



Síndrome de Au-Kline:

en un rincón del exoma

Autor: Nicolás Cánovas Rodríguez

R1 Pediatría HGUA

Tutores: Paco Gómez Gosálvez

Rocío Jadraque Rodríguez



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Índice

❖ Caso clínico

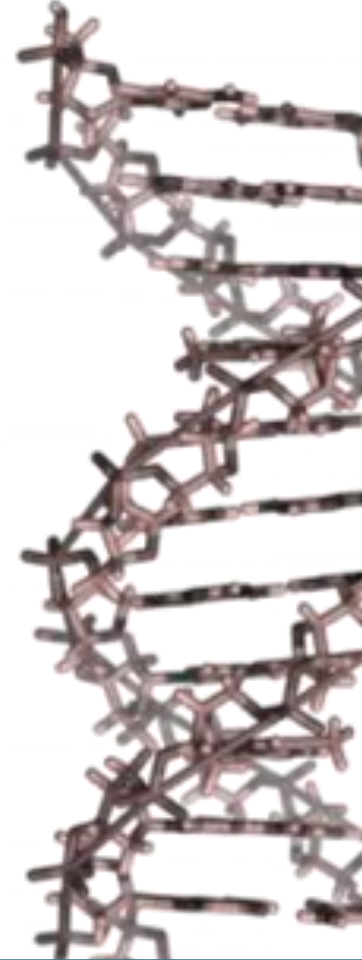
- Motivo de consulta
- Antecedentes
- Curso clínico
- Diagnóstico

❖ Síndrome de Au-Kline

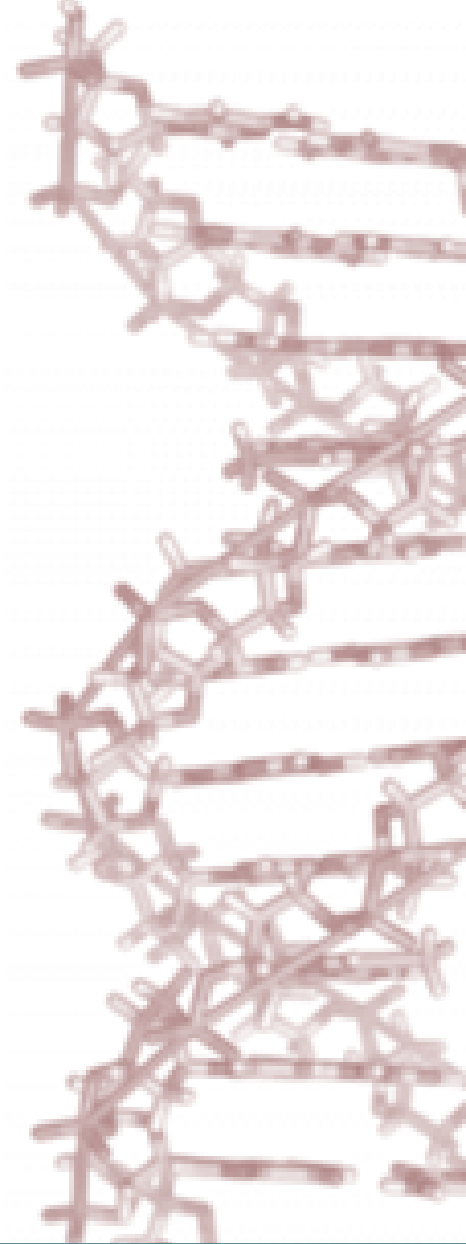
- Etiopatogenia
- Origen
- Rasgos faciales
- Características clínicas

❖ Conclusiones

❖ Bibliografía



Caso clínico



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Motivo consulta

Paciente **varón** de **13 años** que acude a consulta de Neurología infantil, remitido desde Traumatología infantil, para valoración y seguimiento por **síndrome dismórfico y retraso mental** con aumento de torpeza.





Antecedentes

Antecedentes familiares

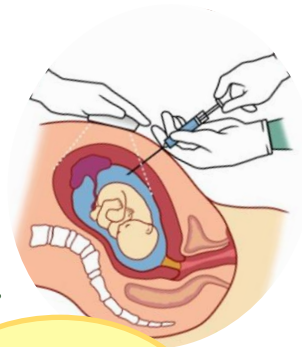
- Padres consanguíneos
- Tío paterno S. Down



Embarazo

- Embarazo controlado normoevolutivo
- ECO 20 sem → hidronefrosis bilateral

Amniocentesis



Cariotipo normal



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Antecedentes

Perinatal

- Parto vaginal eutócico
- Nace varón **38 SG**
- Peso 3070 g (**AEG**)
- **Apgar 4/7**
- **Insuficiencia respiratoria** progresiva → intubación y **VMI** 12 horas.



