



# Síndrome de Au-Kline:

## en un rincón del exoma

Autor: Nicolás Cánovas Rodríguez

R1 Pediatría HGUA

Tutor: 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

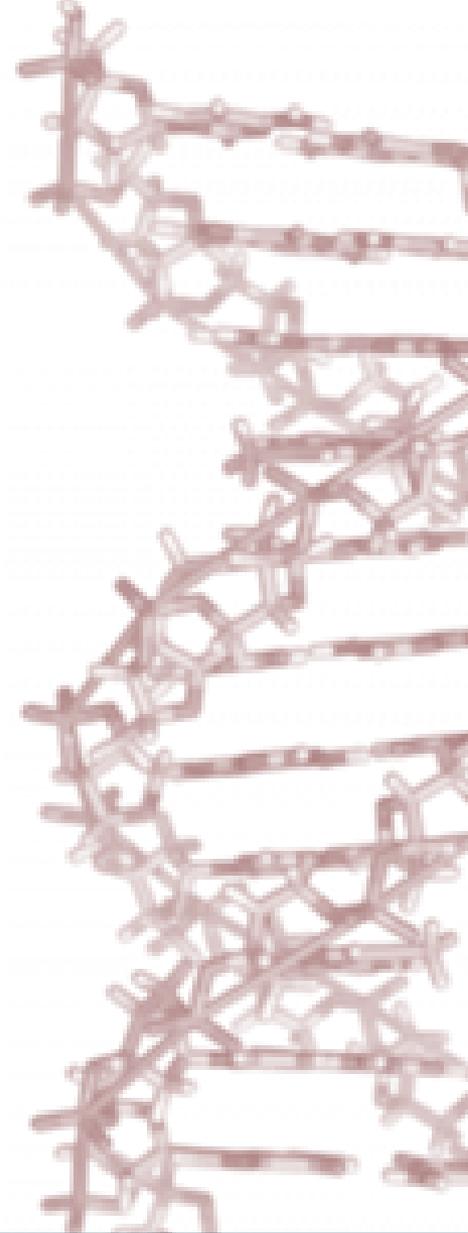
## ❖ Bibliografía



Servicio de  
Pediatría

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# Caso clínico





# Motivo consulta

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



Servicio de  
**Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# Antecedentes

## Antecedentes familiares

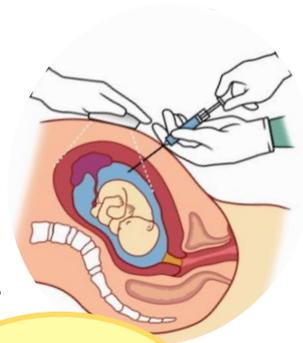
- Padres consanguíneos



## Embarazo

- ECO 20 sem → hidronefrosis bilateral

Amniocentesis



Cariotipo normal



Servicio de  
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# Antecedentes

## Perinatal

- Nace varón **38 SG**
- Peso 3070 g (**AEG**)
- **Apgar 4/7**
- **Insuficiencia respiratoria** progresiva



Ingreso  
Neonatología

- **Rasgos dismórficos**
- **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

