



Hospital Infantil
Universitario
Niño Jesús

Comunidad de Madrid



3ª Jornada médica-formativa sobre
Síndrome de Kabuki

25 de Octubre de 2019. BURGOS



Manifestaciones endocrinas en pacientes con Síndrome de Kabuki

Dra. María Güemes
Servicio de Endocrinología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Recommendations for the management of Kabuki Syndrome

~ Endocrine & Growth, Puberty & Sexual health ~

Infancy and Childhood

1

Neonatal hypoglycaemia: noted with increased frequency but often manifests before the diagnosis of KS is made.

Hypoglycaemia may also be present in older children.

Blood sugar should be checked if there is onset of seizures or suggestive symptoms.

2

Growth impairment: Growth hormone deficiency has been reported in some patients.

Monitor height and weight.

At present no KS-specific growth charts are available.

ABNL

Refer to endocrine/growth clinic if height and/or weight < 2nd centile, or if rate of growth has decreased significantly.

Check GH if height < 3rd centile, treatment with GH may be considered. If treated with GH monitor for scoliosis.

Adolescence and Adulthood

3

Obesity: often develops from time of puberty.

Monitor weight through into adulthood.

Advise on healthy diet and exercise.

4

Puberty: boys and girls with KS go through a normal puberty. Some reports suggest that puberty may be slightly later than normal in boys.

Premature thelarche is frequent in KS.

Pubertal development should be monitored with referral to endocrinologist if concerns arise.

Extensive endocrinological work-up not necessary.

Management of menstruation

Allow girls to progress normally through puberty before considering any treatment.

ABNL

Consider use of combined oral contraceptive (COC) or Depo-Provera to suppress/lighten periods. In the UK COC is used most often.

Using one of these methods also provides effective contraception, which may influence the decision to treat in some cases.

ABNL

Surgical management such as endometrial ablation or hysterectomy is not normally recommended.

Combined Oral Contraceptive: contraception should be considered if situation arises and if women are considered vulnerable.

Normal contraindications apply.

1.- Hipoglucemia

- En 6-8% de niños con SK
- Periodo neonatal o más tarde
- Transitoria o persistente
- Más riesgo si mayor longitud y Apgar bajo
- Causas:
 - Hiperinsulinismo: Causa más frecuente
 - 50% *KMT2D*, 50% *KDM6A*
 - ¿*KMT2D* implicado en liberación de insulina pancreática?
 - Déficit GH
 - Déficit ACTH
 - Incierta

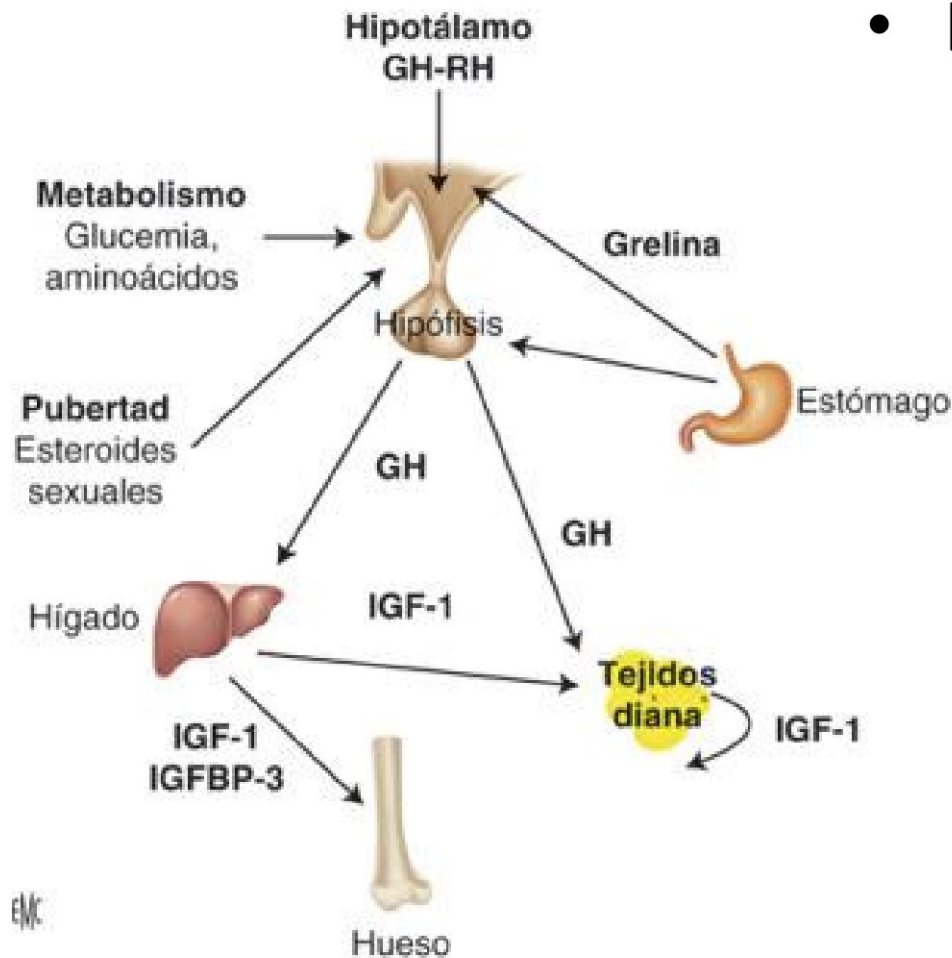
Yapp 2018. Genetics in Medicine
Subbarayan 2014. Am J Med Genet
Armstrong 2005. Am J Med Genet