Ingreso
Neonatología

- **Rasgos dismórficos:** facies tosca ,raíz nasal ancha, orejas de implantación baja, hipertelorismo, ojos saltones
- **Hernia inguinal** derecha
- **Hipospadias** escrotal
- **Fosa sacrocoxígea**
- **Hipotonía** axial llamativa



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Antecedentes



**Pruebas
complementarias**

Alteración múltiples sistemas

- Genitourinarios
- Cardiológicos
- Gastrointestinales
- Musculoesqueléticos
- Neurológicos
- Otros





Curso clínico

Neonatal

- Eco → **Ectasia renal** G I dcha/ G II izda
- Cistografía → **RVU** G IV dcho/ G II izdo → **Nefrostomía** bilateral
- Vejiga **neurógena**

12 meses

- Reimplante bilateral uréteres

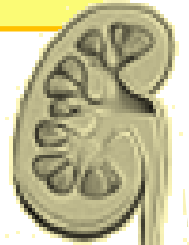
14 años

- Intervención Qx **Criptorquidia** izq

Actual

- Pendiente Qx **Hipospadias**
- **Incontinente total**

Genitourinario



Ingresos múltiples
por **ITU**



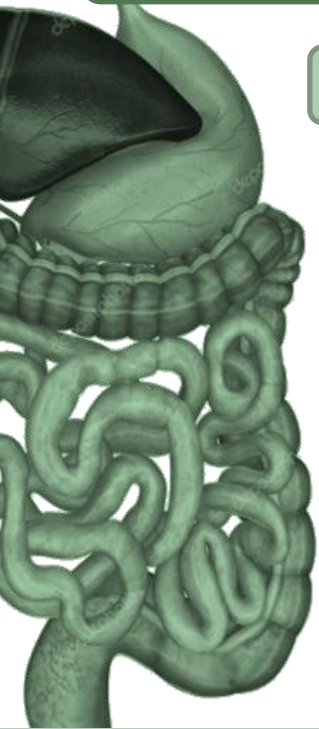
Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Curso clínico

Gastrointestinal



Neonatal

- Mala succión
- **Vómitos y regurgitaciones**

2 años

- Estreñimiento crónico
- Bx rectal → E. **Hirschsprung** → Qx descenso de recto

Actual

- **Disfagia** a sólidos → múltiples episodios **impactación**
- Tracto GI y gastroscopia normales
- Pendiente manometría y pHmetría

- **Incontinencia fecal**





Curso clínico

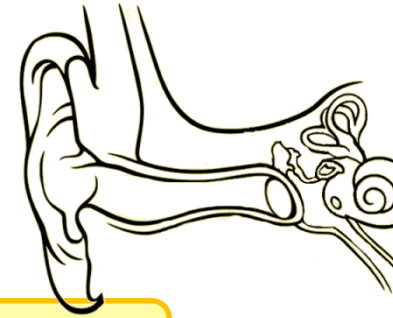
Cardiológico

Neonatal

- Ecocardiografía:
CIV en 1/3 medio del septo

Actual

- **Sin repercusión** en controles posteriores
- No ha precisado tratamiento



Auditivo

- **Cribado** auditivo: **fallan** ambos
- P.E.A.T. → **hipoacusia transmisión** moderada bilateral





