

Article

NECROSIS ISQUÉMICA INTESTINAL TRANSMURAL EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE KABUKI: UN REPORTE DE CASO

Transmural ischemic bowel necrosis in a patient with Kabuki syndrome: a case report.

JORGE AURELIO GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

OSCAR HUMBERTO MENDOZA-HERNÁNDEZ 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

JUVENTINO TADEO GUERRERO-ZERTUCHE 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

GUSTAVO DRAGUSTINOVIS-HINOJOSA 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

NÉSTOR VERIEL MÉNDEZ-HUERTA 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

GERARDO ENRIQUE MUÑOZ-MALDONADO 

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Autor de Correspondencia: Jorge Aurelio Gutierrez-González j_gtz_gzz@hotmail.com

Receipt: 8/06/2023
Acceptance: 2/09/2023

RESUMEN

El síndrome de Kabuki (SK) es un trastorno genético raro, en el que mutaciones en los genes *KMT2D* o *KDM6A* determinan la aparición de un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen retraso en el desarrollo y crecimiento; disfunción intelectual; dismorfias craneofaciales; y defectos sistémicos estructurales y funcionales varios. Presentamos el caso de un masculino de 16 años, con diagnóstico de SK en la infancia. Acude por dolor abdominal agudo difuso, acompañado de distensión, náusea y datos clínicos sugestivos de obstrucción intestinal. Tras la confirmación radiológica, se identifica necrosis intestinal focal a la intervención quirúrgica exploratoria, por lo que se somete a resección intestinal e ileostomía en escopeta. Se diagnostica finalmente, necrosis isquémica transmural intestinal con proceso inflamatorio agudo y peritonitis serofibrinosa.

Palabras clave: síndrome de Kabuki, síndrome del maquillaje de Kabuki, obstrucción intestinal

1. Introducción

El síndrome de Kabuki (SK), descrito en 1981 en población japonesa, es un trastorno genético caracterizado por alteraciones en el crecimiento y desarrollo mental; dismorfias craneofaciales; malformaciones en extremidades; defectos cardiacos, renales, genitourinarios, del oído y disfunción inmune, endocrina, neurológica y gastrointestinal (Adam et al, 2019; Barry et al, 2022; Niikawa et al, 1981; Kuroki et al, 1981).

Mutaciones en los genes que codifican la metiltransferasa de lisina 2D (metiltransferasa H3K4; *KMT2D*, antes *MLL2*) y la desmetilasa lisina-específica 6A (desmetilasa H3K27; *KDM6A*) han sido identificadas en pacientes con SK; la herencia de éstos sigue un patrón autosómico dominante (SK tipo 1) y ligado a X (SK tipo 2), respectivamente. Aunque el espectro clínico del síndrome puede ser variable, las mutaciones reportadas (que ocurren con mayor frecuencia en *KMT2D* de forma aislada) determinan la aparición de un fenotipo típico (Barry et al, 2022; Makrythanasis et al, 2013; Miyake et al, 2013; Micale et al, 2011).

Se estima una frecuencia de 1 por cada 32,000-86,000 nacidos vivos (Niikawa et al, 1988; White et al, 2004); con una edad aproximada de diagnóstico cercana a los 3-4 años (White et al, 2004). En México, se estima una edad promedio de diagnóstico a los 5 años (De Rubens-Figueroa et al, 2023).

Aunque la muestra poblacional en los distintos estudios es pequeña, parece que el SK muestra una frecuencia de aparición similar en hombres y mujeres (De Rubens-Figueroa et al, 2023; White et al, 2004).

A pesar de la heterogeneidad del cuadro clínico que estos pacientes pueden desarrollar, son raras las emergencias quirúrgicas de origen gastrointestinal. Presentamos el caso de un adolescente con SK diagnosticado en la infancia temprana abordado en nuestra institución por cuadro de dolor abdominal agudo.

Reporte de caso

Masculino de 16 años con antecedente de SK diagnosticado a los 5 años. Acude a urgencias por dolor abdominal agudo, difuso, intenso, de 5 días de evolución, acompañado de náuseas, vómitos y ausencia de canalización y evacuaciones.