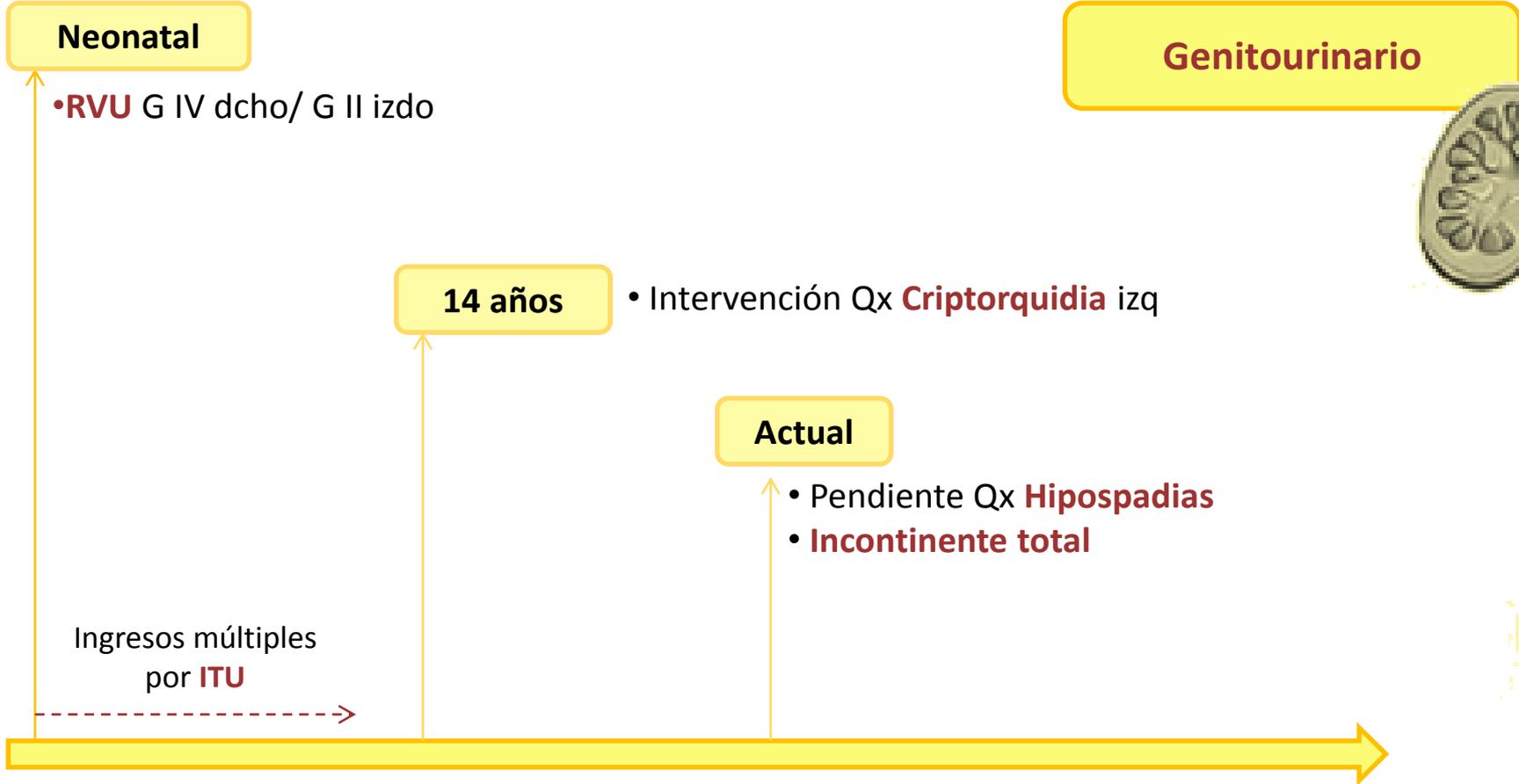


**Servicio de  
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



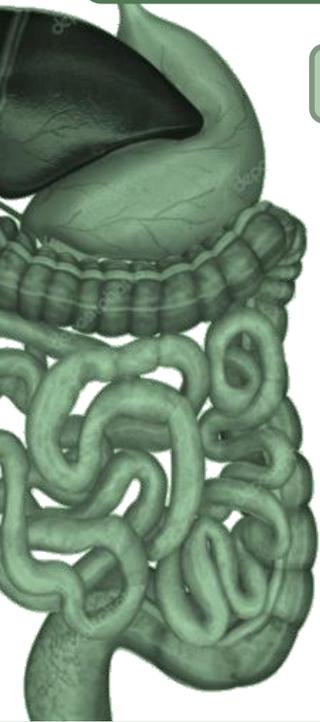
# Curso clínico





# Curso clínico

## Gastrointestinal



### Neonatal

- Vómitos y regurgitaciones

### 2 años

- Intervención E. **Hirschsprung**

### Actual

- **Disfagia** a sólidos → múltiples episodios **impactación**
- **Incontinencia fecal**





