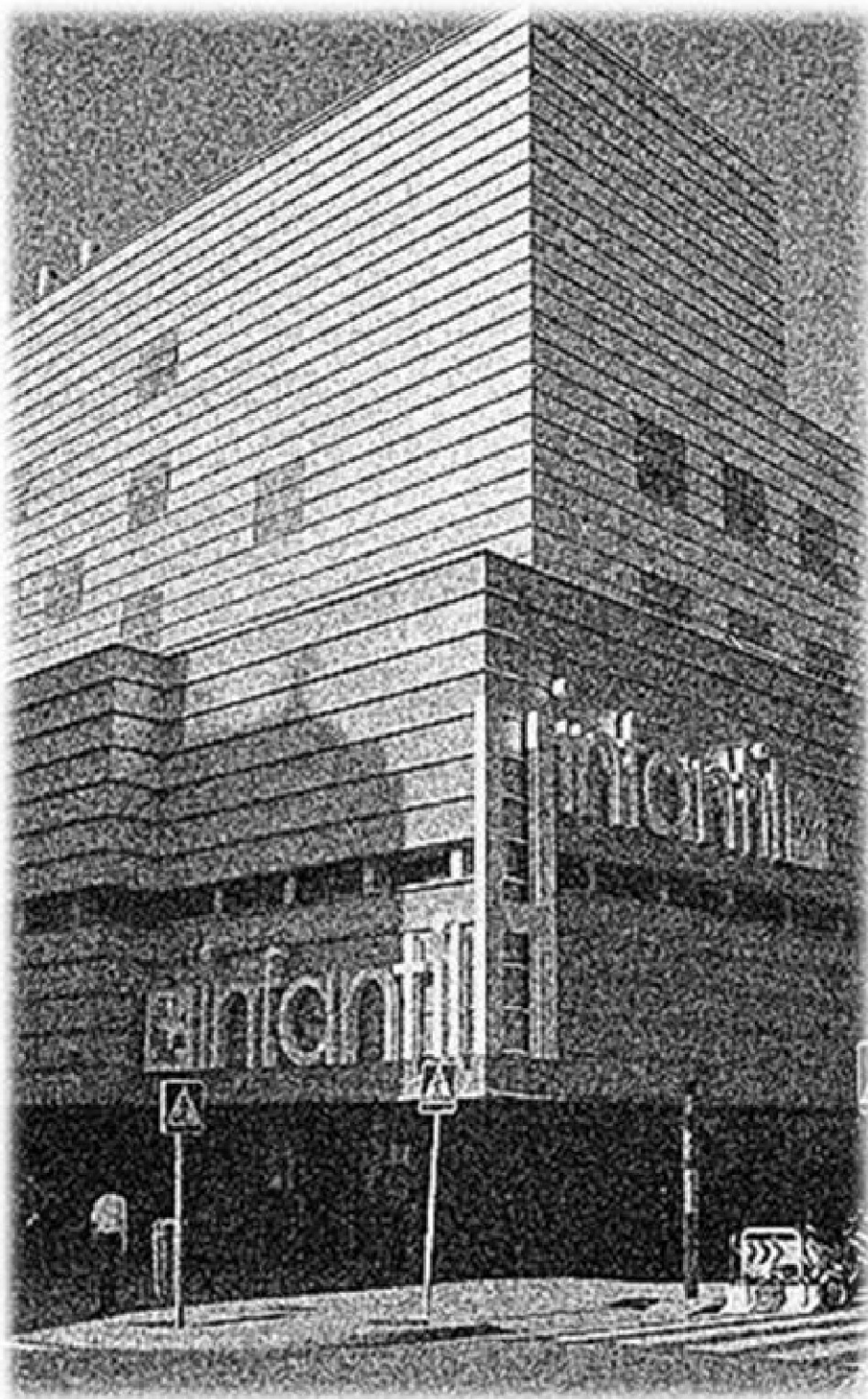




Aspectos Hematológicos y Oncológicos en el Síndrome de Kabuki (Niikawa-Kuroki)

Dr. Jorge Huerta Aragonés

**Sección de Oncología y Hematología
Pediátricas y del Adolescente**

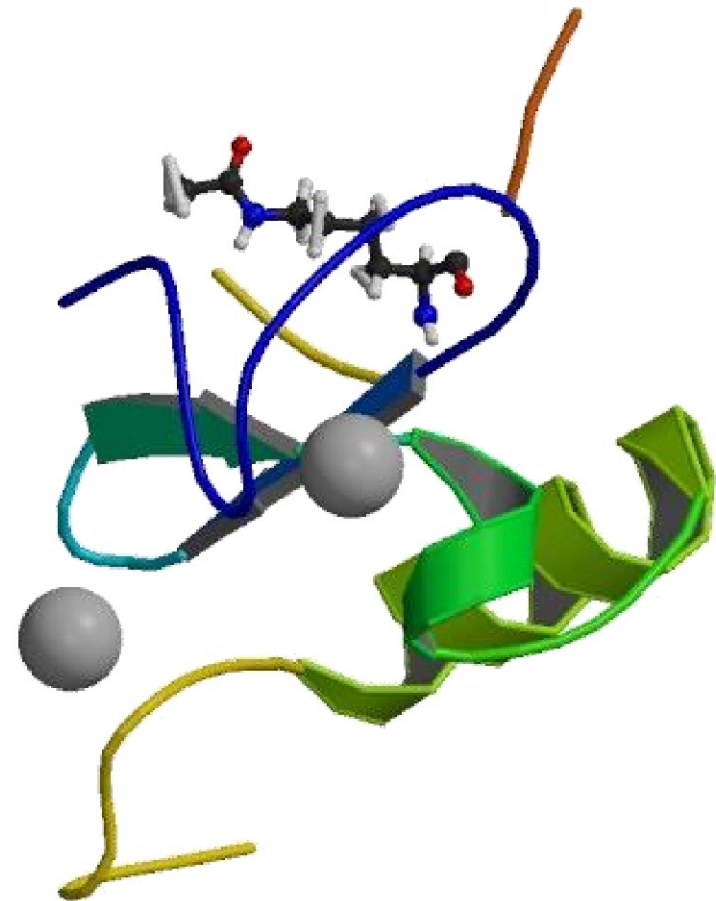
Hospital Universitario Gregorio Marañón

Síndrome de Kabuki

Base Genética



- **KMT2D** (MLL2, MLL4/ALR).
 - 12q12-q14
 - 55-80% de los pacientes.
- **KDM6A** (UTX).
 - Xp11.3
 - 3-8% de los pacientes.
 - Puede presentarse en mujeres por inactivación de un cromosoma X.
- En un 25% no se conoce el defecto genético subyacente.
- Incidencia global entre 1/32.000 (Japón) y 1/80.000 (Nueva Zelanda).



Síndrome de Kabuki

Desde el punto de vista del Hematólogo - Oncólogo Pediátrico



- Aspectos Inmunohematológicos.
 - Inmunodeficiencia.
 - Trombocitopenia Inmune.
 - Anemia Hemolítica Autoinmune.
 - Neutropenia Autoinmune.
- Aspectos Oncológicos (¿síndrome de predisposición al cáncer?).
- Otras Enfermedades Autoinmunes.
 - Tiroiditis AI.
 - Vitíligo.
 - DM tipo 1-2.
 - Enfermedad celíaca.
 - Corea (AC antifosfolípido).

Finding	Prevalence (%)
Typical facial features*	~ 95
Intellectual disability	92
Hypotonia	25-89
Postnatal growth retardation	35-81
Joint hypermobility	50-75
Feeding difficulties	70
Congenital heart defects	40-50
Premature thelarche	7-50
Hearing loss	40
Seizures	10-39
Ocular anomalies	33
Cleft lip and/or palate	33
Renal and urinary tract anomalies	25
Immune dysfunction:	~ 20
Hypogammaglobulinemia,	
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP),	
Autoimmune haemolytic anemia,	
Thyroiditis	
Vitiligo	

Síndrome de Kabuki

Manifestaciones clínicas.