A su ingreso, se encontraba estable, alerta, consciente, cooperador. A la exploración física: braquicéfalo; línea de implantación de cabello anterior adecuada; frente rectangular; cejas arqueadas y pobladas, no así en su mitad lateral; fisuras palpebrales rectas y alargadas; pestañas largas en unifila; telecanto y pliegue del epicanto; ojos simétricos, raíz nasal de adecuada implantación, dorso recto,

punta roma, narinas antevertidas, base ancha, filtrum corto, labio inferior grueso, dientes inferiores apiñados, pabellones auriculares de baja implantación, acopados (Fig. 1). Abdomen ligeramente distendido, sin peristalsis, timpánico, a la palpación rígido y doloroso de manera generalizada (irritación peritoneal presente) y con ámpula rectal vacía.

Fig. 1. Imagen clínica de la facie del paciente, correspondiente a síndrome de Kabuki.



Las radiografías de abdomen mostraban datos compatibles con oclusión intestinal (Fig. 2), por lo que se colocó sonda nasogástrica, con gasto inmediato de 400 cc fecaloide, debido a tórpida evolución, se realizó laparotomía exploradora, donde se identificaron asas de intestino delgado dilatadas, colon colapsado y necrosis focal a 200 cm y de 260-290 cm del ángulo de treitz (Fig. 3), por lo que se realizó resección intestinal, ileostomía en escopeta y lavado de cavidad. Cursó su postoperatorio sin eventualidades y fue egresado a su 5to día.

Fig. 2. Imágenes radiológicas de RS. A) RS de tórax y abdomen de pie. B) RS de abdomen decúbito. En ambas se observa datos compatibles con oclusión intestinal alta, con evidente dilatación de asas intestinales.

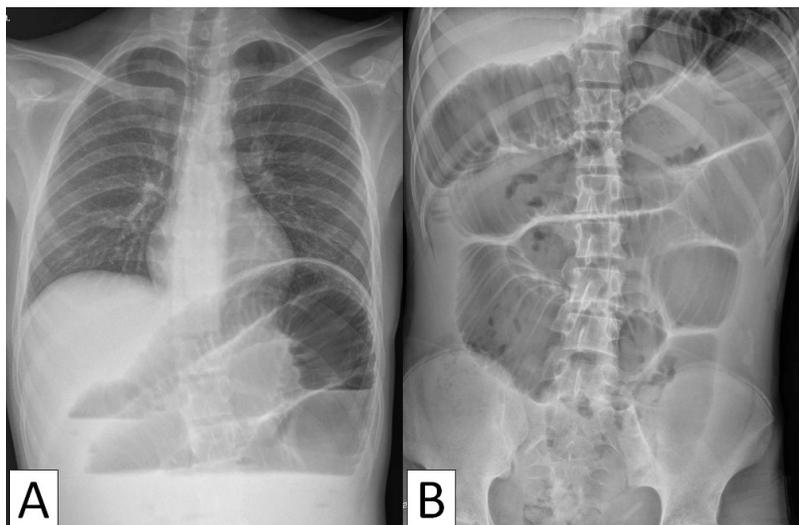


Fig. 3. Imagen transoperatoria, donde se observa una zona de necrosis intestinal, además de asas de intestino delgado francamente dilatadas.



El reporte de histopatología concluyó necrosis isquémica transmural con proceso inflamatorio agudo y peritonitis serofibrinosa.

2. Discusión

Los reportes de las dismorfias craneofaciales destacadas en el SK incluyen microcefalia; micro/retrognatia; dentición anormal; malformación palatina; cejas altas, arqueadas y dispersas en su tercio lateral; ptosis palpebral; fisuras palpebrales largas; ectropión de párpado inferior; pliegue del epicanto; pestañas largas; estrabismo; escleras azules; fistulas preauriculares; orejas prominentes y displásicas; raíz nasal ancha; septo nasal corto; columela corta con punta nasal deprimida; filtrum largo y plano; bermellón labial superior delgado; nódulos labiales (Adam et al, 2019; Kuroki et al, 1981; Niikawa et al, 1981). Así pues, este síndrome, recibe su nombre en alusión a la semejanza entre los rasgos faciales característicos, inicialmente descritos por Niikawa (Niikawa et al, 1981) y Kuroki (Kuroki et al, 1981), y el maquillaje utilizado en la obra tradicional japonesa de mismo nombre.

El diagnóstico definitivo de SK se realiza en el paciente con antecedente de hipotonía infantil, retraso en el desarrollo (y/o disfunción intelectual) y uno de los criterios mayores: variantes patogénicas (o probablemente) en *KMT2D* o *KDM6A*, o características dismórficas típicas (en algún punto de la vida) (Adam et al, 2019). A pesar de su edad y el cambio facial que puede ocurrir con el tiempo, nuestro paciente presentó los rasgos faciales dismórficos necesarios para el diagnóstico clínico.