Curso clínico



Esquelético

Rehabilitación

- Pie equinovaro bilateral
- Ortesis DAFOS 4
- Escoliosis <10º

12 años

Traumatología

Intervención Qx
artrodesis
subastragalina
derecha

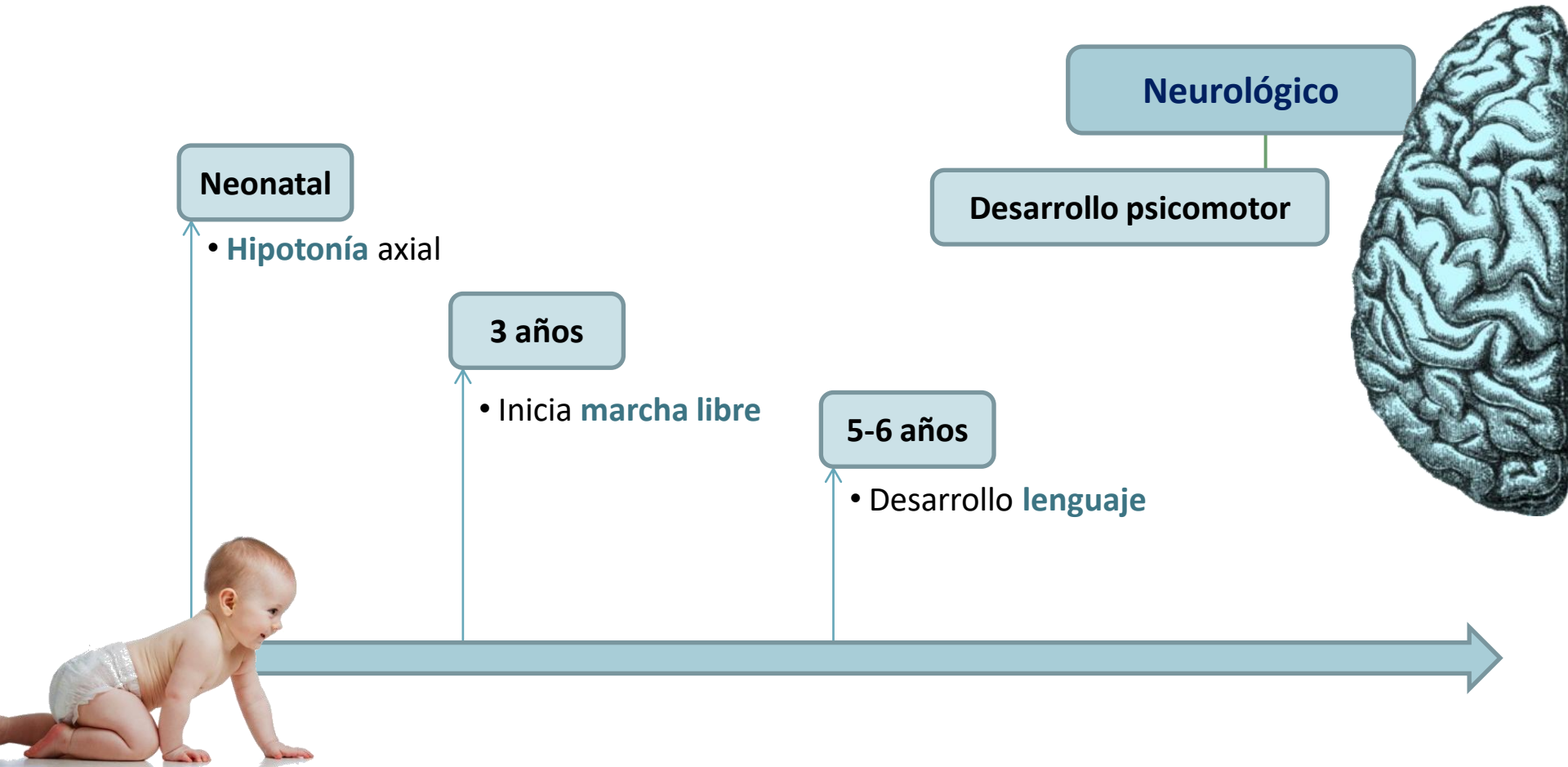


Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Curso clínico





Curso clínico

13 años

Neuropediatría HGUA

- **Rasgos dismórficos:** raíz nasal ancha, orejas grandes, ojos saltones, boca abierta; brazos largos y tronco estrecho
- **Hipotonía** axial
- **Retraso mental**
 - Lenguaje: palabras aisladas
 - Lectoescritura básica
- Escolarizado en Colegio educación especial
- APSA 2 veces/sem
- Remitido a clínica de rehabilitación UNER → mejoría de los trastornos deglutorios → probable relación con su hipotonía



Neurológico



Servicio de
Pediatría

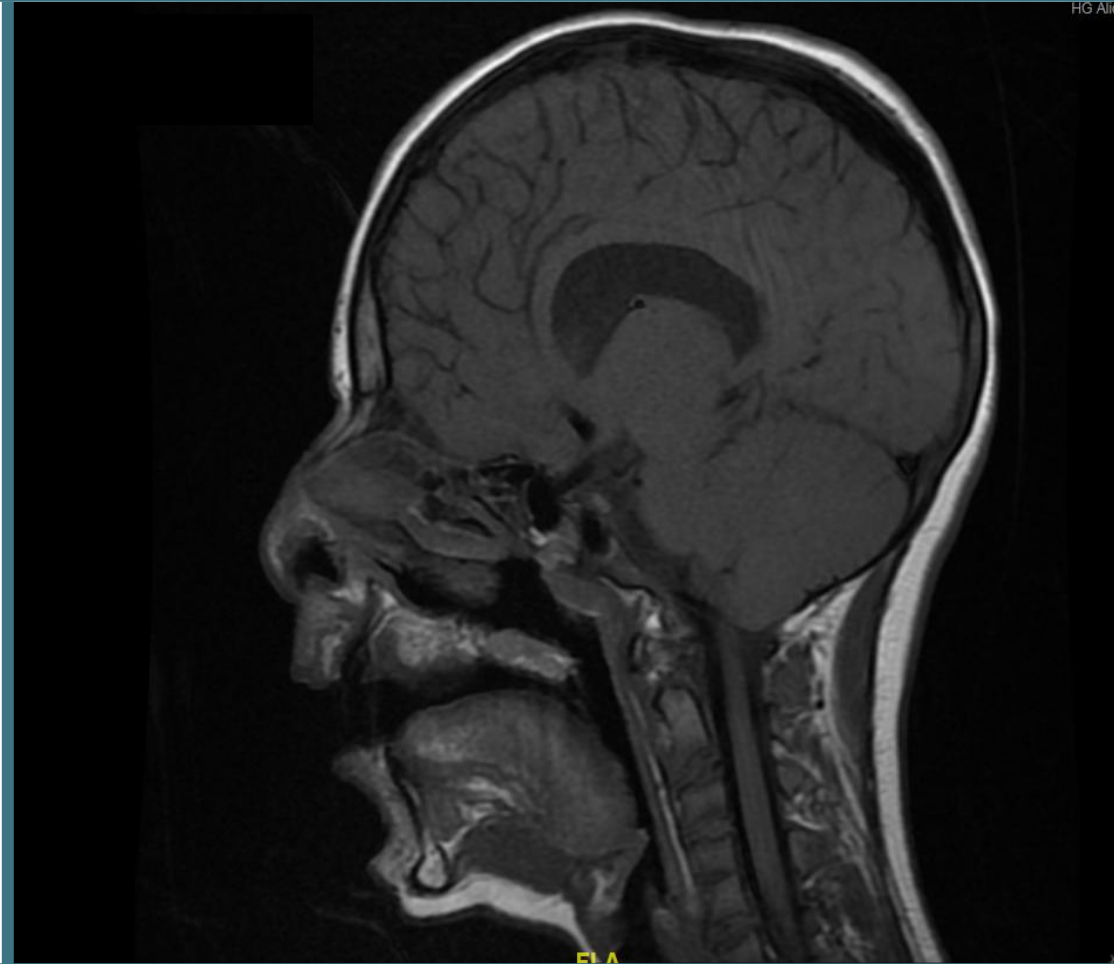
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE · HOSPITAL GENERAL