TABLE I. KS phenotype

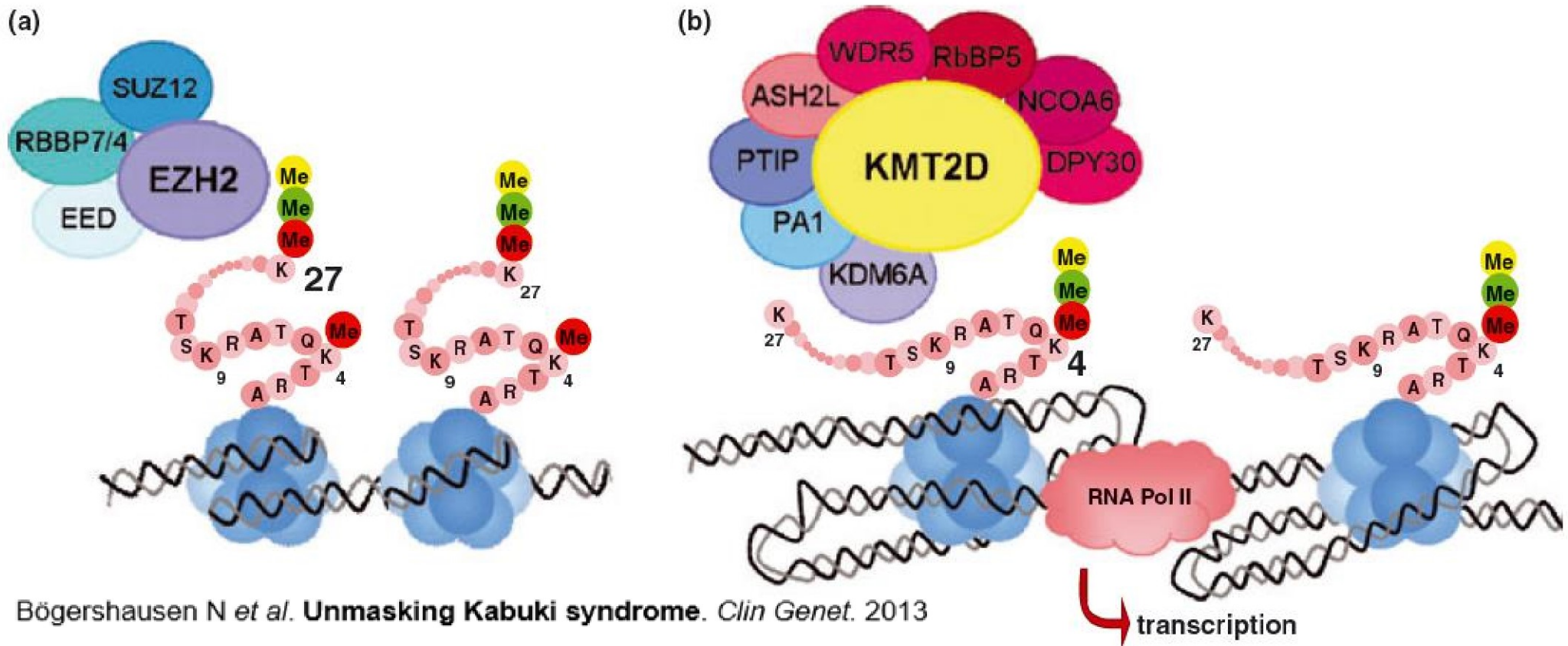
Subject no.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A	B	C	Present in this cohort	Meta-analysis ⁹
Age at enrollment	0 y, 4 mo	0 y, 5 mo	0 y, 11 mo	3 y, 8 mo	6 y, 10 mo	15 y, 5 mo	15 y, 6 mo	23 y, 0 mo	24 y, 10 mo	27 y, 2 mo	2 y, 11 mo	12 y, 0 mo	13 y, 6 mo		
Cardinal features															
Typical facial features	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	87%
Skeletal anomalies	–	+	+	+	+	–	+	+	–	+	+	+	+	77%	ND
Mild-to-moderate intellectual disability	NA	NA	NA	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%*	ND
Postnatal growth deficiency	+	–	+	+	–	+	+	+	+	+	–	+	+	77%	70%
Additional features															
Congenital heart defects	+	+	+	+	+	+	+	–	–	+	–	–	+	69%	46%
Genitourinary anomalies	–	+	–	+	–	+	+	+	+	+	–	+	+	69%	44%
Cleft lip and/or palate	+	–	+	+	+	–	+	–	+	–	–	–	–	46%	37%
Gastrointestinal anomalies	–	–	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	15%	ND
Ophthalmologic anomalies	+	+	–	–	–	+	+	+	–	–	–	+	+	54%	ND
Autoimmune complications	–	–	–	–	+	+	–	+	–	–	–	–	–	23%	ND
Recurrent infections OM/PNA/UTI	–/–/–	–/–/–	–/–/–	+/+/+	+/-/-	+/+/+	+/+/-	+/+/+	+/+/-	–/–/–	+/-/-	+/-/-	+/+/-	77%	61%

Síndrome de Kabuki

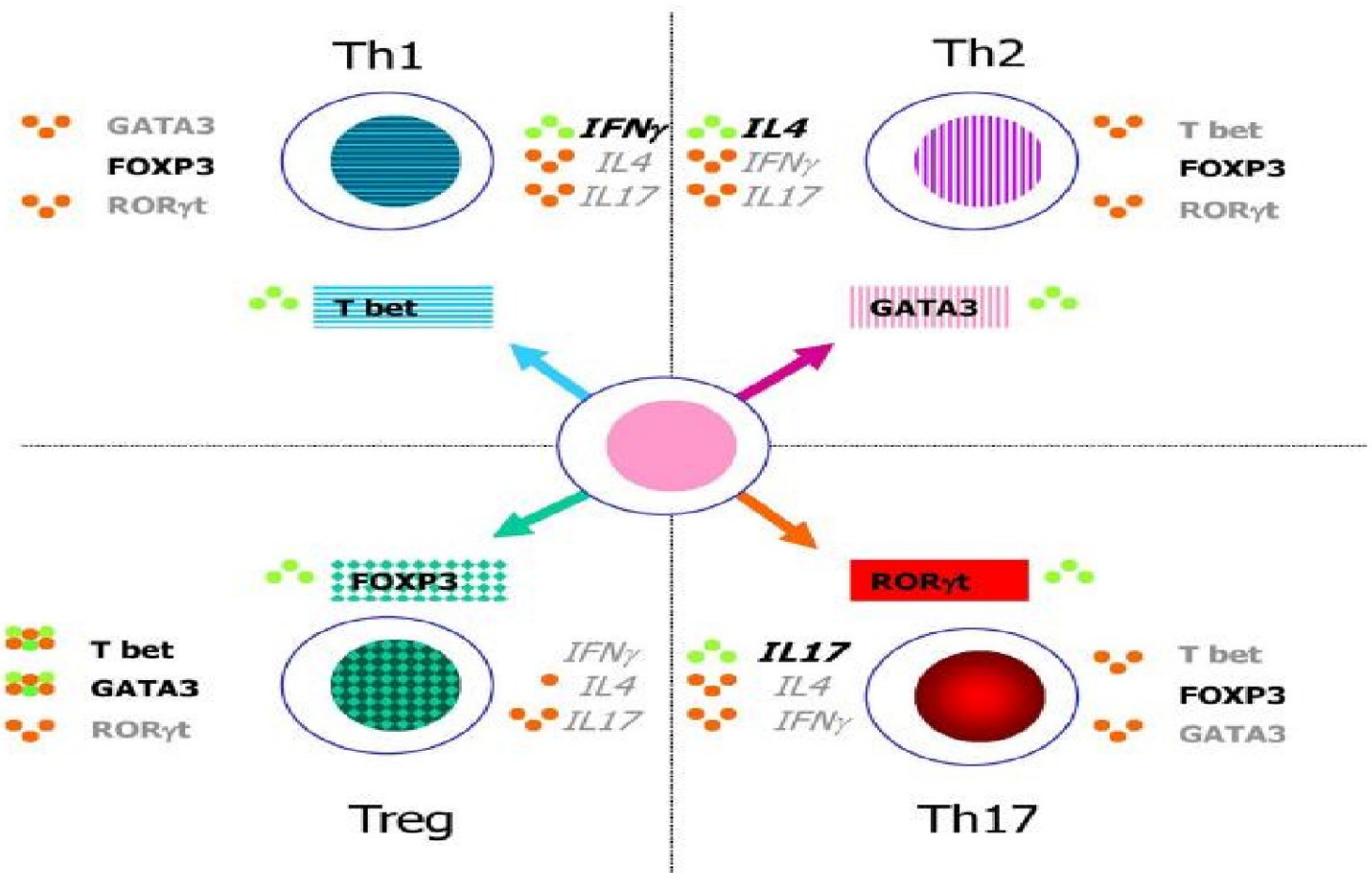
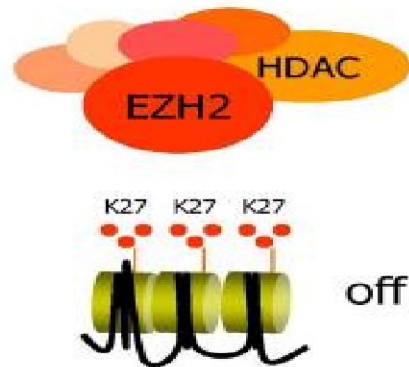
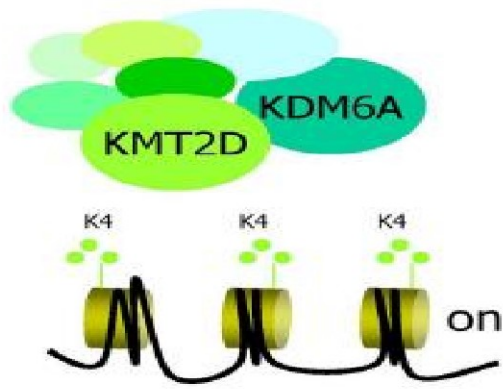
Características inmunológicas generales



- Infecciones de repetición (otitis media 40-85%, neumonía, infecciones del tracto respiratorio inferior, sinusitis, infecciones del tracto urinario), si bien pueden estar asociadas a otras comorbilidades.
- No se observa un comportamiento tipo ID combinada severa en el SK, con un número normal de células circulantes (se excluye un defecto grave en las células B y T naïve), sino más bien **tipo ID común variable**.
- No se observa aumento de infecciones por oportunistas ni por virus (función global T y NK parecen conservadas).
- Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica (frecuente en IDCV) se ha descrito en dos casos (De Dios JA *et al*).
- Algunos autores sugieren mayor frecuencia de alergia (Genevieve D. *et al*), que no se ha confirmado en otras series.