1.- Hipoglucemia

- **Diagnóstico:**
 - Glucemia capilar si clínica o factores de riesgo de hipoglucemia
- **Tratamiento:**
 - **Hiperinsulinismo:**
 - Responden a diazóxido. Dosis:10mg/kg/dia. Retirada antes de los 5 años
 - De los 10 publicados, solo 1 precisó octreótido y pancreatectomía
 - **Déficit GH**
 - **Déficit ACTH** } Sustituir GH/corticoide
 - **Incierta:** dietético

2.- Crecimiento

- Longitud y peso al nacimiento: normales
- Talla baja postnatal, durante primer año de vida



- **Influencia de:**

- Dificultades para la alimentación primeros años (56%)
- Deformidades vertebrales (6%) y de caja torácica (6%)
- Eje GH-IGF-1

Armstrong 2005. Am J Med Genet

2.- Crecimiento. Causa de talla baja

- Significativamente más frecuente talla baja en aquellos SK con variante en *KMT2D (MLL2)*

Bogershausen 2013. Clin Genet

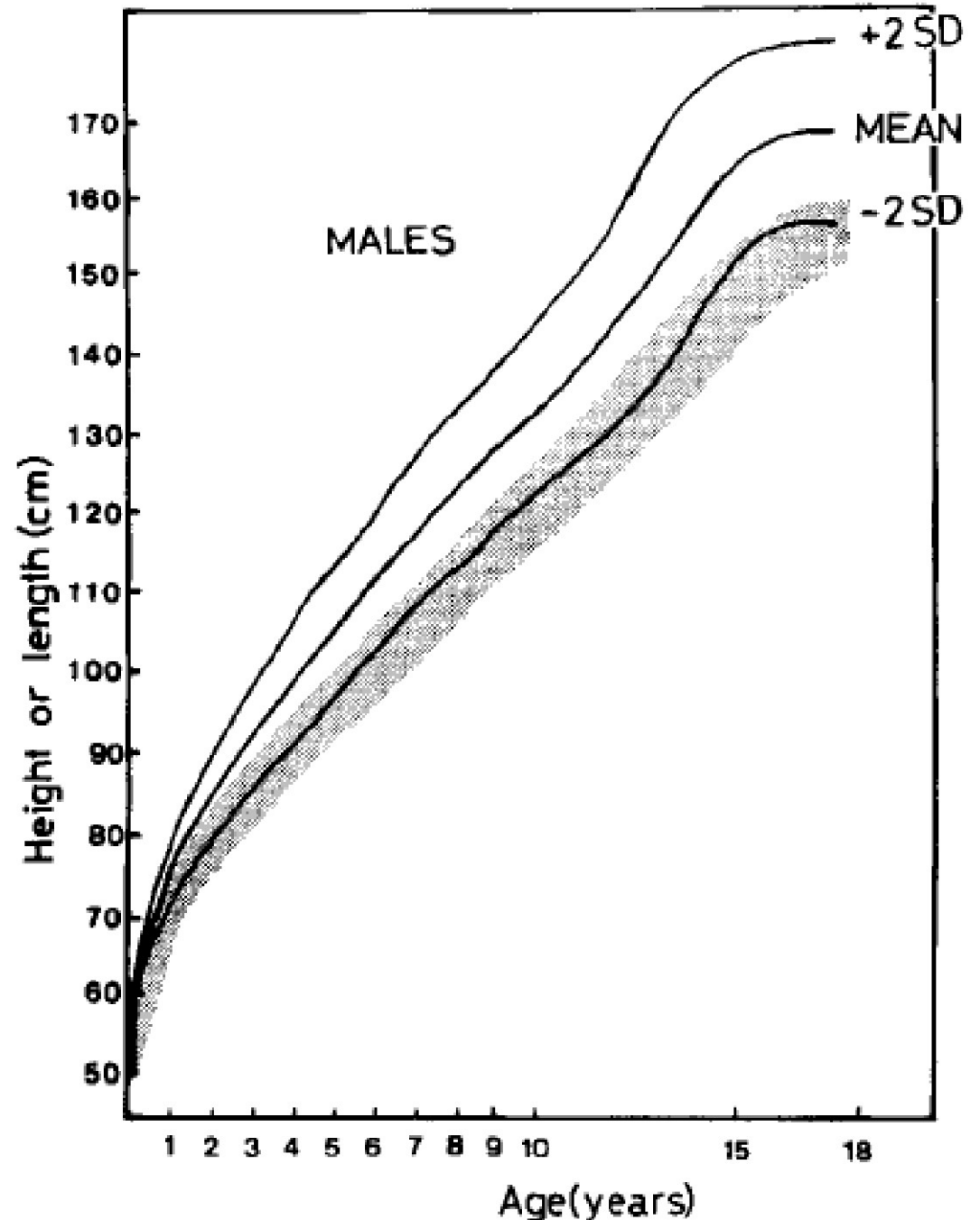
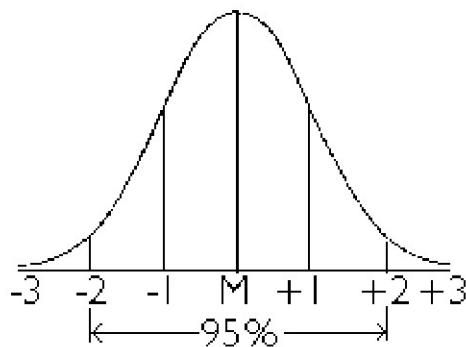
- KMT2D: necesario para transactivación del **receptor-A de estrógenos**, uno de los mediadores de los efectos biológicos de estrógeno en los tejidos sensibles a estrógenos.
- Ratones *knockout* para receptor-A de estrógenos: menor crecimiento lineal asociado a concentraciones séricas menores de IGF-1.

Ohlsson C 2000. Biochem Biophys Res Commun

2.- Crecimiento

N= 62 pacientes con SK:

- 50 (83%) con talla baja
- Media de talla en -2.3 DE empleando gráficas de crecimiento japonesas