# Curso clínico

## Cardiológico

### Neonatal

- **CIV** en 1/3 medio del septo

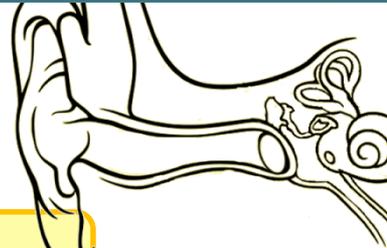
### Actual

- Sin repercusión



## Auditivo

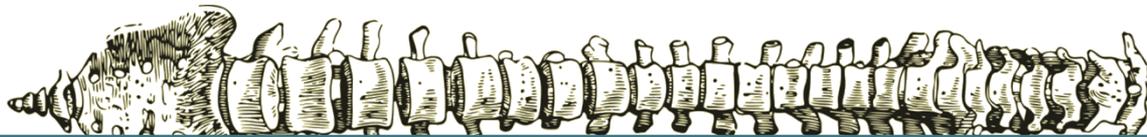
- **Hipoacusia transmisión** moderada bilateral



## Esquelético

### Rehabilitación

- Pie equinovaro bilateral
- Escoliosis <10º





# Curso clínico

Desarrollo psicomotor

Neonatal

- Hipotonía axial

3 años

- Inicia **marcha libre**

5-6 años

- Desarrollo **lenguaje**



Servicio de  
**Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# 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**



Neurológico



Servicio de  
Pediatria

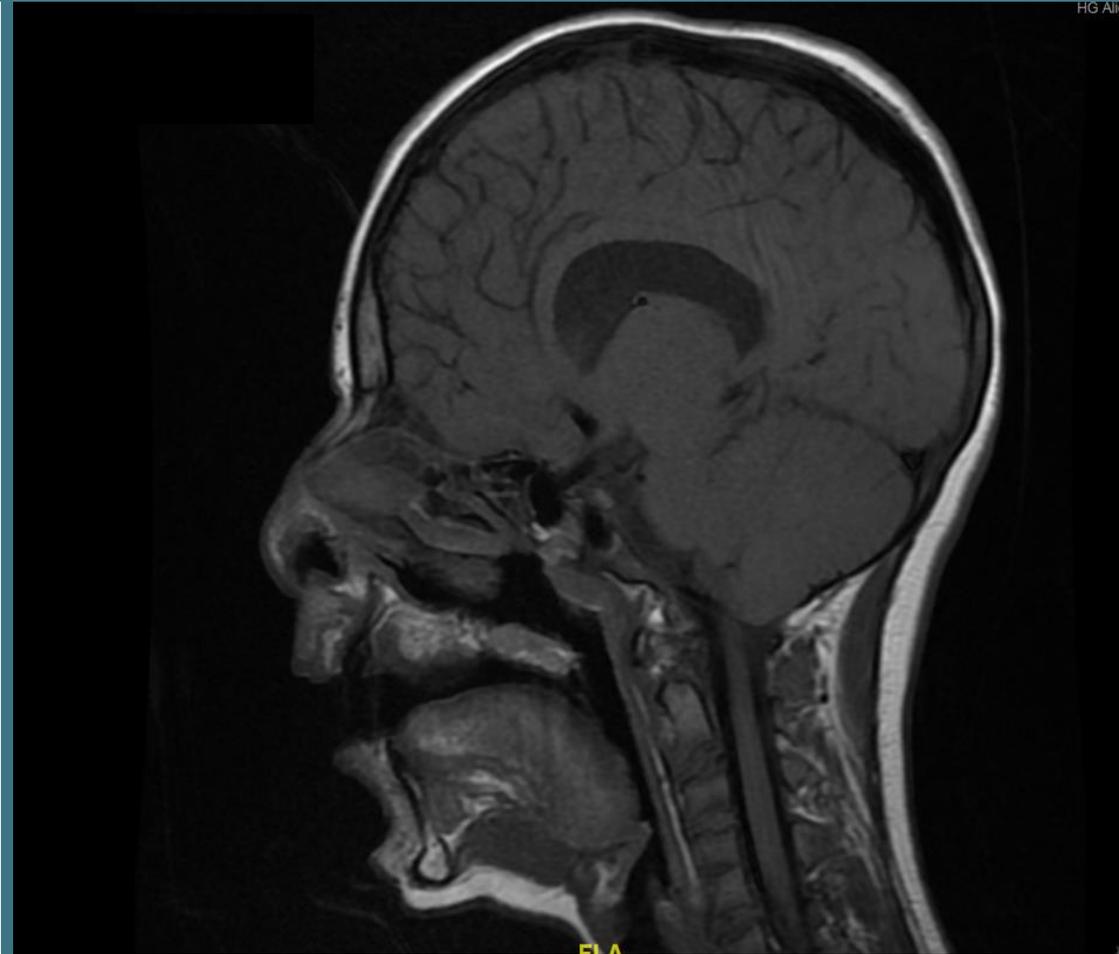
DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# Curso clínico