- KMT2D *metila* la lisina 4 de la H3 (H3K4) produciendo la activación de genes, mientras que la metilación de la lisina 27 (H3K27) por EZH2 los reprime. KDM6A *desmetila* H3K27 (activador).
- Diferentes valencias de metilación (me1, me2, me3).
- Como consecuencia se producen cambios en la diferenciación celular, activación y proliferación.



- **Th1** (IL-2, IFN γ). Mantienen inmunidad celular.
- **Th2** (IL-4, IL-5, IL-13). Intensifican inmunidad humoral.
- **Th17** (IL-17). Actividad proinflamatoria. Autoinmunidad y rechazo.
- **Treg**. Inhiben proliferación y producción de citoquinas por CD4⁺ y CD8⁺.
Regulan producción de inmunoglobulinas por células B, actividad citotóxica de NK y maduración de células dendríticas.

Síndrome de Kabuki

Metilación de histonas y sistema inmunológico (IV).

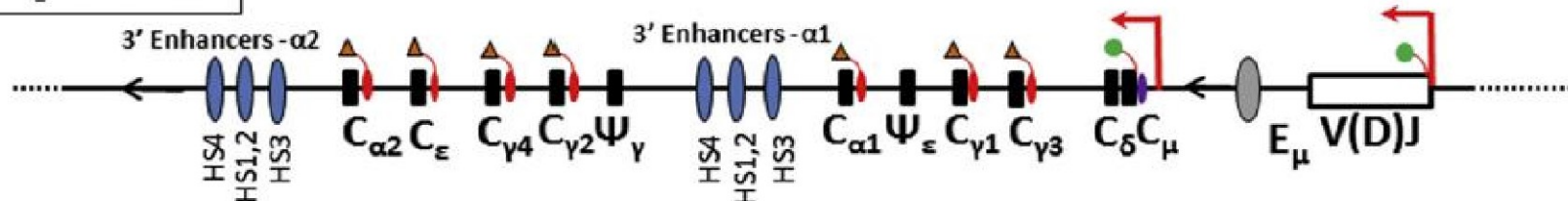


- La modificación H3K4me tiene implicaciones transcripcionales en células T (marca activadora para IFN γ en Th1 e IL-4 en Th2) y células B (sobre locus *IGH*), perdiéndose esta marca en el SK (disregulación B-T).
- KMT2D se une a múltiples cofactores (p. ej. PAX-PTIP) que tienen un papel crucial en la diferenciación B terminal (esencial en la recombinación de cambio de clase de las inmunoglobulinas y la hipermutación somática).
- En el SK se observa un conteo celular normal, una proliferación T in vitro frente a mitógenos conservada pero una **reducción de células T de memoria** (CD45RO⁺) circulantes, así como del compartimento **celular B de memoria** (CD19⁺ CD27⁺) (alteración de la producción, maduración y mantenimiento de la memoria inmunológica).
- La autoinmunidad podría derivar de una generación deficiente Treg o de una rotura intrínseca de la tolerancia de células B y de la eliminación de células autorreactivas.

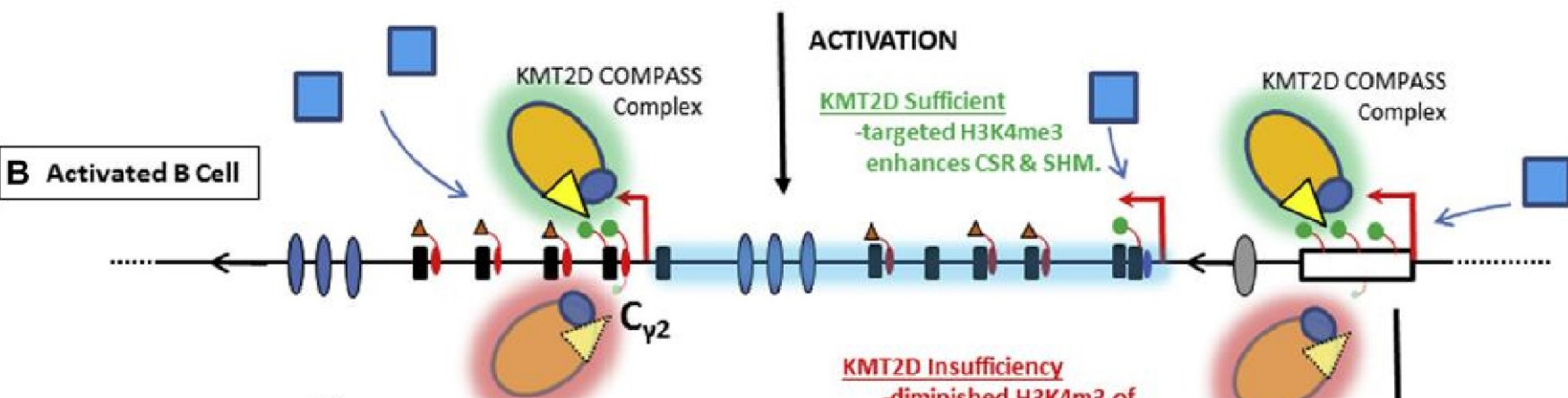
Immunoglobulin Class Switching & Affinity Maturation

Proposed Mechanism of KMT2D Insufficiency in B Cells

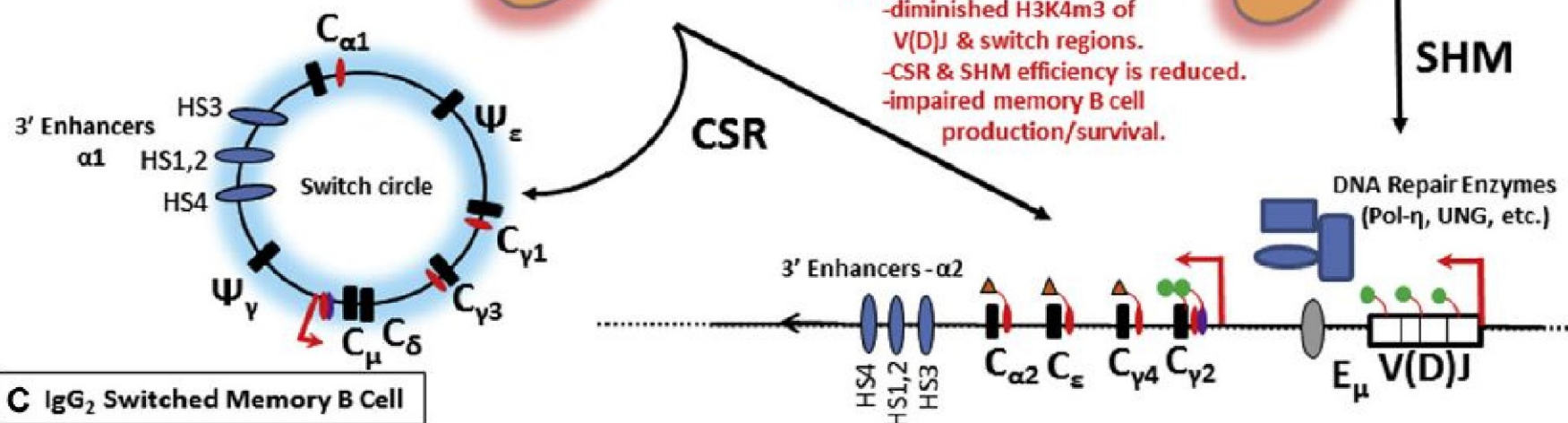
A Resting Naïve B Cell



B Activated B Cell



C IgG₂ Switched Memory B Cell



Síndrome de Kabuki

Inmunodeficiencia en el SK tipo 2 (KDM6A)



- A diferencia del SK tipo 1 (KTM2D), la inmunodeficiencia humoral no está bien caracterizada en KDM6A.
- Sólo un 25% de los SK-2 tienen infecciones de repetición (Banka *et al.*), frente al 50-80% de los niños con SK-1.
- Esto podría estar relacionado con un papel menos esencial de KDM6A en la diferenciación y función de las células B que KTM2D.