Curso clínico

RM cerebral

- ↑ **talla ventricular**
- Pérdida de la morfología normal del **cuerpo calloso** con ↑ **curvatura**



HG Alic



Servicio de
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Curso clínico

RM cerebral

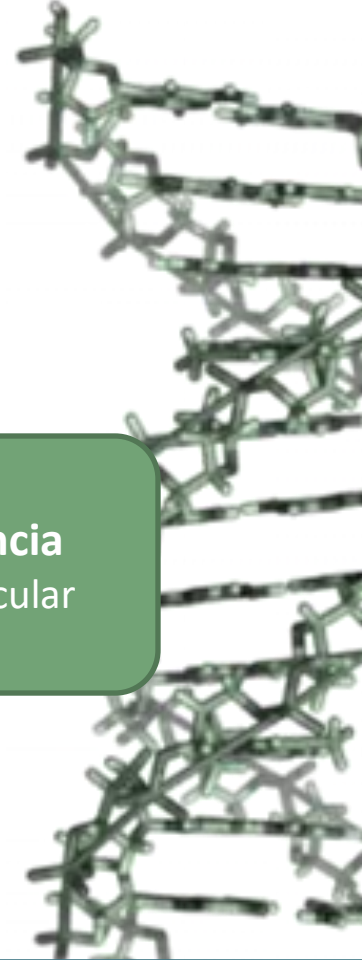


Exploración neurológica



Cuadro estático
No progresivo

Torpeza probable relación con adolescencia
Crecimiento rápido → alteración balance muscular



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Diagnóstico

Estudio genético

Array

Disponible 2011

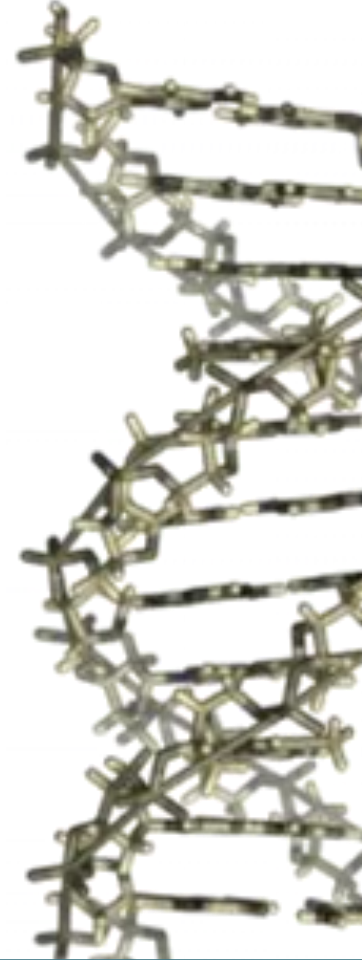
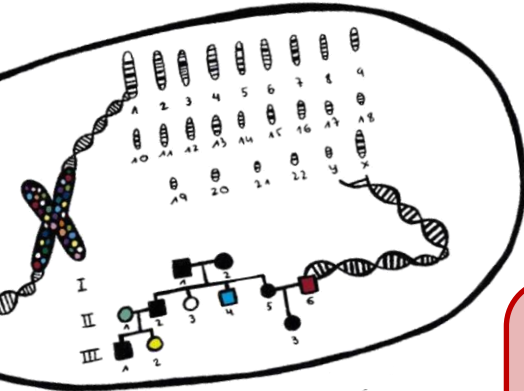
Normal