## RM cerebral

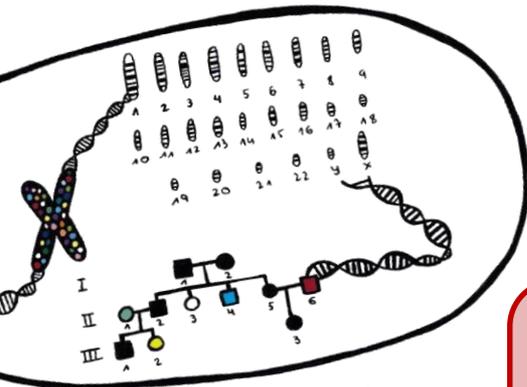
- ↑ **talla ventricular**
- Pérdida de morfología  **cuerpo calloso** con ↑ **curvatura**





# Diagnóstico

Estudio genético



Array

Disponible 2011

Normal

Secuenciación Exoma

Disponible 2017

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

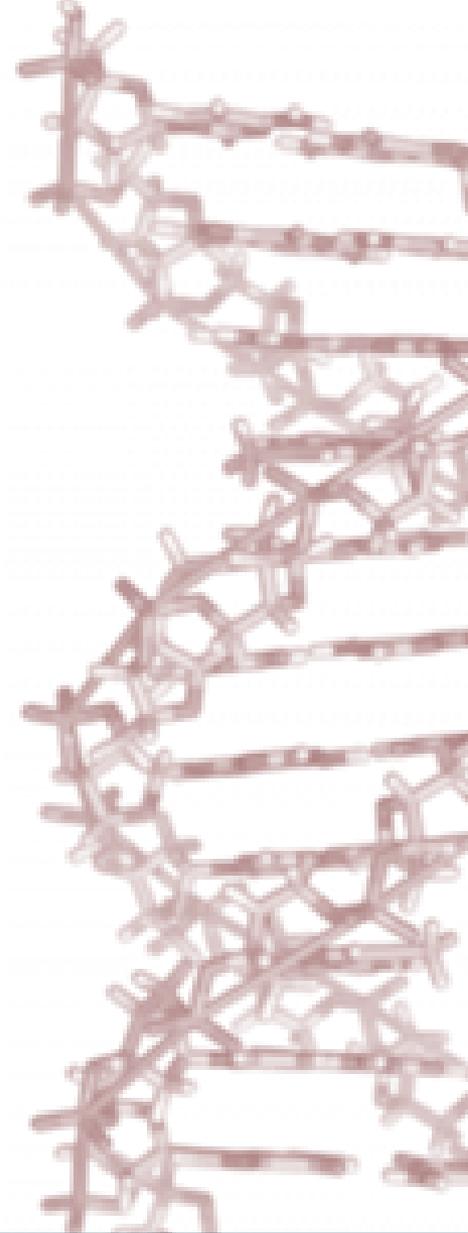
Gen relacionado con **Síndrome Au-Kline**



Servicio de  
**Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# Síndrome de Au-Kline



**Servicio de  
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

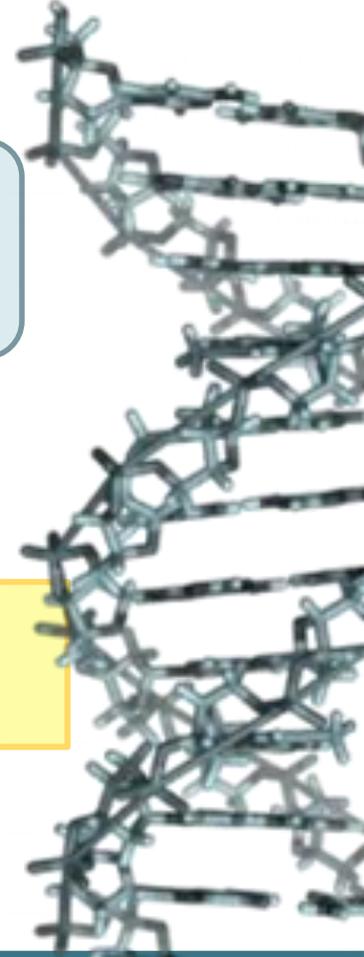


# Síndrome Au-Kline

- Síndrome **polimalformativo + deficit intelectual**
- Descrito por primera vez en el año **2015**

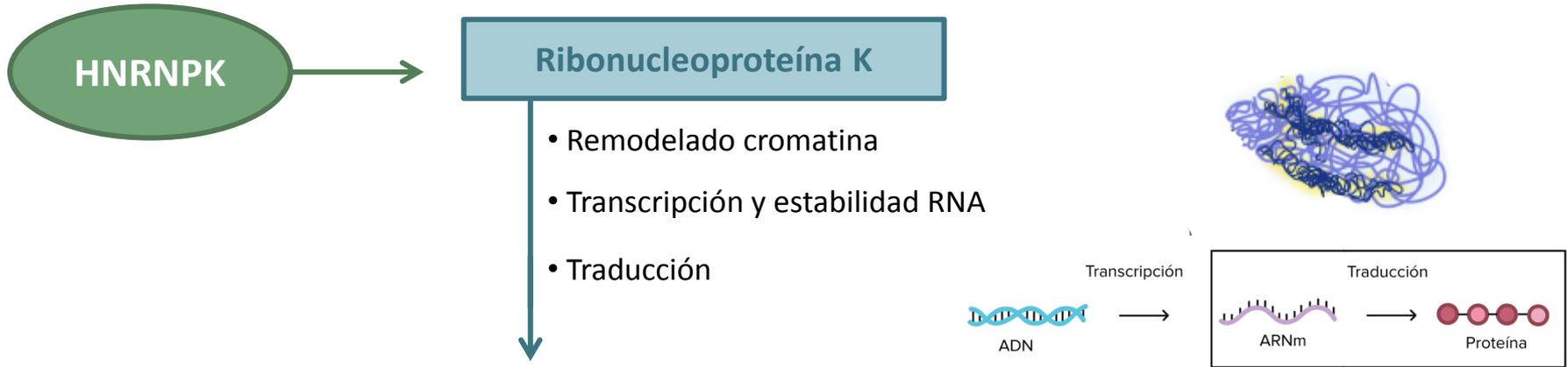


Alteración genética → gen **HNRNPK**





# Etiopatogenia



- Síntesis de **colágeno** y **angiotensina II**
- **Axonogénesis**

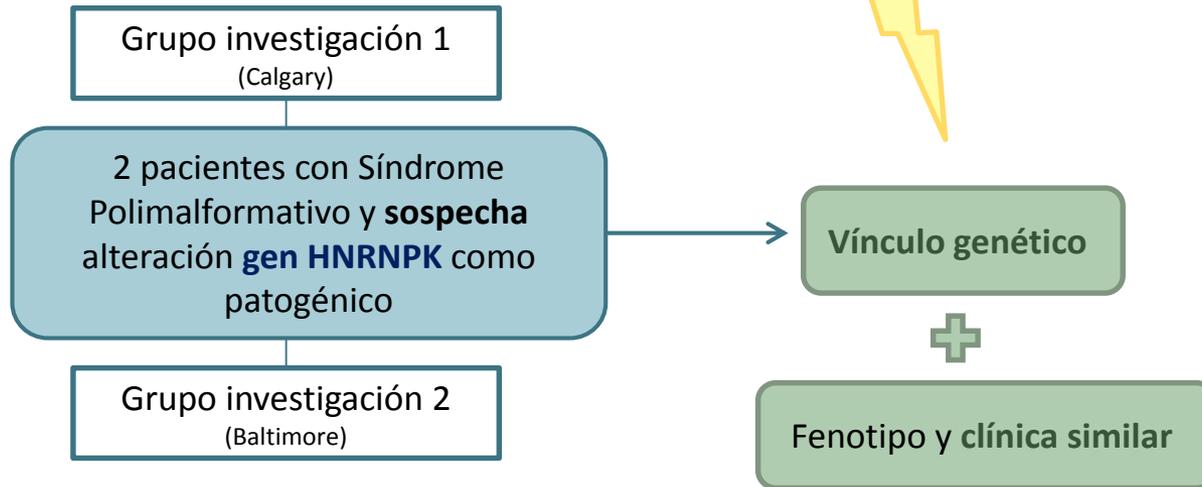




# Origen

## GeneMatcher

Programa informático → recoge mutaciones encontradas en estudios de secuenciación de exoma (WES) que se **sospechan patogénicas**, pero **no** han sido **identificadas como tal**





# Actualidad

12 casos descritos en la literatura

Mutación de novo → refuerza carácter patogénico de la variante

Caso HGUA: mutación **HNRNPK**

Estudio segregación familiar → normal



Servicio de  
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# Rasgos faciales



Cara alargada

Puente nasal ancho



Orejas implantación baja

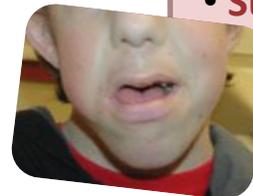


Micro y retrognatia



Ojos saltones y fisura palpebral larga

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



Servicio de  
**Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# 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



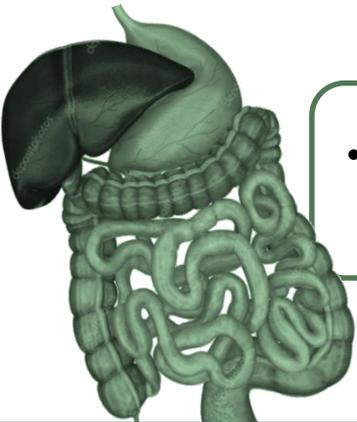
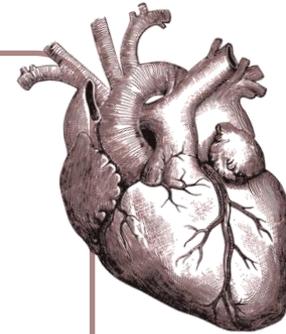


# Características clínicas

## Malformaciones cardiacas

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

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



## Gastrointestinal

- Más frecuente → **problemas de motilidad**

RGE	Estreñimiento
5/12	7/12





# Características clínicas



## Alteraciones neurologicas

- 12/12 pacientes
- Retraso **desarrollo psicomotor + deficit intelectual**
- **Hipotonía** y retraso deambulación

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

**Pruebas imagen**





# Características clínicas

## Esquelético



- Displasia cadera → 8/12
- Escoliosis → 7/12

## Alteraciones visuales



Anomalías nervio óptico → 3/12

## Pérdida audición

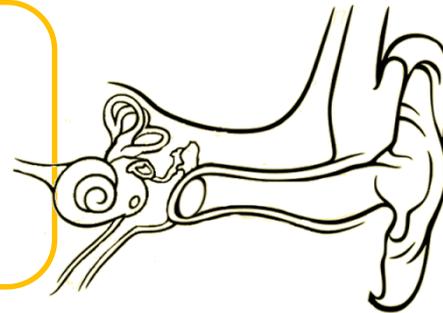
- 4/12 pacientes

H. Neurosensorial

2/12

H. Conducción

2/12



Servicio de  
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



# Supervivencia

## Mortalidad

- 2/12 pacientes → lactantes

## Supervivencia y comorbilidades

- Desconocido → se piensa enfermedad renal principal causa morbimortalidad





# 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 morbimortalidad** y establecer guías de actuación





# 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