Síndrome de Kabuki

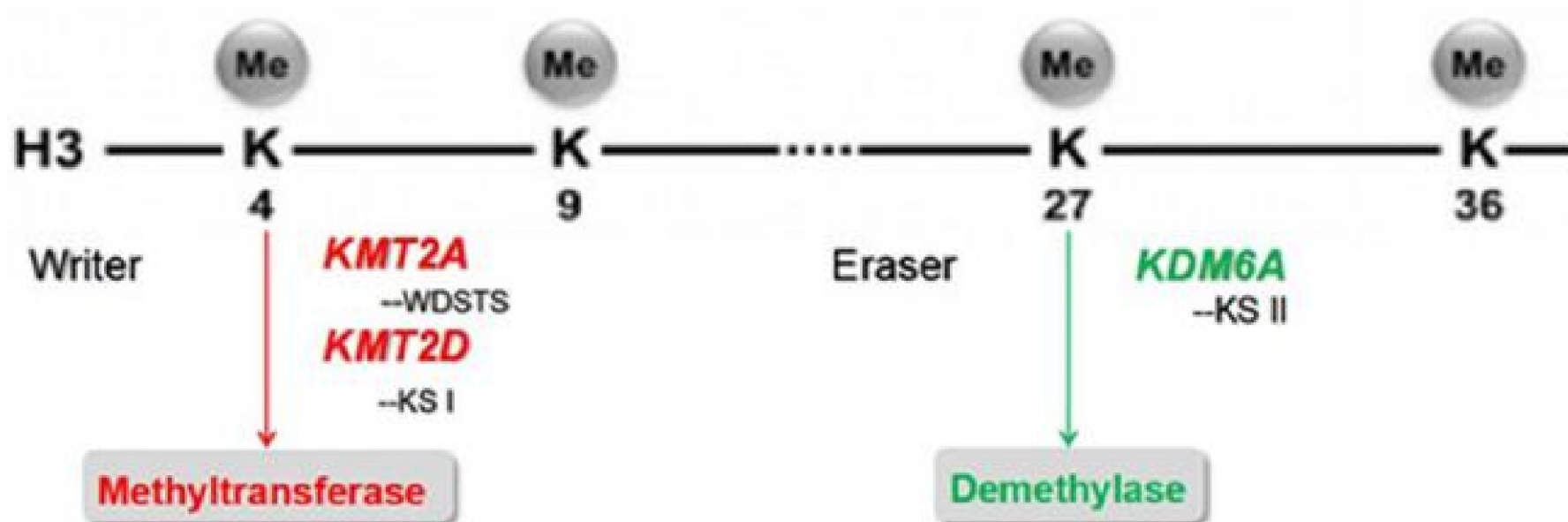
Hipogammaglobulinemia



- Se detecta un rango variable de **hipogammaglobulinemia** en la mitad de los niños con SK, llegando hasta un 80% que tienen **déficit de IgA sérica** (podría ser marcador precoz trastornos inmunológicos). Ocasionalmente hipo/hiper-IgM (Wang YR *et al.*)
- Superponible a una **inmunodeficiencia común variable** (IDCV).
- Terapia con inmunoglobulina inespecífica mejora infecciones (no siempre la autoinmunidad). Recomendación: utilizar IGIV con bajo contenido en IgA y hemoderivados de donante deficiente IgA, administración lenta y profilaxis con antihistamínicos.
- Futuro: **inhibidores de lisina demetilasa** (KDM) frente a defectos de metilación H3K4 (posible reversión de las alteraciones del neurodesarrollo y de la inmunodeficiencia).

Síndrome de Kabuki

Inhibidores de lisina demetilasa



Histone deacetylase (HDACi) AR-42

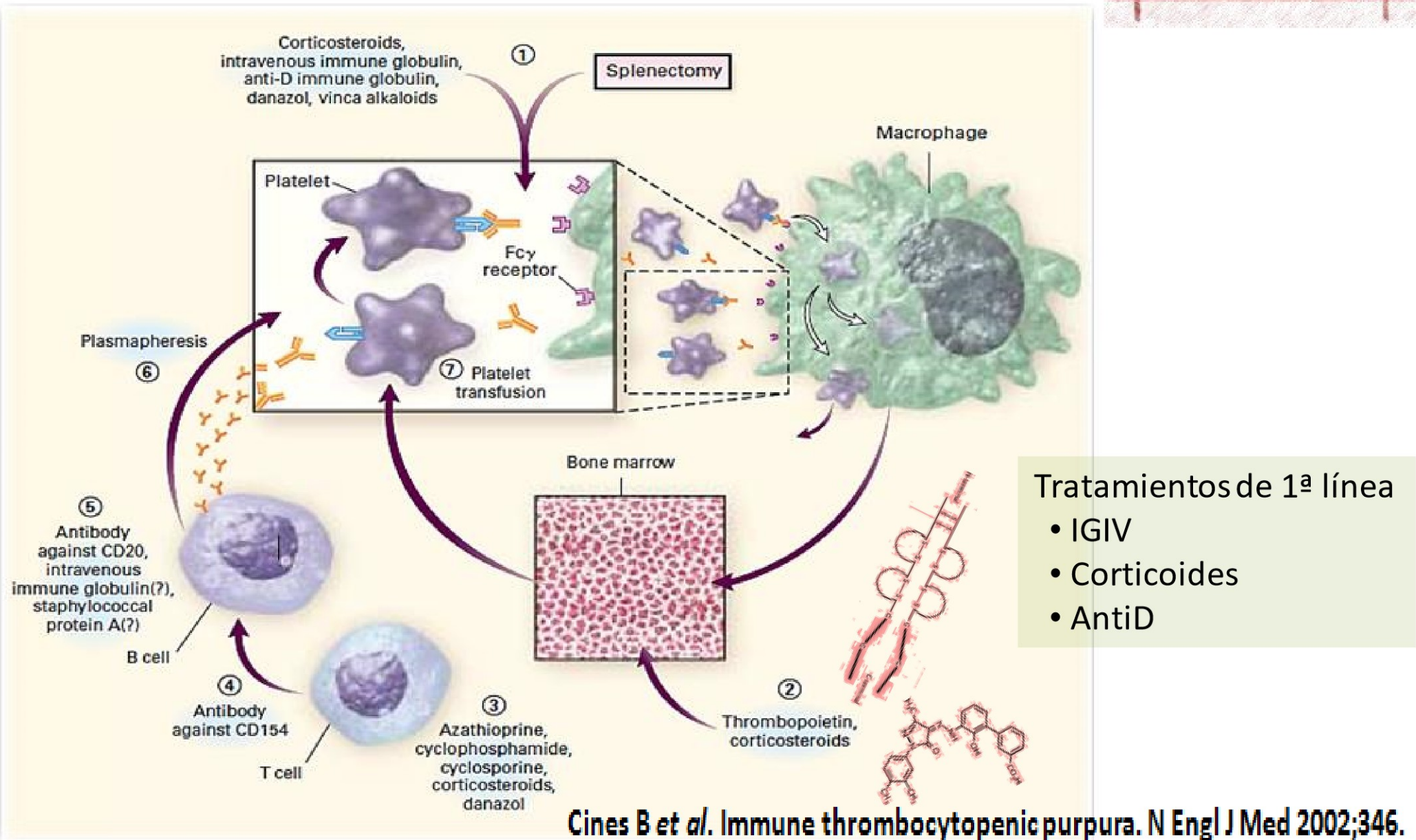
Síndrome de Kabuki

Trombocitopenia Inmune (PTI)



- La trombocitopenia inmune es un trastorno hematológico adquirido de naturaleza autoinmune, producido por la destrucción acelerada de plaquetas debido tanto a un mecanismo periférico (inmunidad humoral y celular), que es predominante, como central.
- Tiene una incidencia de 1.9-6.4 casos/100.000 niños/años en la población general, pero ocurre en un 1,6-17% de los pacientes con SK.
- En el SK es con mayor frecuencia **crónica** o **recidivante** (Blanchette *et al.*). En la población pediátrica, es autolimitada en la mayoría de las ocasiones, resolviéndose espontáneamente entre un 70-80% de los pacientes a los 6 meses del diagnóstico. Además, son habitualmente malos respondedores a terapias convencionales.
- De todo esto subyace que en el SK existe una alteración inmunológica subyacente que perpetúa la autoinmunidad.

¿Cuál es la base fisiopatológica de los diferentes tratamientos utilizados en PTI?



Síndrome de Kabuki

Opciones terapéuticas en casos refractarios

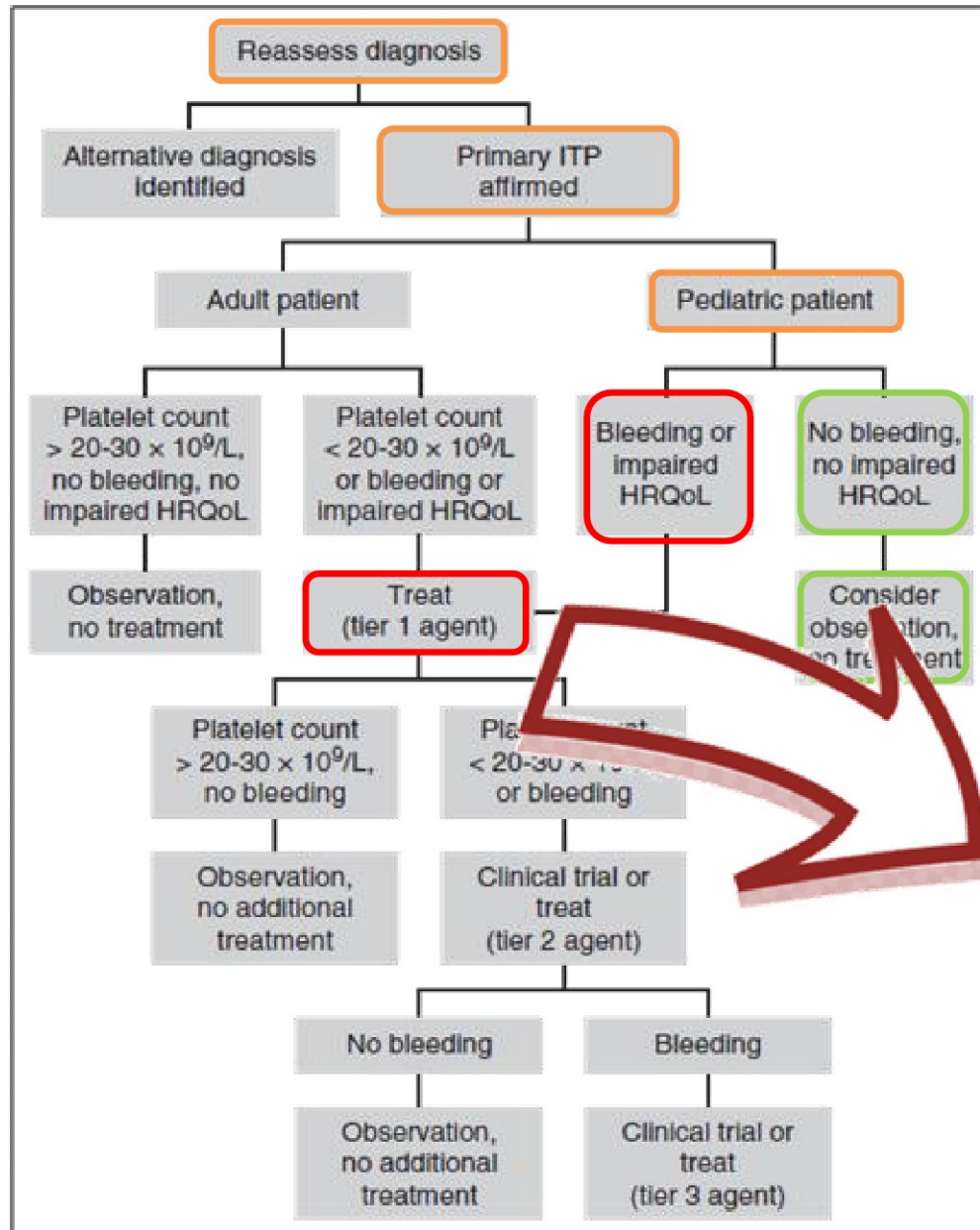


Table 2. Tier 1 treatment options

Drug	Dose	Response rate*
Low-dose prednisone	≤5 mg orally once per day	<10%
Rituximab	375 mg/m ² IV once per week × 4 (lower doses may be effective)	60% overall, 40% complete, 20%-25% at 5 y
Romiplostim	1-10 µg/kg SC once per week	80% overall, 40%-50% persistent
Eltrombopag	25-75 mg orally once per day	80% overall, 40%-50% persistent

Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1547-1554

Síndrome de Kabuki

Rituximab



- Buen perfil para la administración de **Rituximab** (Anti-CD20) en pacientes con SK y PTI refractaria.
- Pauta habitual 375 mg/m² (x 4 dosis). La administración de **dosis bajas** (100 mg/m²) se ha demostrado eficaz (Provan D, Zaja F) en algunos pacientes (menos riesgo de infección por depleción de células B, menor gasto). Mecanismo no conocido por completo (varias teorías).
 - Bloqueo receptores Fc sistema reticuloendotelial.
 - Disminución del estímulo de linfocitos T autorreactivos (menor presentación de antígenos y down-regulation de CD40 y CD80).
 - Corrección disbalance Th1/Th2.
 - Eliminación linfocitos B autorreactivos.

	Advantages	Disadvantages
Mycophenolate mofetil	Tablet, no food restrictions Good short term tolerability Low relative cost Immune system returns to normal on stopping treatment Approximate 50% response rates	Unclear long term toxicity (including secondary malignancies) Increased infections, lessens effectiveness of OCP Cannot be used in pregnancy (known teratogenicity) Delayed responses (4 to 8 weeks)
Rituximab	Responses last for >9 months 20–30% long term (>5 year) responses Higher long term response rates (70%) in women in the first 24 months of ITP	No response in 40% of patients No predictors of response and frequent relapses Hypogammaglobulinaemia in small number of patients Reduced vaccine responses Very rare incidence of PML Reactivation of hepatitis B
En cambio, a pesar de elevar los recuentos plaquetarios (75%), la respuesta no suele ser sostenida en el tiempo (recaídas).		
Thrombopoietin receptor agonists (eltrombopag and romiplostim)	Not immunosuppressive Possible long term cures (20–30%) Utilizar con cautela por el potencial riesgo de trombosis (sobre todo en adultos)	Possible increased thrombosis risk Potential for long term bone marrow changes Long term safety data (>10 years) in only a few hundred patients Fluctuating platelet counts can be difficult to manage
Splenectomy	60% life long remissions Avoid long term medication and hospital visits	Life long increased risk of septic shock Life long increased risk of thrombosis 40% failure rate and poor predictors of outcome
Considerar con cautela los tratamientos inmunosupresores (micofenolato de mofetilo) y la esplenectomía debido a la inmunodeficiencia inherente al SK (sobre todo el tipo 1).		

Síndrome de Kabuki

Anemia Hemolítica (AHAI) y Neutropenia (NAI) Autoinmunes



- En algunos pacientes, además de la trombocitopenia se observan otras citopenias inmunes (incluso **pancitopenia**) con detección variable de Coombs positivo y/o anticuerpos antineutrófilos.
- Se ha descrito una frecuencia del 69% de mutaciones somáticas de KMT2D en una serie de 16 pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos fríos (Malecka *et al.*).
- El tratamiento, cuando está indicado, se basa habitualmente en corticoides en primera línea ($\pm$ gammaglobulina intravenosa).
- En el caso de la NAI se puede considerar la administración de G-CSF (filgrastim).
- En casos refractarios: inmunosupresores (micofenolato de mofetilo o sirolimus), rituximab, otros.