Secuenciación Exoma

Disponible 2017

Variante c.999C>A (p.Y333*) en **gen HNRNPK**
Sugiere cambio patológico

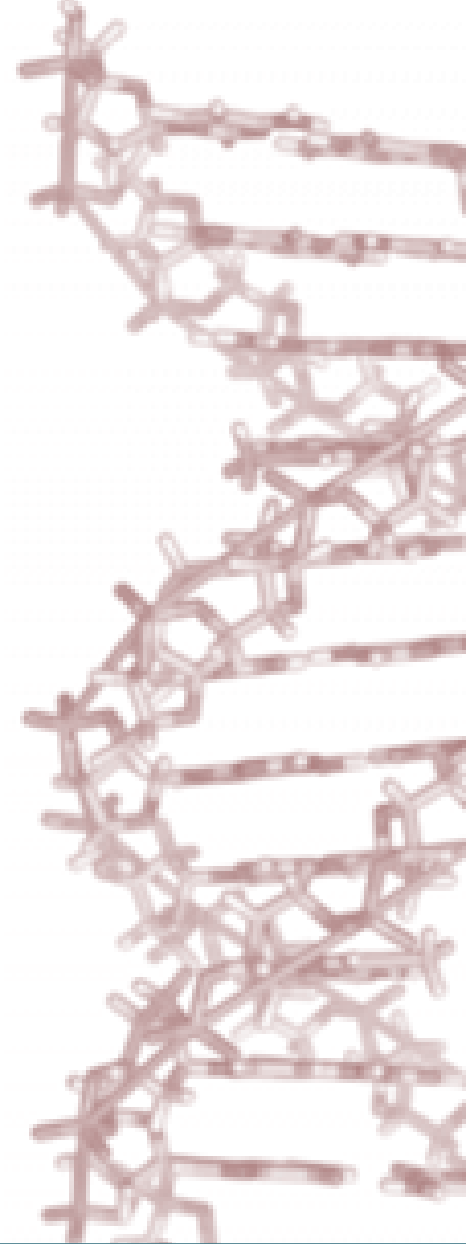
Gen relacionado con **Síndrome Au-Kline**



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Síndrome de Au-Kline



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

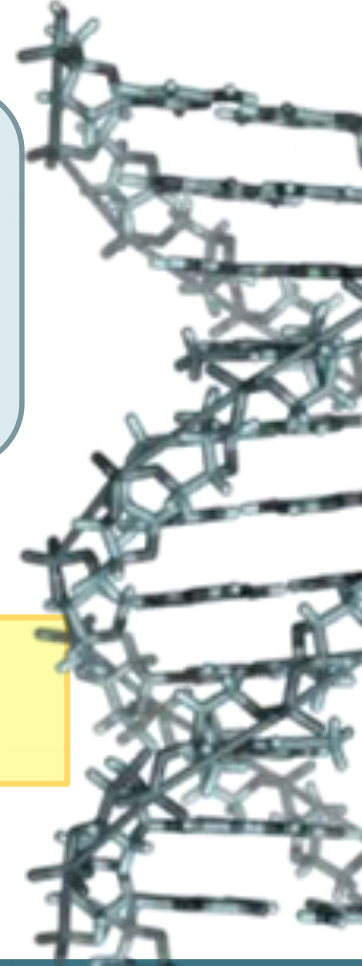


Síndrome Au-Kline

- Síndrome **polimalformativo + deficit intelectual**
- Descrito por primera vez en el año **2015**
- **12 casos** publicados en la literatura
- Fenotipo característico + diferentes alteraciones en sistemas



Alteración genética → gen **HNRNPK**

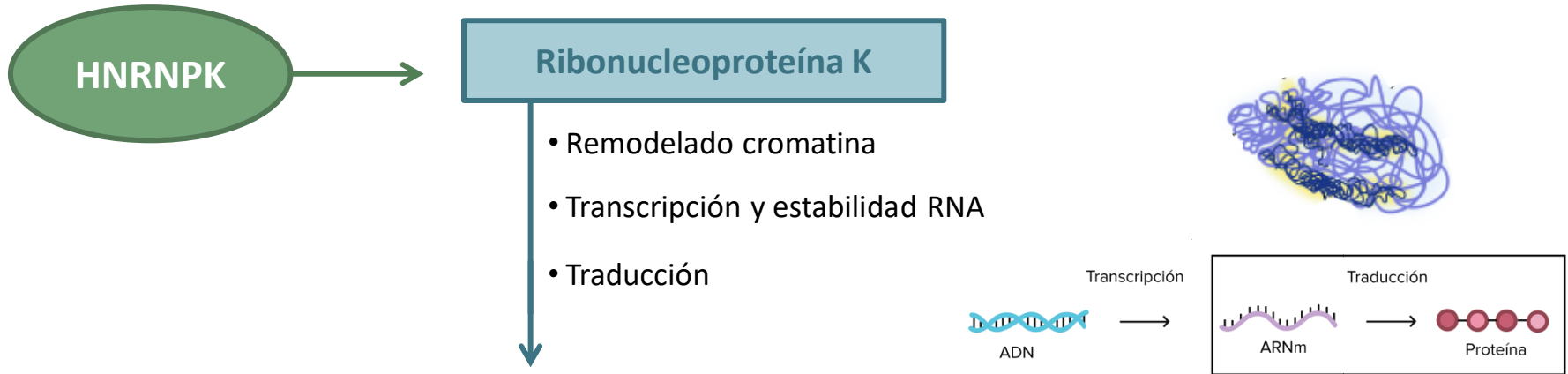


Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Etiopatogenia



- Síntesis de **colágeno** y **angiotensina II**
- Traducción proteínas intervienen en **axonogénesis**

