

# Características informadas por los cuidadores de niños diagnosticados con variantes patogénicas en KDM5C

Hayden A. M. Hatch<sup>1</sup> | Molly H. O'Neil<sup>2</sup> | Robert W. Marion<sup>3</sup> |

Julie Secombe<sup>1,4</sup> | Lisa H. Shulman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

<sup>2</sup>Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>3</sup>Division of Genetic Medicine, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>4</sup>Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

## Correspondencia

Lisa H. Shulman, Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, 1225 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461. Email: [lshulman@montefiore.org](mailto:lshulman@montefiore.org)

Julie Secombe, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY 10461. Email: [julie.secombe@einsteinmed.org](mailto:julie.secombe@einsteinmed.org)

## Resumen

Las variantes de pérdida de función en el gen de la lisina desmetilasa 5C (KDM5C) representan aproximadamente el 0,7-2,8 % de los casos de discapacidad intelectual (DI) ligada al cromosoma X y representan una carga importante para los pacientes y sus cuidadores. Hasta la fecha, se han informado 45 variantes únicas en KDM5C en personas con DI. Como trastorno raro, su etiología e historia natural siguen siendo un área de investigación activa, con tratamiento limitado al control de los síntomas. Estudios previos han encontrado que los hombres presentan ID de moderada a grave con comorbilidades sindrómicas significativas, como epilepsia, baja estatura y anomalías craneofaciales. Aunque no está tan bien caracterizado, se ha informado que las mujeres muestran predominantemente ID de leve a moderada y aproximadamente la mitad son asintomáticas. Aquí, presentamos datos informados por el cuidador para 37 personas no relacionadas con variantes patogénicas en KDM5C; la cohorte más grande reportada hasta la fecha. Encontramos que hasta el 70% de las mujeres afectadas mostraron características sindrómicas que incluyen disfunción gastrointestinal y discapacidad auditiva. Además, más de la mitad de las personas reportaron un diagnóstico de trastorno del espectro autista o describieron características consistentes con este espectro. Por lo tanto, nuestros datos proporcionan más evidencia de la heterogeneidad del dimorfismo sexual en la presentación de la enfermedad y sugieren que las variantes patogénicas en KDM5C pueden ser más comunes de lo que se suponía anteriormente.

## 1. Introducción

Los trastornos de discapacidad intelectual (DI), que afectan aproximadamente al 2% de la población, comprenden un conjunto de condiciones heterogéneas que afectan la función cognitiva y el comportamiento adaptativo (Leonard & Wen, 2002; van Bokhoven, 2011). La DI se presenta antes de los 18 años y suele ir acompañada de características clínicas adicionales como dismorfismo facial, baja estatura, epilepsia y trastorno del espectro autista (TEA) (Ropers, 2010; Tzsach et al., 2006). Aunque las causas de algunas formas de DI, como el síndrome de X frágil y el síndrome de Down, son bien conocidas, otras siguen siendo esquivas (Antonarakis et al., 2020; Ciaccio et al., 2017; Hagerman et al., 2017; Kazemi et al. al., 2016). Debido a los avances recientes en las pruebas genéticas, como el exoma

completo y la secuenciación del genoma completo, se están descubriendo variantes asociadas con formas más raras de DI. Sin embargo, a pesar de las profundas cargas que presentan muchos de estos trastornos, la patogenia y la historia natural de estos trastornos requieren más investigación.

Las variantes de pérdida de función en el regulador transcripcional KDM5C (JARID1C/SMCX) están asociadas con una forma hereditaria de ID ligada al X (XLID) conocida como ID ligada al X de tipo Claes-Jensen (CJ-XLID/MRXSCJ; OMIM# 300534) (Claes et al., 2000; Jensen et al., 2005). KDM5C pertenece a una familia de reguladores transcripcionales que son más conocidos por alterar la cromatina al eliminar enzimáticamente los grupos trimetilo de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4me3) (Liefke et al., 2010; Liu et al., 2014; Secombe et al., 2007); van Oevelen et al., 2008). H3K4me3 es una modificación de histona covalente que se encuentra en altos niveles cerca de los sitios de inicio de la transcripción y está altamente correlacionada con la accesibilidad a la cromatina y la expresión génica activa (Greer & Shi, 2012). De acuerdo con esto, los estudios en organismos modelo como ratones y *Drosophila* han demostrado que la pérdida de genes KDM5C ortólogos da como resultado cambios significativos en la expresión génica en el tejido cerebral (Belalcazar et al., 2021; Hatch et al., 2021; Scandaglia et al., 2017; Vallianatos et al., 2020; Vallianatos & Iwase, 2015; Zamurrad et al., 2018). En humanos, KDM5C se expresa predominantemente en las estructuras cerebrales corticales y el músculo esquelético (Jensen et al., 2005; Xu et al., 2008), lo que sugiere que desempeña funciones críticas en ambos tejidos (Iwase et al., 2016; Mariani et al., 2016; Vallianatos & Iwase, 2015; Vallianatos et al., 2020). Aunque los mecanismos exactos por los cuales las variantes patogénicas en KDM5C contribuyen a la DI siguen siendo un área de investigación activa, es probable que KDM5C regule los resultados transcripcionales para promover el desarrollo neuronal y la función cognitiva adecuados.