Las afecciones gastrointestinales funcionales reportadas se relacionan con hipotonía y alteraciones en la deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (Barry et al, 2022). La frecuencia de ERGE se ha estimado en el 37% de los pacientes con SK; se ha estimado también que, el 29% y 7% de los pacientes con SK se alimentan por sonda nasogástrica y gastrostomía, respectivamente (White et al, 2004).

El SK ocasionalmente puede acompañarse de anomalías viscerales, siendo los defectos cardiacos los más frecuentes. Las anomalías gastrointestinales son poco frecuentes, pero se ha reportado ano anterior (11%), hernia umbilical (8%), hernia inguinal (6%), malrotación de colon (6%), atresia anal/fistula rectovaginal (5%) y hernia diafragmática (4%) (Niikawa et al, 1988; White et al, 2004). Pero no encontramos en la literatura, respecto la necrosis isquémica intestinal transmural.

Ante la sospecha de obstrucción intestinal, es imperativa la realización de radiografía simple (RS), la cual tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 72% (Chapman et al, 1992). Su amplia disponibilidad y rapidez, permite que sea el estudio inicial en el abordaje del abdomen agudo, aunque carece de información etiológica (Catena et al, 2019). Las RS de abdomen en dos posiciones y la clínica, confirmaron el diagnóstico.

La progresión de la obstrucción produce una dilatación intestinal severa que resulta en isquemia de la mucosa, necrosis y una potencial perforación (Long et al, 2018). En el caso presentado, la escasa respuesta favorable a la descompresión con sonda nasogástrica determinó realizar la laparotomía exploratoria, previniendo de esta manera, la potencial perforación intestinal. Este es el primer caso reportado de SK con obstrucción intestinal idiopática y necrosis isquémica transmural intestinal.

Durante la exploración quirúrgica no se evidenció la presencia de anomalías gastrointestinales anatómicas, adherencias, estenosis, lesiones sugestivas de malignidad, cuerpos extraños intraluminales, ni defectos externos que con frecuencia constituyen las principales causas de obstrucción intestinal (Catena et al, 2019; Long et al, 2018), solo se observó dilatación intestinal con áreas de necrosis parcheada; por tanto, no fue posible determinar su origen etiológico.

La deficiencia de la hormona de crecimiento, cuya presencia se estima en hasta el 22% de los pacientes con SK, se asocia con disfunción endotelial (Evans et al, 1999; Ruault et al, 2019), además, se ha reportado el desarrollo de aterosclerosis temprana en estos pacientes (Weir et al, 2014). Por lo anterior, resaltamos la importancia de realizar estudios para determinar el riesgo cardiovascular presente en esta población, en ausencia de factores de riesgo clásicos.

Aspectos éticos:

Se cuenta con el consentimiento informado firmado por la madre del paciente, autorizando su publicación.

Conflicto de intereses:

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Financiamiento:

No se ha recibido financiamiento para este manuscrito.

Referencias

Adam, M. P., Banka, S., Bjornsson, H. T., Bodamer, O., Chudley, A. E., Harris, J., Kawame, H., Lanpher, B. C., Lindsley, A. W., Merla, G., Miyake, N., Okamoto, N., Stumpel, C. T., Niikawa, N., & Kabuki Syndrome Medical Advisory Board (2019). Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *Journal of medical genetics*, 56(2), 89–95. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105625>

- Barry, K. K., Tsaparlis, M., Hoffman, D., Hartman, D., Adam, M. P., Hung, C., & Bodamer, O. A. (2022). From Genotype to Phenotype-A Review of Kabuki Syndrome. *Genes*, 13(10), 1761. <https://doi.org/10.3390/genes13101761>
- Catena, F., De Simone, B., Coccolini, F., Di Saverio, S., Sartelli, M., & Ansaloni, L. (2019). Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World journal of emergency surgery : WJES*, 14, 20. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0240-7>
- Chapman, A. H., McNamara, M., & Porter, G. (1992). The acute contrast enema in suspected large bowel obstruction: value and technique. *Clinical radiology*, 46(4), 273–278. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)80170-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)80170-9)
- De Rubens Figueroa, J., Gómez Díaz-Barreiro, R., & Yokoyama, E. (2023). Cardiopatías congénitas en el síndrome de Kabuki. Estudio de 13 pacientes. *Acta Pediátrica De México*, 44(1), 1-6. <https://doi.org/10.18233/APM44No1pp1-62466>
- Evans, L. M., Davies, J. S., Goodfellow, J., Rees, J. A., & Scanlon, M. F. (1999). Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clinical endocrinology*, 50(4), 457–464. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00671.x>
- Kuroki, Y., Suzuki, Y., Chyo, H., Hata, A., & Matsui, I. (1981). A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *The Journal of pediatrics*, 99(4), 570–573. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80256-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80256-9)
- Long, B., Robertson, J., & Koyfman, A. (2019). Emergency Medicine Evaluation and Management of Small Bowel Obstruction: Evidence-Based Recommendations. *The Journal of emergency medicine*, 56(2), 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.024>
- Makrythanasis, P., van Bon, B. W., Steehouwer, M., Rodríguez-Santiago, B., Simpson, M., Dias, P., Anderlid, B. M., Arts, P., Bhat, M., Augello, B., Biamino, E., Bongers, E. M., Del Campo, M., Cordeiro, I., Cueto-González, A. M., Cuscó, I., Deshpande, C., Frysira, E., Izatt, L., Flores, R., ... Hoischen, A. (2013). MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clinical genetics*, 84(6), 539–545. <https://doi.org/10.1111/cge.12081>
- Micale, L., Augello, B., Fusco, C., Selicorni, A., Loviglio, M. N., Silengo, M. C., Reymond, A., Gumiero, B., Zucchetti, F., D'Addetta, E. V., Belligni, E., Calcagni, A., Digilio, M. C., Dallapiccola, B., Faravelli, F., Forzano, F., Accadia, M., Bonfante, A., Clementi, M., Daolio, C., ... Merla, G. (2011). Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 38. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-38>
- Miyake, N., Mizuno, S., Okamoto, N., Ohashi, H., Shiina, M., Ogata, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Saitsu, H., Niikawa, N., & Matsumoto, N. (2013). KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Human mutation*, 34(1), 108–110. <https://doi.org/10.1002/humu.22229>
- Niikawa, N., Kuroki, Y., Kajii, T., Matsuura, N., Ishikiriya, S., Tonoki, H., Ishikawa, N., Yamada, Y., Fujita, M., & Umemoto, H. (1988). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *American journal of medical genetics*, 31(3), 565–589. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310312>
- Niikawa, N., Matsuura, N., Fukushima, Y., Ohsawa, T., & Kajii, T. (1981). Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of pediatrics*, 99(4), 565–569. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80255-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80255-7)

- Ruault, V., Corsini, C., Duflos, C., Akouete, S., Georgescu, V., Abaji, M., Alembick, Y., Alix, E., Amiel, J., Amouroux, C., Barat-Houari, M., Baumann, C., Bonnard, A., Boursier, G., Boute, O., Burglen, L., Busa, T., Cordier, M. P., Cormier-Daire, V., Delrue, M. A., ... Geneviève, D. (2020). Growth charts in Kabuki syndrome 1. *American journal of medical genetics. Part A*, 182(3), 446–453. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61462>
- Weir, R. A., Alston, A. F., & Ali, M. A. (2014). Acute myocardial infarction in Kabuki syndrome: chance occurrence or a novel risk factor for premature atherosclerosis?. *International journal of cardiology*, 176(1), e26–e28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.062>
- White, S. M., Thompson, E. M., Kidd, A., Savarirayan, R., Turner, A., Amor, D., Delatycki, M. B., Fahey, M., Baxendale, A., White, S., Haan, E., Gibson, K., Halliday, J. L., & Bankier, A. (2004). Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 127A(2), 118–127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20674>
-

ABSTRACT

Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic disorder in which mutations in the *KMT2D* or *KDM6A* genes result in a wide spectrum of clinical manifestations including development and growth delay; intellectual dysfunction; craniofacial dysmorphism; and various systemic structural and functional defects. We present the case of a 16-year-old male, diagnosed with KS in his infancy. He presented with acute diffuse abdominal pain, accompanied by distension, nausea and clinical data suggestive of intestinal obstruction. After radiological confirmation, focal intestinal necrosis was identified on exploratory surgery, so he underwent intestinal resection and ileostomy in shotgun. The final diagnosis was transmural intestinal ischemic necrosis with acute inflammatory process and serofibrinous peritonitis.

Keywords: Kabuki syndrome, Kabuki make up syndrome, intestinal obstruction