2.- Crecimiento

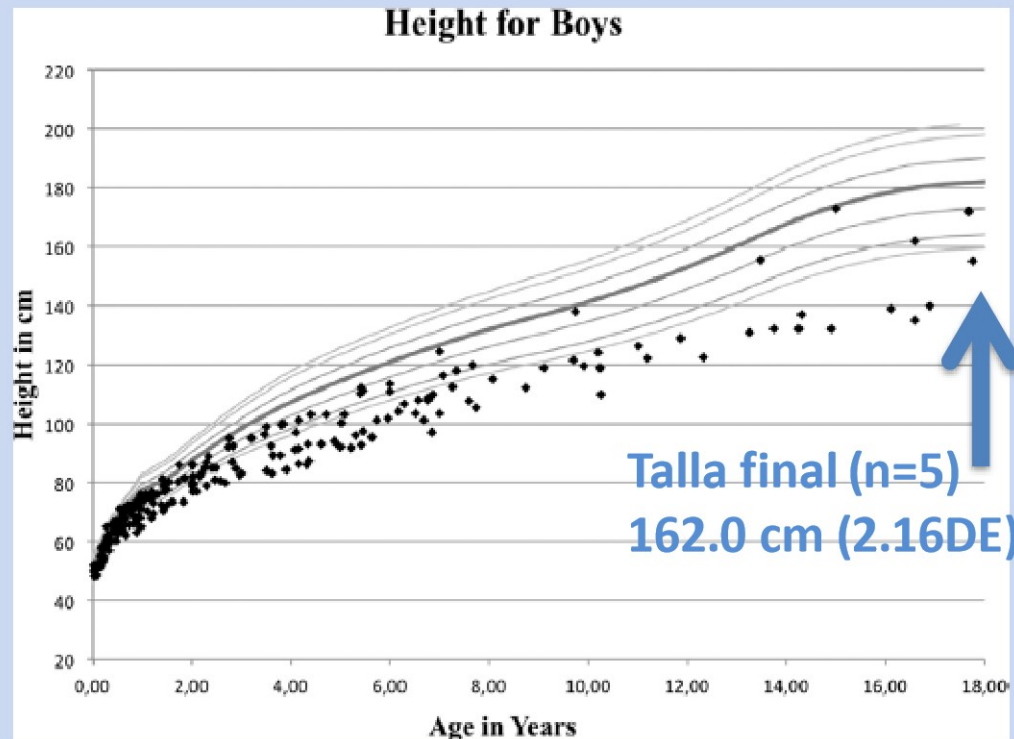


FIG. 3. Distribution of height in boys with Kabuki syndrome.

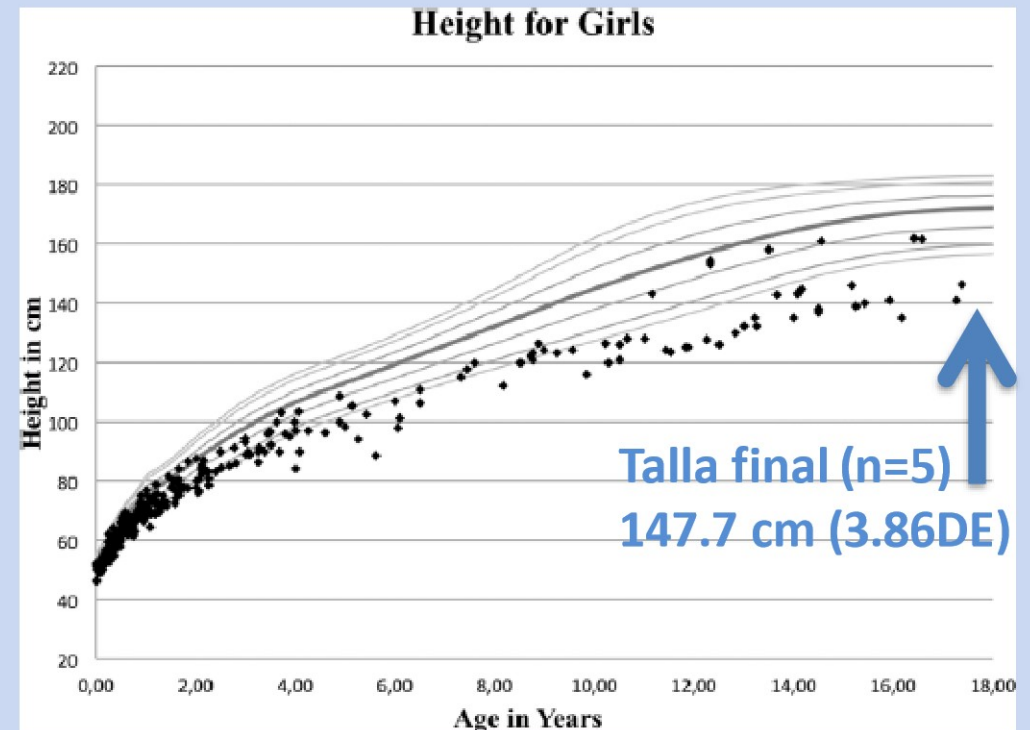


FIG. 4. Distribution of height in females with Kabuki syndrome.