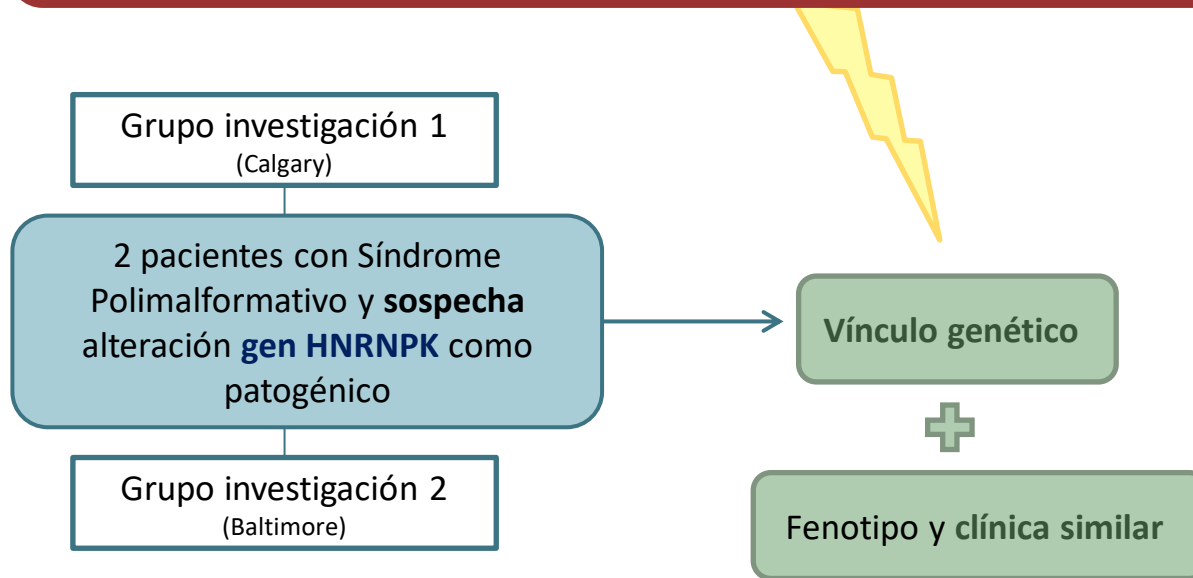




Origen

GeneMatcher

Programa informático → recoge mutaciones encontradas en estudios de secuenciación de exoma (WES) que se **sospechan patogénicas**, pero **no** han sido **identificadas como tal** ni se relacionan con ningún síndrome concreto.





Actualidad

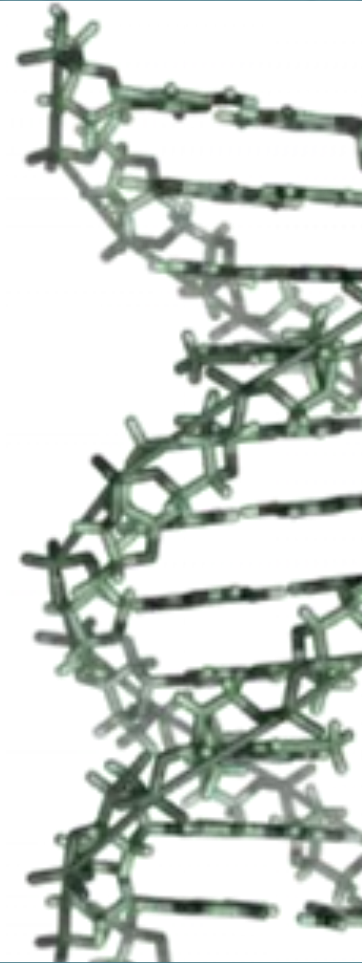
12 casos descritos en la literatura

- 9 pacientes mutación de novo **HNRNPK**
- 3 casos **delección 9q21.32** que abarca HNRNPK

Caso HGUA: mutación **HNRNPK**

Estudio segregación familiar → normal

Mutación de novo → refuerza carácter patológico de la variante





Rasgos faciales



Cara alargada



Orejas implantación baja



Ojos saltones y fisura palpebral larga



Micro y retrognatia

- Boca **abierta** – forma de M
- **Maloclusión** severa
- **Paladar arqueado**
- **Surco lingual** prominente





Características clínicas

Alteraciones genitourinarias

- 10/12 pacientes
- Hidronefrosis con **reflujo vesicoureteral**
- Condiciona múltiples **infecciones tracto urinario**
- **Criptorquidia** → 5/6 pacientes varones

