18.
5. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279. PMID: 23221588.
6. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 Jan 30;132A(3):260-2. doi: 10.1002/ajmg.a.30332.
7. Ferreras C, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Kabuki syndrome with Sjögren syndrome: first case reported. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2022 Oct;18(8):498-499. doi: 10.1016/j.reumae.2021.03.004.
8. Arsov T, Sestan M, Cekada N, Frkovic M, Andrews D, He Y, Shen N, Vinuesa CG, Jelusic M. Systemic lupus erythematosus. A new autoimmune disorder in Kabuki syndrome. *Eur J Med Genet* 2019 Jun;62(6):103538. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.005.