N=39 (15 niños, 24 niñas) belgas y holandeses con SK por variantes en *KMT2D*, sin tratamientos estimuladores de crecimiento:

- Antropometría neonatal normal
- Todos retraso del crecimiento
- Todos con menor estirón puberal

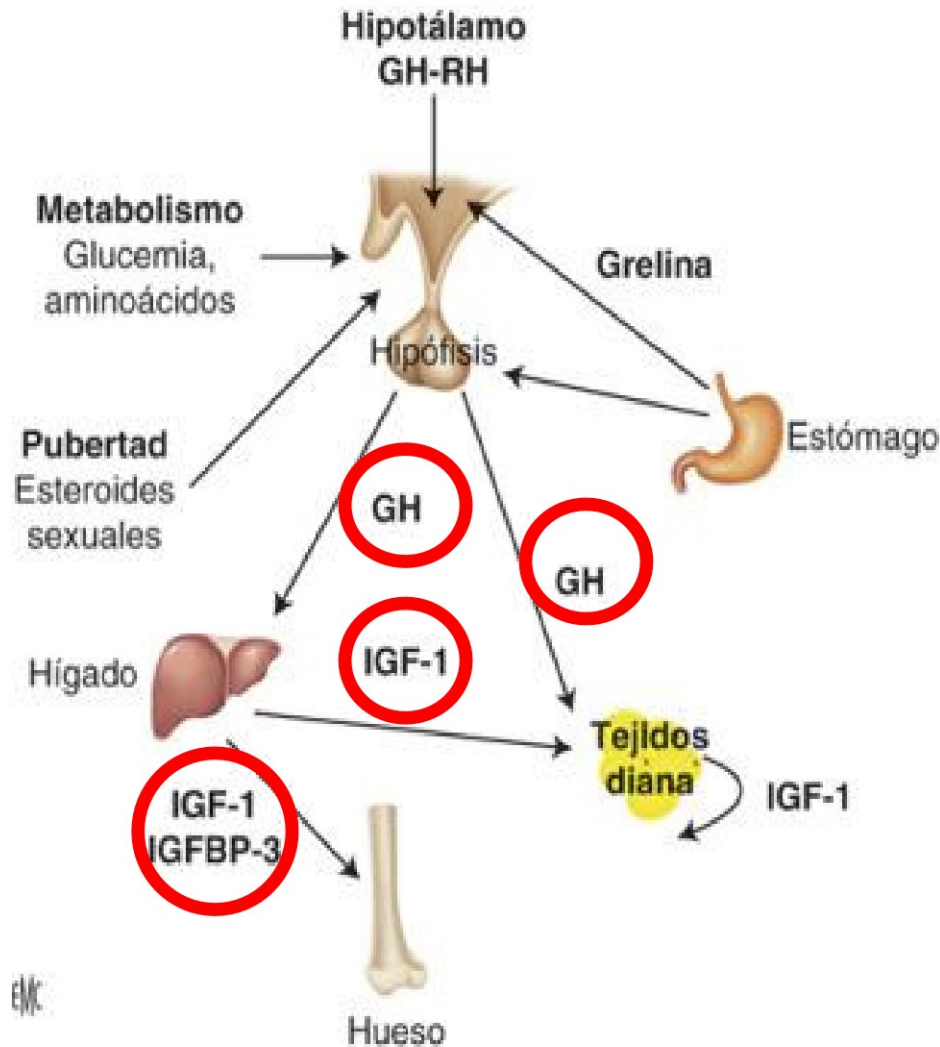
2.- Crecimiento. Efectos adversos de GH

- En SK hay riesgo de malignidades y escoliosis
- La terapia con GH puede aumentar ese riesgo

Wang 2019. World Journal of Pediatrics

**SÍNDROME DE KABUKI *PER SE* NO ES UNA INDICACIÓN
APROBADA DE TERAPIA CON GH**

2.- Crecimiento. Evaluación de producción de GH



N=18 niños con SK con variantes en *KMT2D*: “5 (27.8%) déficit de GH”

2.- Crecimiento. Tratados con GH

- 4 casos de déficit GH parcial, tratados con GH, efecto beneficioso para talla

Handa 1991; Tawa 1994; Devriendt 1995; Gabrielli 2002

- N=29 niños SK con déficit de GH tratados con GH, sin estudio genético
 - Talla tras 1 año de GH mediana de: -3.41DE a -2.58DE
 - Tallas finales inferiores a talla diana

Ranke MB, 2007. Estudio KIGS

2.- Crecimiento. Tratados con GH

- N= 18 (9 niñas, 9 niños) SK:
 - Prepuberales todo el estudio. Edades 3.8 - 10.1 años
 - 15 con *KMT2D* y 3 *KDM6A*
 - 4 deficit de GH y 14 con suficiencia GH
 - Dosis GH: 0.035 mg/kg/día
- Tras 1 año de GH: talla de -2.40 a -1.69 DE ($p < 0.05$)
- **72% respuesta favorable**. 5 “pobres respondedores”
- Aumento de talla en déficit de GH 1.02 DE, versus 0.62 DE en suficiente GH
- Talla en *KMT2D* aumentó en 0.74 SDS y en *KDM6A* en 0.54 SDS, ambas significativas

2.- Crecimiento. Tratados con GH

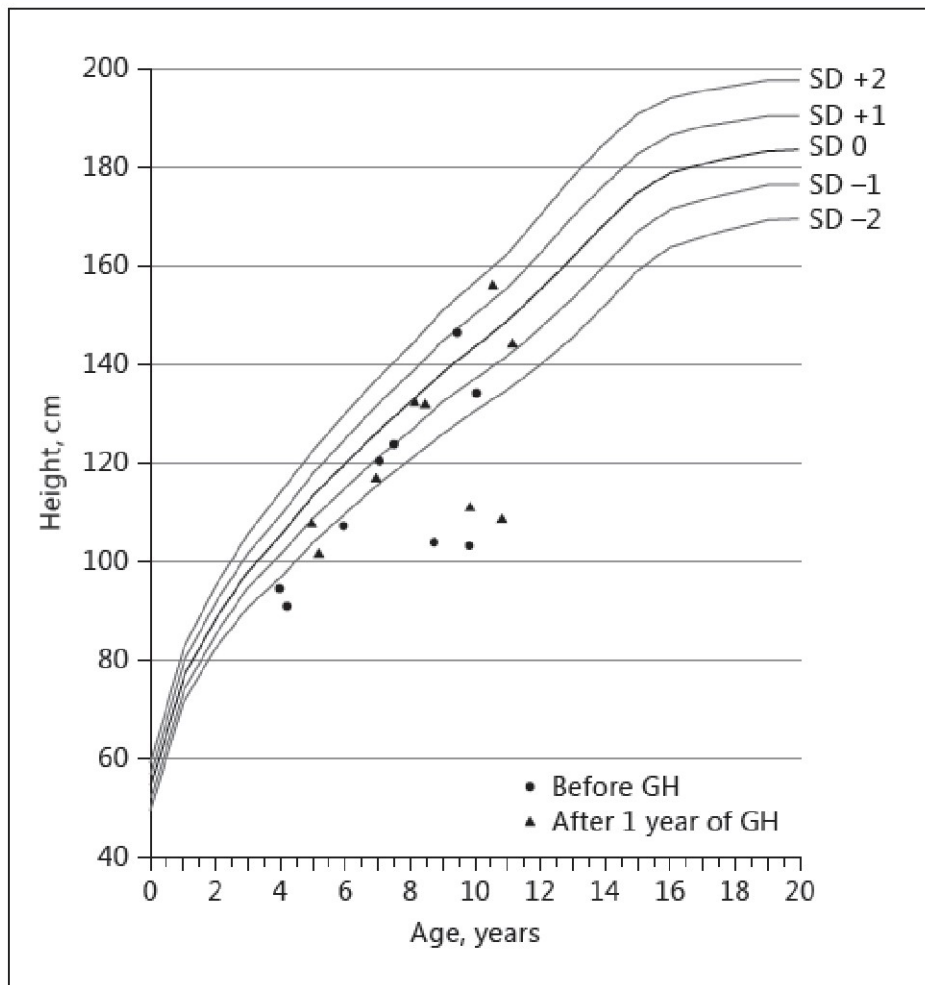


Fig. 1. Height for age in boys. GH, growth hormone treatment.