Prenatal → hidronefrosis presente en 5/12 casos





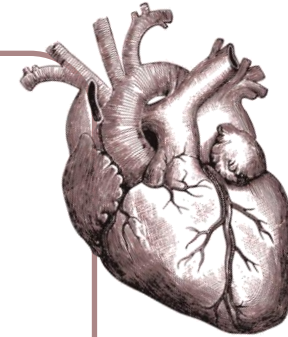
Características clínicas

Malformaciones cardiacas

- 10/12 pacientes
- Más frecuentes → **Defectos de septo ventricular**

CIV	Canal AV	CIA
4/12	3/12	2/12

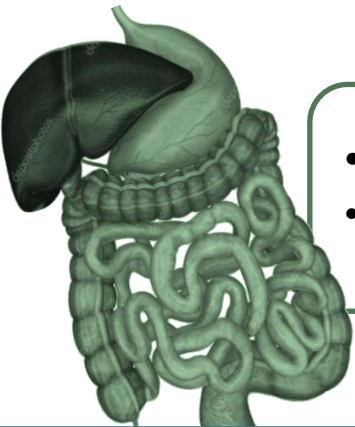
- 1 paciente **Dilatación Aorta.**



Gastrointestinal

- Malformaciones → raramente descritas
- Más frecuente → **problemas de motilidad**

RGE	Estreñimiento
5/12	7/12





Características clínicas



Alteraciones neurologicas

- 12/12 pacientes
- Retraso **desarrollo psicomotor + deficit intelectual**
- **Retraso** adquisición del **lenguaje** → palabras aisladas
- **Hipotonía** y retraso deambulaci3n

Marcha independiente	Necesitan asistencia	No caminan
3/12 → 3-5 años	4/12	3/12

- **ECO Prenatal** → 5/12 casos **↑ traslucencia nucal**
- **RM cerebral** → 5/12 **hipoplasia cuerpo calloso**

Pruebas imagen



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Características clínicas

Esquelético



- Displasia cadera → 8/12
- Escoliosis → 7/12
- Anomalías segmentación vertebral

Alteraciones visuales



Anomalías nervio óptico → 3/12

Pérdida audición

- 4/12 pacientes

H. Neurosensorial	H. Conducción
2/12	2/12





Supervivencia

Mortalidad

• 2/12 pacientes

- 14 meses → neumonía por aspiración
- 15 meses → enfermedad renal

Supervivencia y comorbilidades

- Desconocido → se piensa **enfermedad renal** principal causa morbimortalidad
- Importancia seguimiento de casos
- Desarrollo de futuras guías



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE · HOSPITAL GENERAL



Propuesta de manejo

Diagnóstico Au-Kline

1

- Ecocardiografía
- Ecografía renal
- RM cerebral y espinal
- Evaluación vertebral y caderas
- Evaluación oftalmológica
- Evaluación auditiva

2

Seguimiento

- Ecocardiografías periódicas
- Estudio función renal periódico
- Estudio tránsito GI según clínica
- Según necesidades:
 - Neurorehabilitación y logopeda
 - Fisioterapia y rehabilitación
 - Trabajo social



Servicio de
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



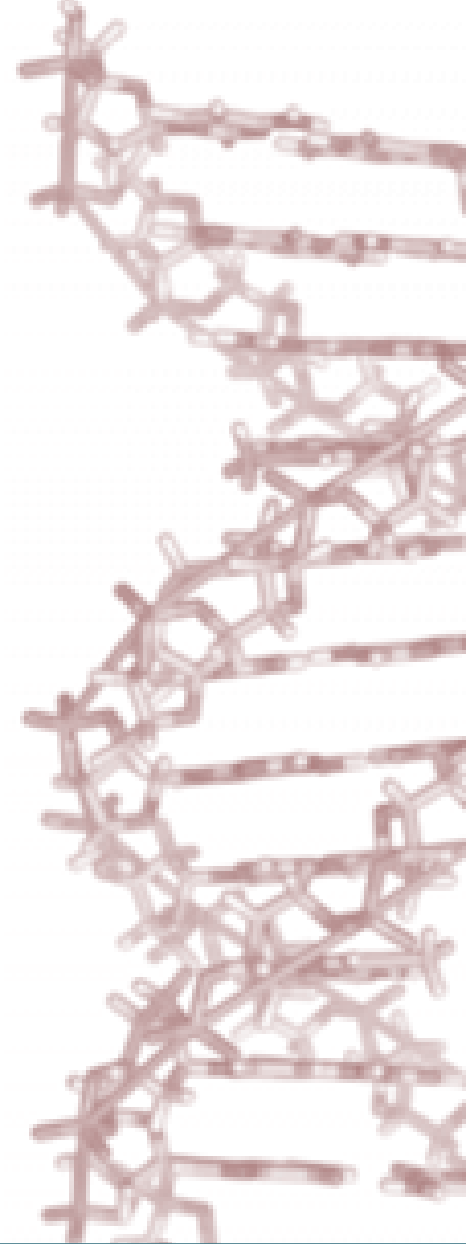
Conclusiones

- ❖ El Síndrome de Au-Kline es un síndrome descrito por primera vez en el año **2015**
- ❖ Considerar diagnóstico ante paciente con **síndrome polimalformativo + deficit intelectual**
- ❖ El diagnóstico es genético → secuenciación del exoma → alteración **gen HNRNPK**
- ❖ Facies característica + malformaciones → más frecuentes genitourinarias y cardíacas
- ❖ **Pocos casos** descritos → se desconocen datos epidemiológicos reales
- ❖ Importancia **seguimiento** casos para definir **causas de moribimortalidad** y establecer guías de actuación