Síndrome de Kabuki

Otras Enfermedades Autoinmunes

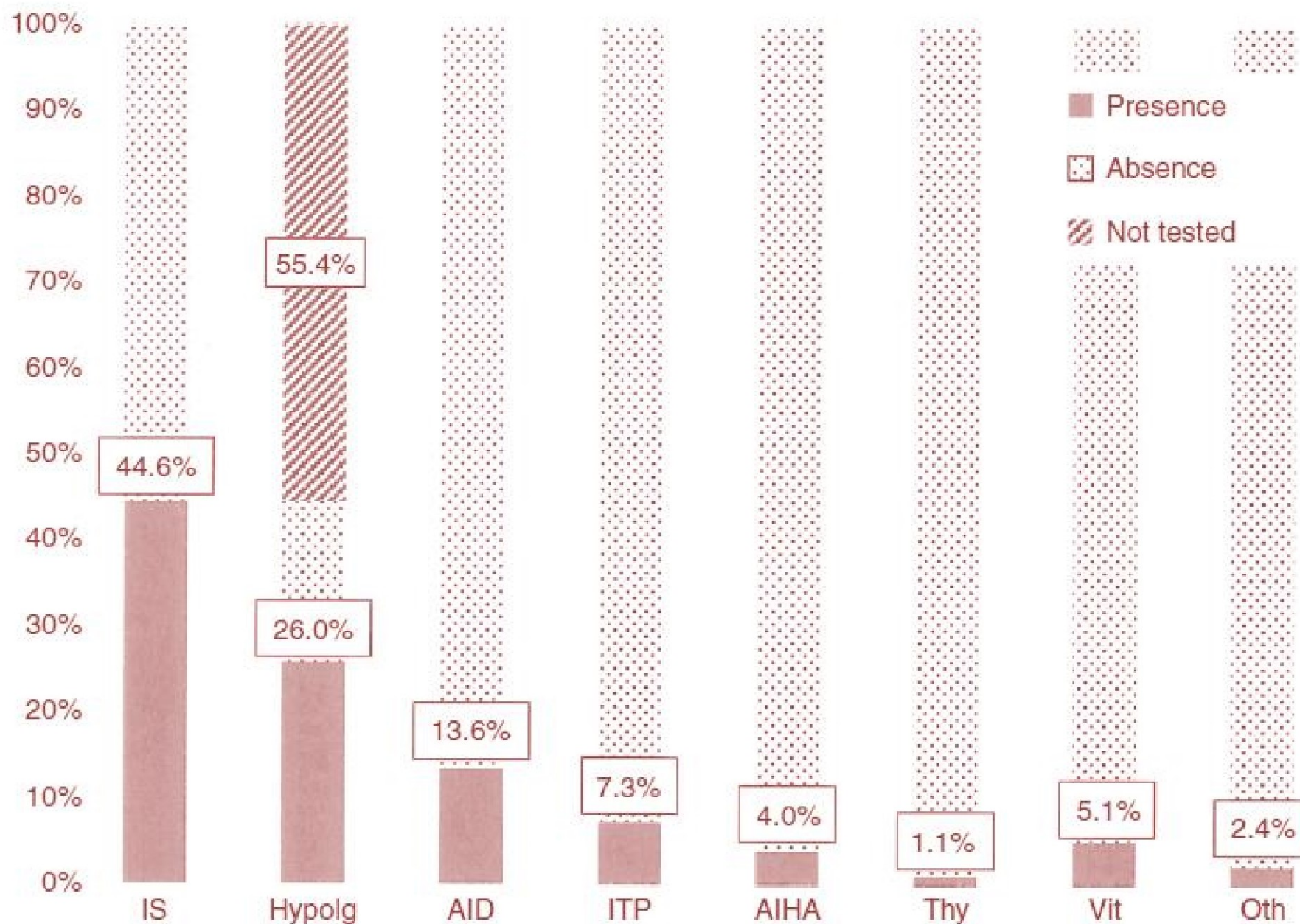


- Hay múltiples casos descritos de enfermedades AI asociadas:
 - Tiroiditis autoinmune (Hashimoto) e hipertiroidismo.
 - Vitíligo.
 - Diabetes mellitus tipos 1 y 2.
 - Corea con anticuerpos antifosfolípido.
 - Artritis.
 - Enfermedad celíaca.
 - Enfermedad de Chron.
 - GN membranoproliferativa tipo III (por inmunocomplejos).

Table 1 Comparison of immune phenotype by age, sex, gene, variant type

		Age				Sex			Gene			Variant type		
		Children	Teens	Adults	<i>p</i>	Female	Male	<i>p</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KMT2D</i>	<i>p</i>	Missense	Others	<i>p</i>
		<i>N</i>	<i>N</i> = 68	<i>N</i> = 66	<i>N</i> = 43	<i>N</i> = 88	<i>N</i> = 89		<i>N</i> = 15	<i>N</i> = 162		<i>N</i> = 35	<i>N</i> = 142	
Infection susceptibility														
No	99	42 (62)	35 (53)	22 (51)	0.458	47 (53)	52 (58)	0.501	10 (67)	89 (55)	0.381	19 (54)	80 (56)	0.977
Yes	78	26 (38)	31 (47)	21 (49)		41 (47)	37 (42)		5 (33)	73 (45)		16 (44)	62 (44)	
Hypogammaglobulinemia														
No	33	14 (21)	13 (20)	6 (14)	0.214	15 (17)	18 (20)	0.69	2 (13)	31 (19)	1 ^a	7 (20)	26 (18)	0.650
Yes	46	12 (18)	19 (29)	15 (35)		23 (26)	23 (26)		2 (13)	44 (27)		13 (36)	33 (23)	
Autoimmune disease														
No	153	64 (94)	57 (86)	32 (74)	0.013	75 (85)	78 (88)	0.639	14 (93)	139 (86)	0.697 ^a	28 (80)	125 (88)	0.333
Yes	24	4 (6)	9 (14)	11 (26)		13 (15)	11 (12)		1 (7)	23 (14)		7 (19)	17 (12)	
Immune thrombocytopenic purpura														
No	164	67 (99)	61 (92)	36 (84)	0.011 ^a	81 (92)	83 (93)	0.757	15 (100)	149 (92)	0.254	29 (83)	135 (95)	0.024 ^a
Yes	13	1 (1)	5 (8)	7 (16)		7 (8)	6 (7)		0 (0)	13 (8)		6 (17)	7 (5)	
Autoimmune hemolytic anemia														
No	170	67 (99)	63 (95)	40 (93)	0.343 ^a	83 (94)	87 (98)	0.278 ^a	15 (100)	155 (96)	0.411	33 (94)	137 (96)	0.604 ^a
Yes	7	1 (1)	3 (5)	3 (7)		5 (6)	2 (2)		0 (0)	7 (4)		2 (6)	5 (4)	
Thyroiditis														
No	175	68 (100)	66 (100)	41 (95)	0.058 ^a	86 (98)	89 (100)	0.46 ^a	15 (100)	160 (99)	1 ^a	35 (100)	140 (99)	1 ^a
Yes	2	0 (0)	0 (0)	2 (5)		2 (2)	0 (0)		0 (0)	2 (1)		(0)	2 (1)	
Vitiligo														
No	168	66 (97)	62 (94)	40 (93)	0.576 ^a	85 (97)	83 (93)	0.496 ^a	14 (93)	154 (95)	0.558 ^a	34 (97)	134 (94)	0.691 ^a
Yes	9	2 (3)	4 (6)	3 (7)		3 (3)	6 (7)		1 (7)	8 (5)		1 (3)	8 (6)	
Number of autoimmune diseases co-occurring in an individual														
0	153	64 (94)	57 (86)	32 (74)	0.05 ^a	75 (85)	78 (88)	0.931 ^a	14 (93)	139 (86)	1 ^a	28 (80)	125 (88)	0.315 ^a
1	14	3 (4)	5 (8)	6 (14)		7 (8)	7 (8)		1 (7)	13 (8)		5 (14)	9 (6)	
2	7	0 (0)	3 (5)	4 (9)		4 (5)	3 (3)		0 (0)	7 (4)		1 (3)	6 (4)	
3	3	1 (1)	1 (2)	1 (2)		2 (2)	1 (1)		0 (0)	3 (2)		1 (3)	2 (1)	

Prevalence of immunodeficiency and autoimmune disorders in Kabuki syndrome (KS).



Las neoplasias infantiles son infrecuentes...

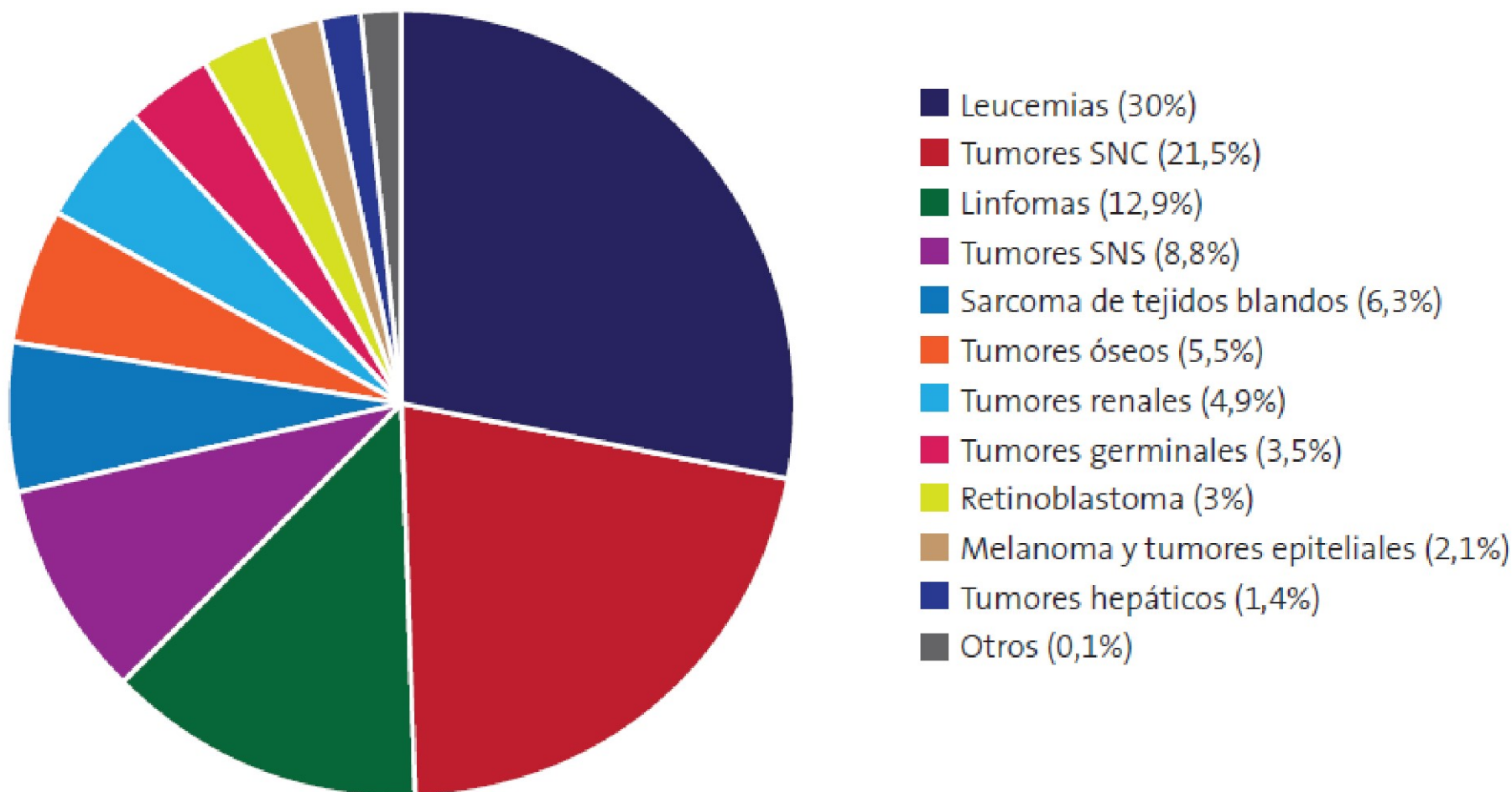
¿qué ocurre en el Síndrome de Kabuki?



- **1.100-1.400** casos nuevos al año en España (155,5 casos/10⁶/año).
- En Europa, **1 de cada 500-600** niños desarrollará una neoplasia maligna antes de los 15 años.
- Tendencia temporal ***ascendente*** (incremento medio anual 1%), con ***plateau*** en la última década del siglo XXI.
- Se comenzó a sugerir una predisposición al cáncer tras publicarse una serie de 300 pacientes con SK en la cual se observaron 7 casos de tumores (2.3%).
- Es bien conocido que los mecanismos epigenéticos relacionados con mutaciones de KMTD2 pueden conducir a tumorigénesis.

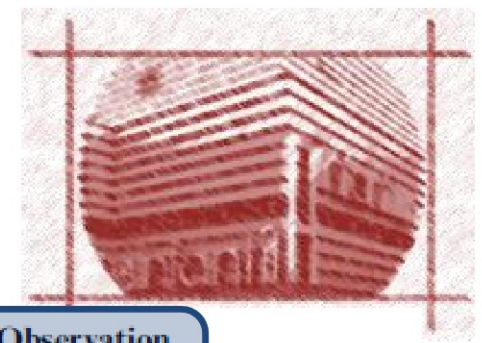
Frecuencia del cáncer infantil en España

Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)



Síndrome de Kabuki

Aspectos Oncológicos



Patient No.	Age*/Sex	Genetic Defect <i>KMT2D/KDM6A</i>	Malignancy†	Treatment	Observation (mo)	Report
1	6 mo/ F	ND	Neuroblastoma (stage 4S)	Observation	Alive (18), CR	Tumino et al ¹⁰
2	ND/F	ND	Neuroblastoma (stage 4)	ND	ND	Merks et al ⁹
3	2 y/F	ND	Pre B-ALL	Chemotherapy: ALL-BFM 2000	Alive (14), CR	Scherar et al ⁶
4	3 y/M	ND	Burkitt lymphoma (EBV-positive, abdominal)	Chemotherapy	Alive (36), CR	Ijichi et al ⁷
5	3 y/F	<i>KMT2D</i> c.13285C>T	Wilms tumor (stage 1)	Surgical resection, Chemotherapy	Alive (12), CR	The present case
6	6 y/M	ND	Hepatoblastoma	Chemotherapy: SIOPEL 3	Alive (24), CR	Tumino et al ¹⁰
7	10 y/F	<i>KMT2D</i> c.7307_7308insT	Giant cell fibroblastoma (primary: neck, relapse: abdomen)	Surgical resections	Alive (5), CR	Karagianni et al ¹³
8	11 y/F	ND	Fibromyxoid sarcoma (low-grade, involved scapula)	Surgical resection	Alive (16), CR	Shahdadpuri et al ⁸
9	16 y/F	ND	Synovial sarcoma (lung)	Chemotherapy, Surgical resection, Radiotherapy	Death, relapse	Casanova et al ¹²
10	23 y/F	<i>KMT2D</i> c.16085_16086delAG	Ependymoma (spinal)	Surgical resection	Alive (14), CR	Roma et al ¹¹

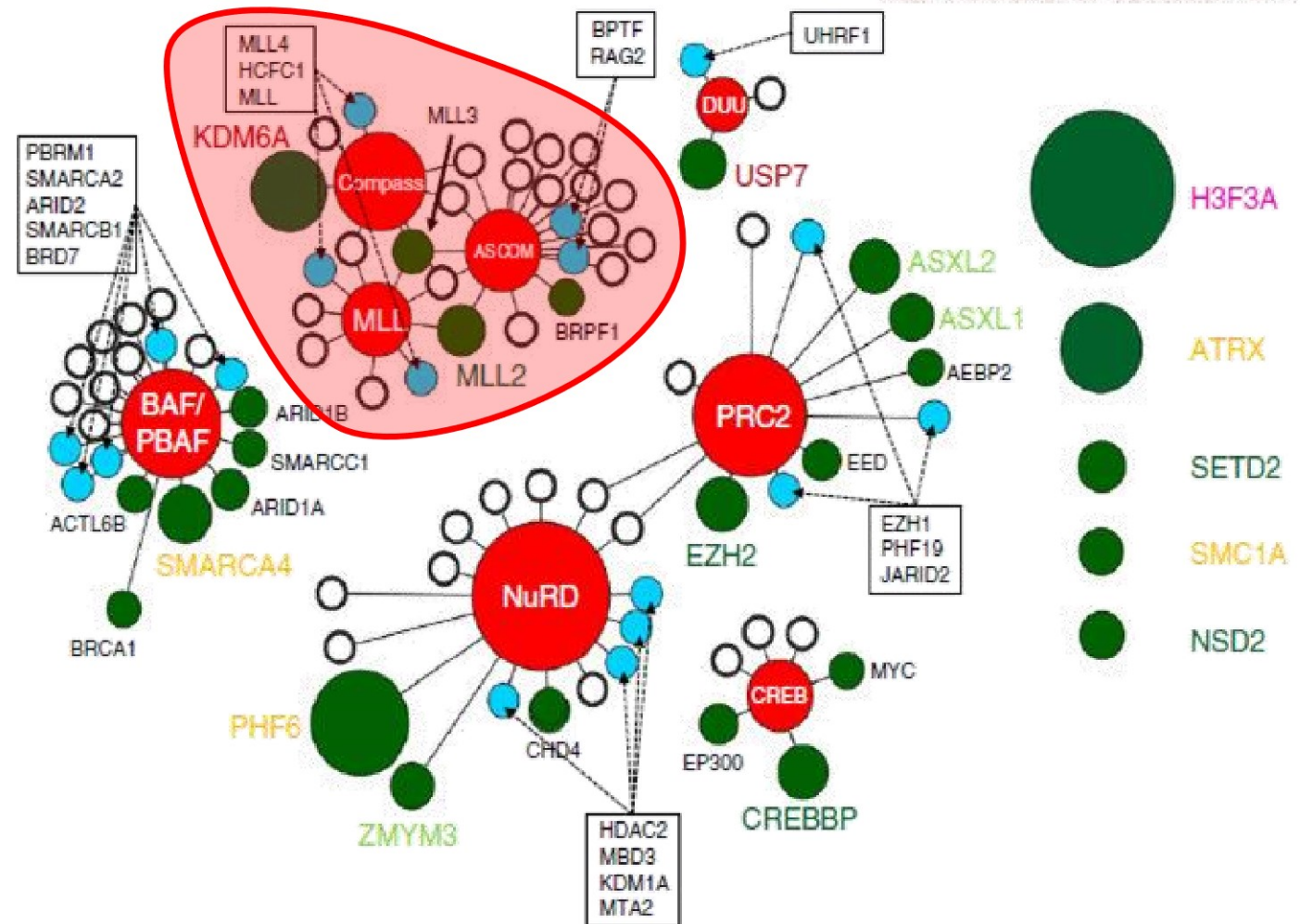
- Cáncer infantil ocurre con más frecuencia en sujetos con síndromes monogénicos, pero no se observó incremento de frecuencia de SK en una muestra de 1073 pacientes (sólo 1 caso) (Merks JH *et al.*).
- Debería considerarse con cautela la indicación de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH). **Individualizar.**

Mutaciones somáticas de *KMT2D* (*MLL2*)

Gen supresor de tumores



Se han descrito tumores asociados a *mutaciones sin sentido* (por pérdida de función) de *KMT2D* en pacientes con **linfoma no Hodgkin** y **meduloblastoma**, pero también adenocarcinoma gástrico y leucemias linfoblásticas agudas.

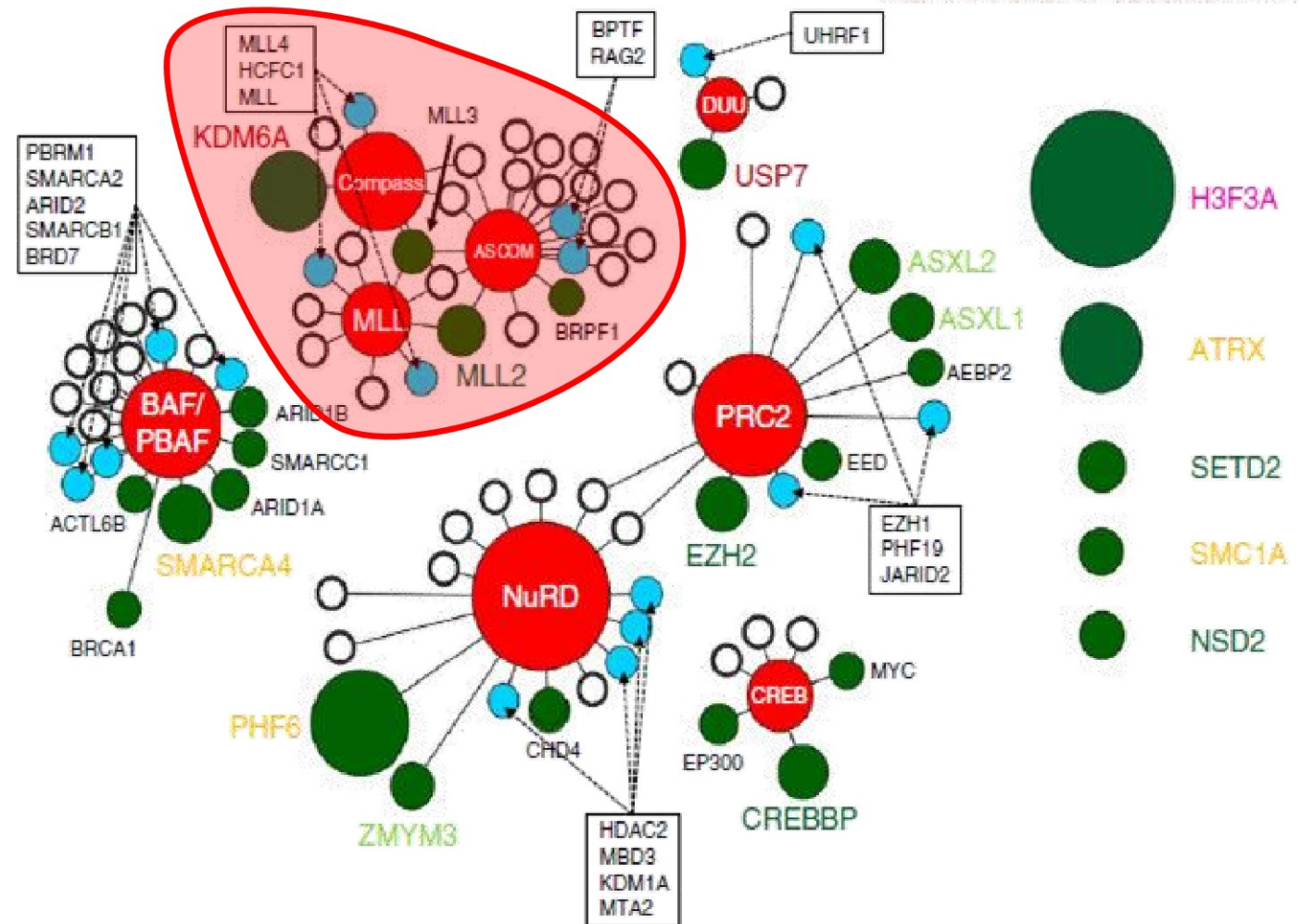


Mutaciones somáticas de *KDM6A* (*UTX*)

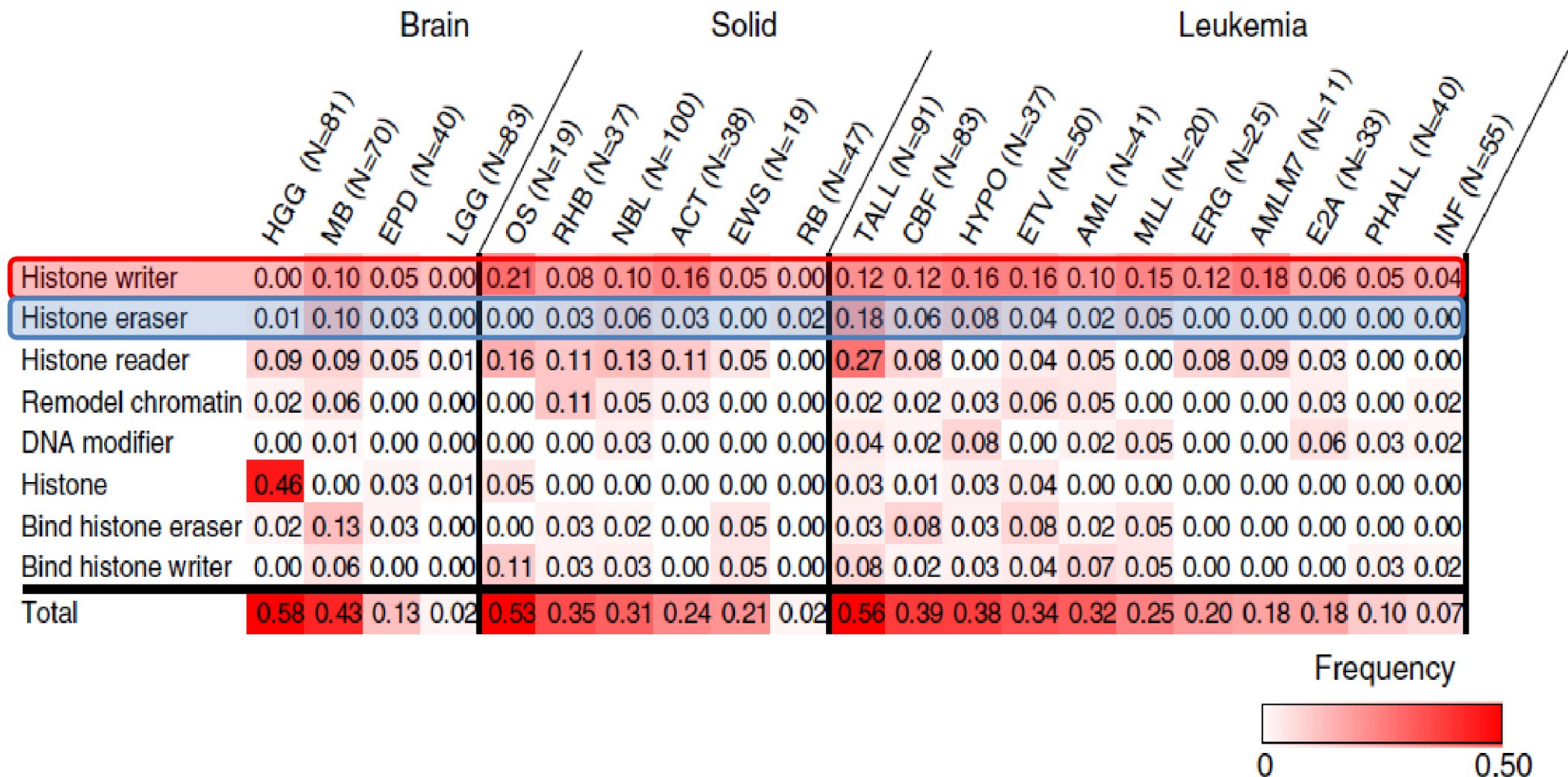
Gen supresor de tumores



Se han descrito frecuentemente mutaciones somáticas de *KDM6A* en pacientes con **cáncer urotelial, leucemia aguda linfoblástica T y cáncer de mama**, principalmente.



Mutaciones somáticas de KTM2D (MLL2) y *KDM6A* (UTX) en población pediátrica



Conclusiones



- Enfermedad compleja, multisistémica, caracterizada desde el punto de vista inmunohematológico por **infecciones de repetición** secundarias a una **inmunodeficiencia “IDVC-like”** con **manifestaciones autoinmunes secundarias** que pueden afectar a cualquier línea hematopoyética.
- Dada la afectación inmune subyacente, éstas suelen ser más **refractarias** de lo habitual a tratamientos convencionales y más **recidivantes**.
- Ha aumentado el número de casos de tumores benignos y malignos informados en pacientes con SK, con alguna serie que **sugiere un aumento de incidencia respecto a la población general**, si bien otras revisiones de registros de tumores lo ponen en duda.
- Dada la heterogeneidad de los tumores que se han relacionado con el SK, **no existe una recomendación clara de cribado**, más allá de una alta sospecha clínica y un estudio dirigido precoz si hay signos de alarma.



jorge.huerta@salud.madrid.org

Cómo contactar con... **SECCIÓN DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS Y DEL ADOLESCENTE**



Urgente

Busca (Directo): **638 210 088**
650 70 7535

Planta de Hospitalización

Niños Hematología-Oncología: **91 529 03 51**

Adolescentes (> 16 años): **91 586 81 86**

Secretaría: **91 529 00 37**

Urgencias Pediatría: **91 529 01 82**

Consultas Externas y Segunda Opinión

Oncología (Tumores Sólidos) - Hematología Benigna **91 529 00 38**
Leucemias, Trasplantes y Hemoglobinopatías: **91 529 04 51**

Elena Cela De Julián (Jefe de Sección)	elena.cela@salud.madrid.org
Cristina Beléndez Bieler	cristina.belendez@salud.madrid.org
Marina García Morin	mgmorin@salud.madrid.org
Carmen Garrido Colino	cgarridoc@salud.madrid.org
Jorge Huerta Aragonés	jorge.huerta@salud.madrid.org
Cristina Mata Fernández	cristina.mata@salud.madrid.org
Eduardo Bardón Cancho	eduardojesus.bardon@salud.madrid.org

Urgencias: C/ O'Donnell 48

Consultas: C/ Maiquez 5

Metro: O'Donnell (Línea 6 - Gris)

CSUR Sarcomas:

91 586 84 33

sarcomas.hgugm@salud.madrid.org