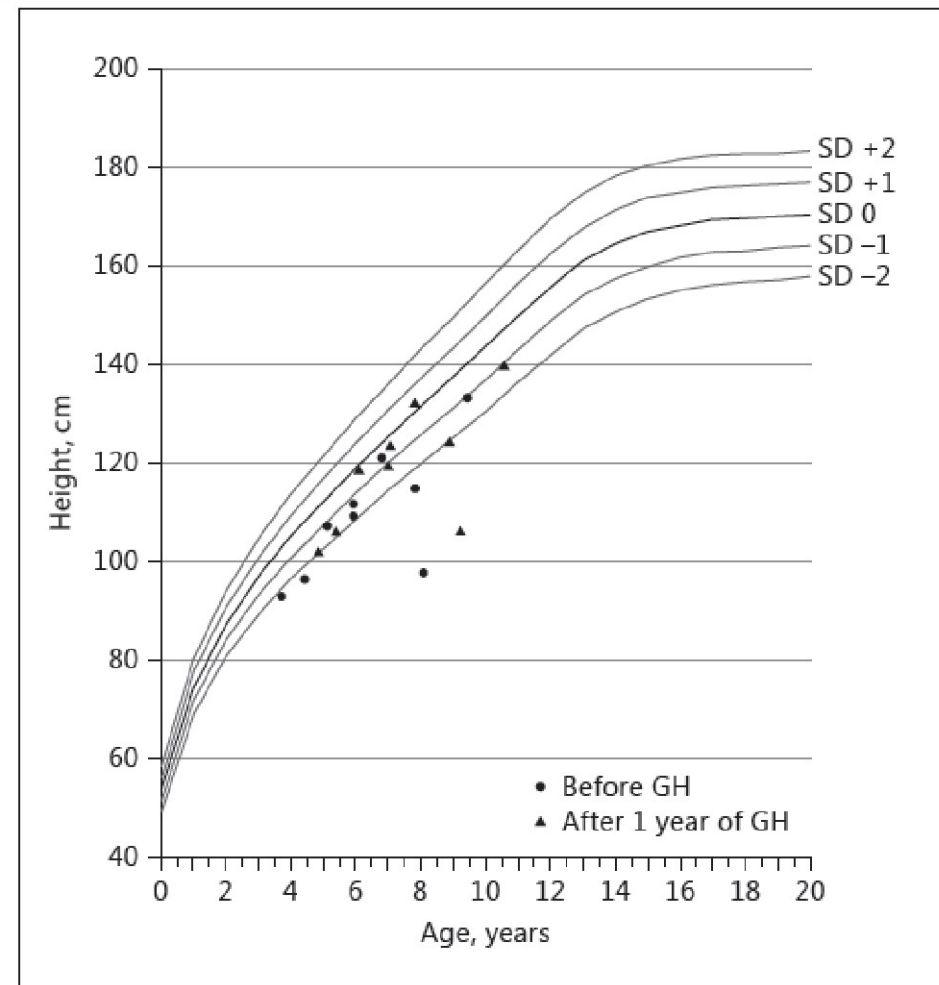


Fig. 2. Height for age in girls. GH, growth hormone treatment.

- Efectos secundarios: 1 cefalea → bajar dosis de GH.
- Tras 1 año proporciones corporales se “mantuvieron normales”

2.- Crecimiento. Proporciones corporales en SK

- Proporciones corporales en SK (11 SK, 21 controles)
 - Cabeza más larga
 - Brazos más largos (en proporción al tronco)
 - Húmeros más largos (en proporción a tibia)

Penders B 2016. Am J Med Genet

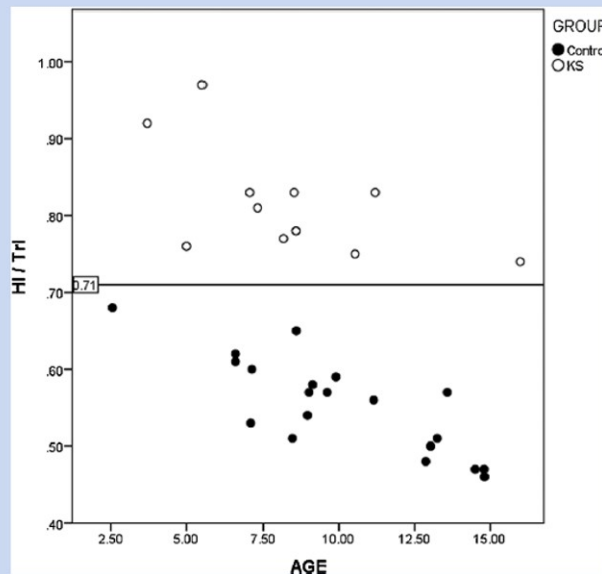


FIG. 1. HI/Trl distribution for age; HI, head length; Trl, trunk length.

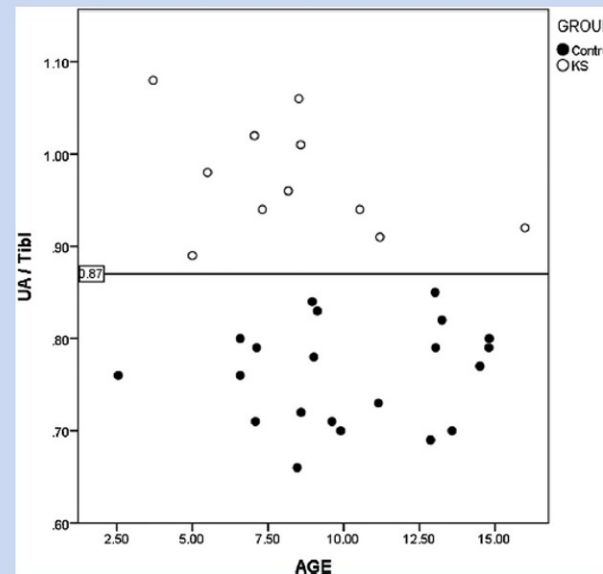


FIG. 3. UA/Tibl distribution for age UA, upper arm; Tibl, tibia length.

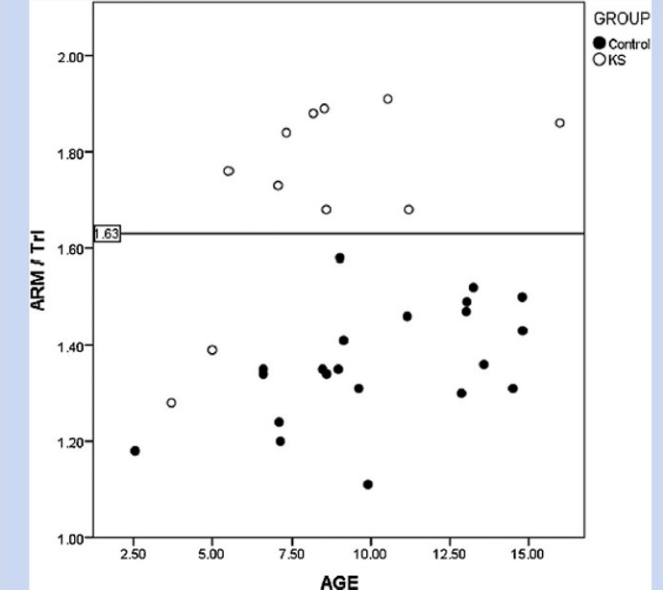


FIG. 2. ARM/Trl distribution for age ARM, arm length; Trl, trunk length.

2.- Crecimiento. Recomendaciones

- Monitorizar talla y velocidad crecimiento (vc)
- Si talla $<-2\text{DE}$ y VC subóptima, valorar tests de estímulo de GH
 - Si déficit GH, considerar escoliosis y predisposición genética para tratamiento con GH

3.- Obesidad y alteraciones metabólicas

- **Obesidad**

- 29% en la pubertad, hasta 10kg en 6 meses
- Distribución adiposa principalmente troncal

Armstrong 2005. Am J Med Genet

- Es posible que variantes en *KMT2D* esten involucradas en obesidad en SK. Ratones *knockout* receptor-A de estrógenos incrementan grasa corporal total

Ohlsson C 2000. Biochem Biophys Res Commun

- **HTA y S. metabólico** a edades avanzadas

3.- Obesidad. Recomendaciones

- Monitorizar peso, índice masa corporal (IMC) hasta la edad adulta
- Hábitos saludables de alimentación y ejercicio físico regular
- Si obesidad (IMC $>2DE$), realizar cribaje de alteraciones metabólicas

4.- Pubertad

- **Telarquia precoz aislada (20%)** sin otros signos de impregnación estrogénica

Niikawa 1988. Am J Med Genet

-Más frecuente si *KMT2D* positivo

Banka 2012. Eur J Hum Gen

-Pubertad precoz central no habitual

Kuroki 1987. J Peds

-Pubertad retrasada en varones

- **Hipoplasia de los labios genitales (6%)**

Armstrong 2005. Am J Med Genet

- **Criptorquidia (15%), hipospadias (7%) y micropene (4%)**

Ming JE 2001. Am J Hum Genet

5.- Otras endocrinopatías

- Hipotiroidismo:
 - Casos de hipotiroidismo autoinmune
 - Casos congénito: 3 de 18 casos SK

Kawame H 1999. J Pediatr

- Diabetes mellitus: 1 caso
- Diabetes insípida: 3 casos

Ito 2013. Pituitary

MUCHAS GRACIAS