Anexo

Tabla resumen casuística



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	VLA (HGUA)	Suma
Sexo	H	H	H	M	M	M	H	H	H	M	M	M	H	
Edad en última revisión	19 a	9 a	11 a	11,5 a	4 a	2,5 a	8,5 a	9 a	6 m	8 a	6 m	13 a	16 a	
Craneosinostosis	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	4/13
Fisura palpebral larga	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	NR	10/12
Ptosis	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	NR	+	NR	6/12
Ojos saltones	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	NR	-	+	7/12
Puente nasal ancho	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	12/13
Boca hacia abajo	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	11/13
Surco lingual profundo	+	+	+	-	-	NR	+	-	-	-	NR	NR	NR	4/9
Fisura palatina	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	5/13
Maloclusión	+	NR	NR	+	-	NR	+	-	NR	NR	NR	+	+	4/7
Anomalías nervio óptico	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	NR	NR	NR	3/10
Pérdida audición	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	NR	NR	+	5/11
	(NS)			(CD)	(CD)				(NS)				(CD)	

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	VLA (HGUA)	Suma									
Cardiopatía congénita	+	(CIV)	+	(VAB, DAo)	+	(CAV)	+	(CIV, CIA, VAB)	-	-	+	(CAV)	+	(CIV, EP)	+	(CIA, Co.Ao.)	+	(CAV)	+	(CIV)	11/13		
Hidronefrosis	-	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	-	+	(RVU)	+	(RVU)	+	(RVU)	11/13
Criptorquidia	+	+	-	NA	NA	NA	+	+	+	+	NA	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	6/7	
Problemas digestivos	EST	RGE, EST, DC	RGE, EST	Atresia anal	EST, DC, Malrot.	EST, DC	RGE, EST	RGE, EST	RGE	NR	NR	NR	RGE, EST, Hrschsprung	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Anomalías segmentación vertebral	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4/10	
Escoliosis	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	NR	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8/11	
Displasia cadera	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	8/13	
Hipoplasia cuerpo calloso	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	NR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6/12	
Deambula	4 a indep.	Asist..	Asist.	5 a indep.	No	Asist.	3 a indep	Asist.	NA	No	No	No	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.	3 a indep.		

- NR → Dato no recogido
- NA → No Aplicable
- NS → Hipoacusia Neurosensorial
- CD → Hipoacusia de Conducción
- CIV → Comunicación interventricular
- CIA → Comunicación interauricular
- CAV → Canal AV
- VAB → Válvula Aórtica bicúspide
- DAo → Dilatación Aórtica
- EP → Estenosis Pulmonar
- Co.Ao → Coartación de Aorta
- RVU → reflujo vesicoureteral
- EST → Estreñimiento
- DC → Diarrea crónica
- RGE → Reflujo gastroesofágico
- Malrot → Malrotación intestinal
- Asist → marcha asistida
- Indep → marcha independiente



Bibliografía

- Au P, Goedhart C, Ferguson M, Breckpot J, Devriendt K, Wierenga K, et al. Phenotypic spectrum of Au–Kline syndrome: a report of six new cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 1272–1281.
- Au PYB, You J, Caluseriu O, Schwartzentruber J, Majewski J, Bernier FP, et al. GeneMatcher aids in the identification of a new malformation syndrome with intellectual disability, unique facial dysmorphisms, and skeletal and connective tissue abnormalities caused by de novo variants in HNRNPK. *Hum Mutat.* 2015; 36: 1009–1014.
- Lange L, Pagnamenta AT, Lise S, Clasper S, Stewart H, Akha ES, et al. A de novo frameshift in HNRNPK causing a Kabukilike syndrome with nodular heterotopia. *Clin Genet.* 2016; 90: 258–262.
- Dentici ML, Barresi S, Niceta M, Pantaleoni F, Pizzi S, Dallapiccola B et al. Clinical spectrum of Kabuki-like syndrome caused by HNRNPK haploinsufficiency. *Clin Genet.* 2017; 93: 1–7.
- Pua HH, Krishnamurthi S, Farrell J, Margeta M, Ursell PC, Powers M et al. Novel interstitial 2.6 Mb deletion on 9q21 associated with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2014; 164: 237–242.
- Miyake N, Inaba M, Mizuno S, Shiina M, Imagawa E, Miyatake S, et al. A case of atypical Kabuki syndrome arising from a novel missense variant in HNRNPK. *Clinic Genet.* 2017; 92: 554–555.





Síndrome de Au-Kline:

en un rincón del exoma

Autor: Nicolás Cánovas Rodríguez

R1 Pediatría HGUA

Tutores: Paco Gómez Gosálvez

Rocío Jadraque Rodríguez



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL