Correlación entre el genotipo y el fenotipo neurológico en el síndrome de Kabuki *(KMT2D vs. KDM6A)*

Jaidy Maried Celis Cuevas, Daniela Lavalle Baños, Diana Marely Ramírez Benítez, Sofía Gabriela Vázquez Tuz
Universidad Marista de Mérida

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El síndrome de Kabuki (KS) es una enfermedad congénita rara (1:32,000 a 1:86,000 nacidos), caracterizada por rasgos faciales distintivos, retraso en el crecimiento y discapacidad intelectual, presente hasta en el 90% de los pacientes [1]. Se debe a variantes patogénicas en dos genes reguladores de la cromatina: *KMT2D* (síndrome tipo 1, la mayoría de los casos) y *KDM6A*, ligado al X (tipo 2, 5-13% según la serie) [1,2]. Casi toda la caracterización neurológica proviene de cohortes dominadas por *KMT2D*. En *KDM6A*, la mayor serie publicada (80 pacientes) halló discapacidad intelectual en el 93%, grave en más de la mitad de los casos con grado clasificado [2], pero las demás series son pequeñas y la frecuencia varía entre estudios [3]. Falta una síntesis que compare directamente el perfil neurológico de ambos genes.

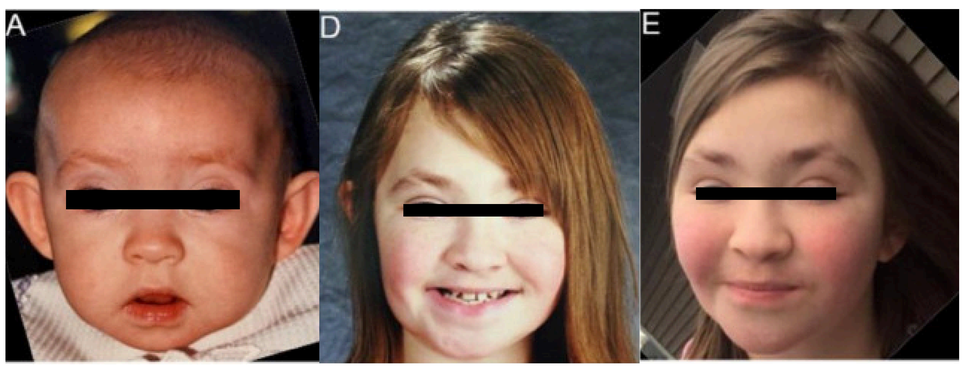


Figura 1. Evolución del fenotipo facial en paciente con variante patogénica en KMT2D. Adaptada de: Barry et al. [1].

OBJETIVO

Comparar la frecuencia y la severidad del compromiso neurológico reportado en pacientes con síndrome de Kabuki según el gen afectado.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica, con búsqueda realizada en PubMed/MEDLINE y EBSCO (2010–2026) con términos sobre síndrome de Kabuki, genes *KMT2D/KDM6A* y neurodesarrollo. Se incluyeron 13 estudios observacionales con >5 pacientes, confirmación molecular y datos neurológicos identificables por gen. Se extrajeron datos por paciente, codificados en sí / no / no reportado, en 4 dominios: discapacidad intelectual (DI), retraso del desarrollo, lenguaje y motricidad. Los criterios de severidad fueron definidos según el autor o puntos de corte estándar para DI (CI<70; leve 50-69, moderada 35-49, grave 20-34).
Para el análisis de datos, se hizo el cálculo de proporciones de afectados en cada dominio y la distribución por severidad de la discapacidad intelectual.

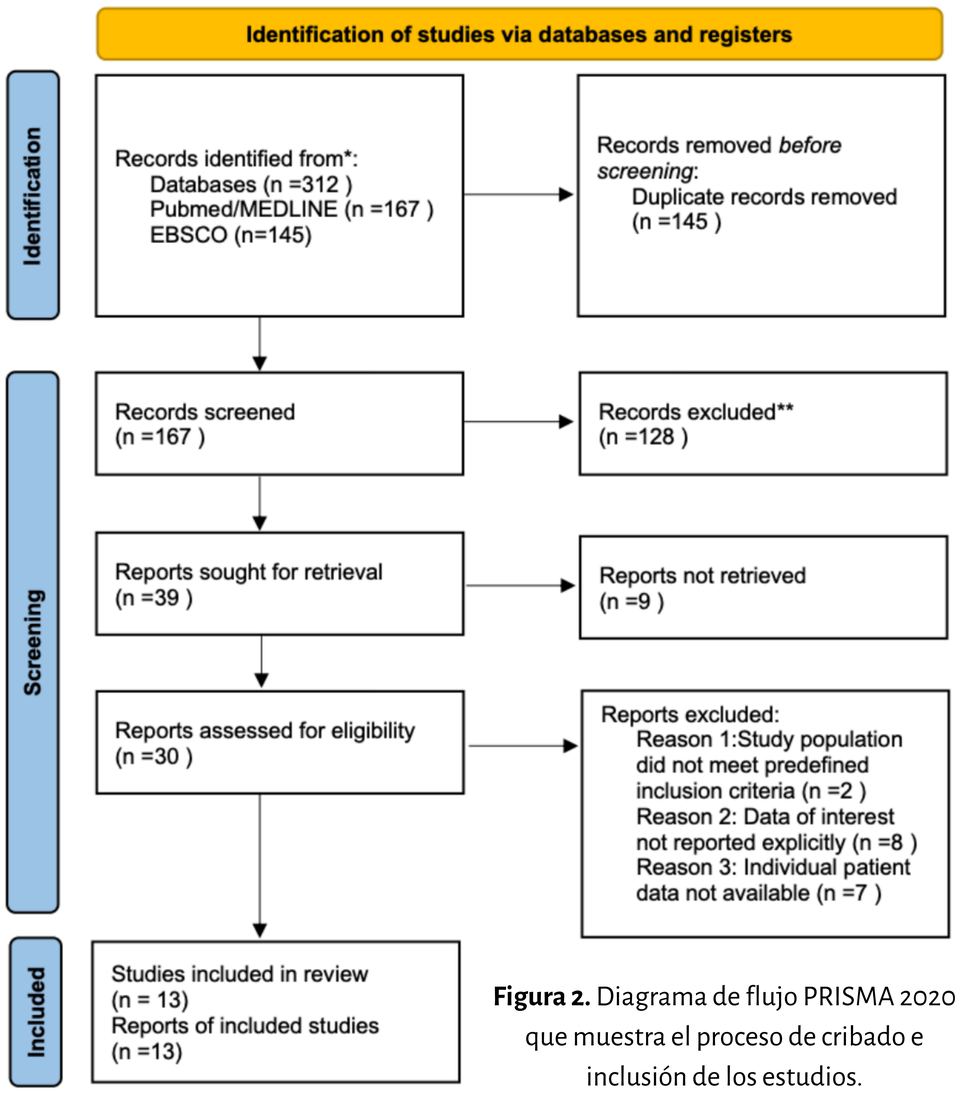


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA 2020 que muestra el proceso de cribado e inclusión de los estudios.

RESULTADOS

Se incluyeron **13 estudios observacionales, con 165 pacientes** con confirmación molecular y datos neurológicos individuales **(139 *KMT2D* y 26 *KDM6A*)**. El compromiso neurológico fue frecuente en ambos genes: la discapacidad intelectual afectó al 83% de los pacientes *KMT2D* y al 87% de los *KDM6A*, y el retraso del desarrollo al 90% y 77%, respectivamente. Lenguaje y motricidad se documentaron sobre todo en *KMT2D* (91% y 93%); en *KDM6A* hubo solo 3 y 4 pacientes evaluables. La discapacidad intelectual tendió a ser más severa en *KDM6A*. Solo 3 de los 13 estudios usaron pruebas estandarizadas de forma sistemática.

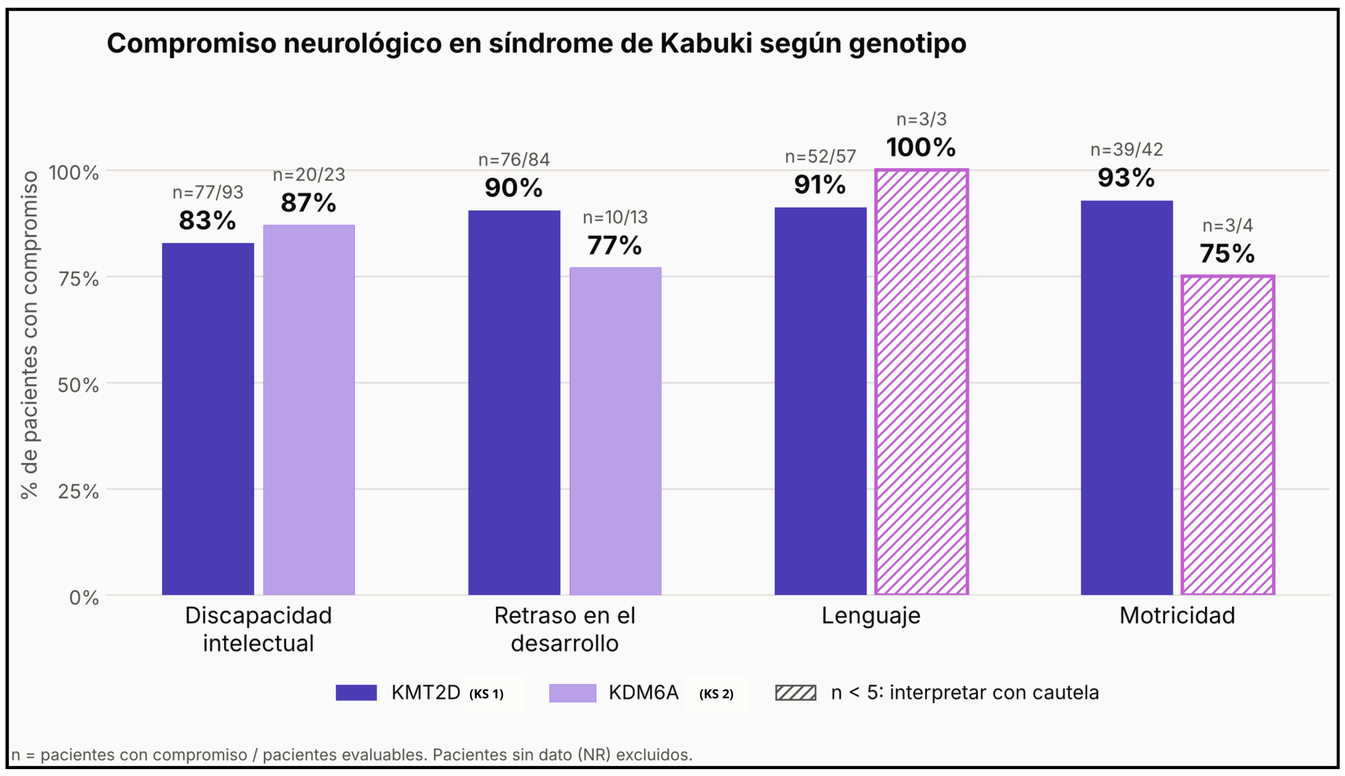


Figura 3. Compromiso neurológico según genotipo en pacientes con síndrome de Kabuki. Sobre cada barra se indica el número de pacientes afectados/evaluables.

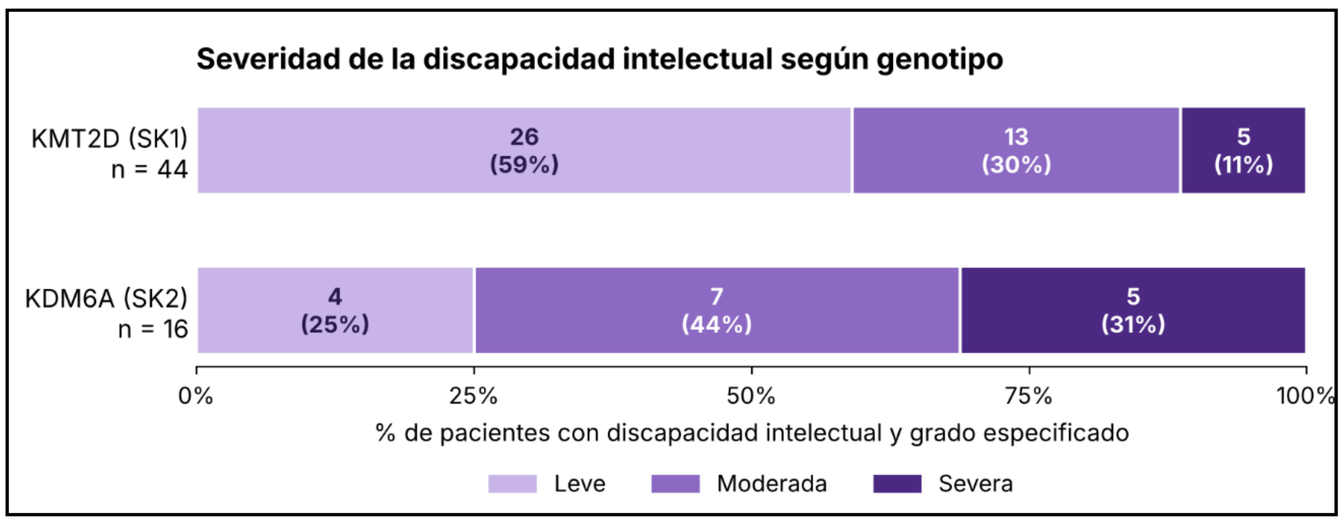


Figura 4. Severidad de la discapacidad intelectual según genotipo. Distribución porcentual (número de pacientes) entre los pacientes con discapacidad intelectual y grado especificado (KMT2D, n = 44; KDM6A, n = 16).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados indican que la discapacidad intelectual y el retraso del desarrollo son rasgos centrales del síndrome de Kabuki independientemente del gen, en línea con lo descrito en revisiones previas [1]. La tendencia a mayor severidad en *KDM6A* coincide con la mayor serie publicada de este gen [2]. Los resultados en lenguaje y la motricidad deben interpretarse con cautela, por falta de datos en *KDM6A*; en *KMT2D*, varios pacientes con coeficiente intelectual preservado presentaron alteración del lenguaje, por lo que este dominio debe evaluarse independientemente.
Las limitaciones incluyen la heterogeneidad de instrumentos, el desbalance muestral y la ausencia de pruebas estadísticas en los estudios originales. En conclusión, la evidencia actual no permite afirmar ni descartar diferencias neurológicas entre ambos genes. Se requieren estudios prospectivos y multicéntricos con pruebas estandarizadas. Mientras tanto, se recomienda vigilar el neurodesarrollo en todo paciente con síndrome de Kabuki, sin importar el gen.

REFERENCIAS

1. Barry KK, Tsaparlis M, Hoffman D, Hartman D, Adam MP, Hung C, et al. From genotype to phenotype: a review of Kabuki syndrome. Genes (Basel). 2022;13(10):1761. doi:10.3390/genes13101761
2. Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, et al. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. Genet Med. 2021;23(7):1202-10. doi:10.1038/s41436-021-01119-8
3. Wang Y, Xu Y, Chen Y, Hu Y, Li Q, Liu S, et al. Sex-specific difference in phenotype of Kabuki syndrome type 2 patients: a matched case-control study. BMC Pediatr. 2024;24(1):133. doi:10.1186/s12887-024-04562-z

BASE DE DATOS Y MATERIAL SUPLEMENTARIO