Hasta la fecha, se han informado en la literatura 45 variantes patogénicas únicas en KDM5C, lo que representa un estimado de 0,7 a 2,8 % de todos los casos de XLID (Carmignac et al., 2020; Gonçalves et al., 2014; Ropers & Hamel, 2005). Los estudios de asociación del genoma completo y los análisis de pedigrí revelan que los varones hemicigotos con variantes de pérdida de función en KDM5C muestran tasas más altas de ID de moderada a grave en comparación con las mujeres que generalmente muestran ID de leve a moderada (Carmignac et al., 2020). Además, las características sindrómicas comórbidas, como baja estatura, microcefalia, dismorfismo craneofacial, epilepsia y TEA, ocurren con mayor frecuencia y con mayor gravedad en hombres que en mujeres, y todos los hombres informados hasta la fecha presentan características sindrómicas (Carmignac et al., 2020); Gonçalves et al., 2014). Curiosamente, un estudio reciente mostró que solo el 52% de las mujeres heterocigotas para las variantes patógenas de KDM5C son sintomáticas (Carmignac et al., 2020).

Aquí, presentamos datos informados por el cuidador de 37 personas con variantes de KDM5C; la cohorte más grande reportada hasta la fecha. Dado que no todas las personas con variantes de KDM5C tienen CJ-XLID, nos referimos a esta afección como trastorno relacionado con KDM5C (KDM5C-RD). Los datos se recopilaron a través de una encuesta aprobada por el IRB que se distribuyó a través de un grupo de apoyo de Facebook a los cuidadores de niños previamente diagnosticados con variantes patogénicas en KDM5C. De los 37 individuos con KDM5C-RD, 33 (89 %) habían recibido pruebas genéticas y un

diagnóstico molecular que confirmaba una variante de KDM5C. En particular, el 35% de los niños en nuestro estudio eran mujeres afectadas, de las cuales se informó que hasta el 70% presentaba características sindrómicas como baja estatura y dificultades gastrointestinales y auditivas. Además, más de la mitad de las personas informaron un diagnóstico de TEA o características consistentes con este espectro, lo que sugiere un posible vínculo entre la disfunción de KDM5C y el TEA. Aunque los datos presentados aquí son informados por el cuidador, brindan evidencia adicional de que este trastorno puede ser más común, con mujeres KDM5C-RD que presentan una mayor frecuencia de características sindrómicas de lo que se informó anteriormente. Además, proporcionamos datos que ilustran el uso frecuente de servicios educativos especializados entre los niños con KDM5C-RD, un parámetro que no se ha informado en la literatura. Juntos, los resultados de nuestra encuesta brindan información adicional sobre la presentación aparentemente heterogénea y sexualmente dimórfica de KDM5C-RD y sugieren que se necesita más investigación para comprender mejor cómo las variantes patogénicas en KDM5C contribuyen a la etiología de la enfermedad.

## **2. Métodos**

El objetivo del estudio fue examinar el fenotipo clínico de las personas con KDM5C-RD, con énfasis en identificar las diferencias informadas por los cuidadores en la presentación de la enfermedad entre hombres y mujeres. Los participantes fueron reclutados a través de un grupo activo de Facebook para cuidadores de personas con variantes previamente diagnosticadas en KDM5C (<https://www.facebook.com/groups/kdm5c>). Se envió un mensaje a todos los miembros del grupo de Facebook invitándolos a participar, con una explicación del estudio y un enlace web al cuestionario en línea.

Antes de comenzar la encuesta, se pidió a los participantes que completaran un formulario de consentimiento informado electrónico. Para ser elegible, el participante tenía que dar su consentimiento de que era el cuidador de una persona con una variante de KDM5C previamente diagnosticada, según lo confirmado mediante pruebas genéticas. Si el encuestado era cuidador de más de una persona con esta condición, se les pedía que completaran el cuestionario para cada niño afectado. El cuestionario para cuidadores constaba de 33 preguntas de opción múltiple y respuesta abierta. Los elementos recopilados fueron datos demográficos informados por el cuidador, así como diagnósticos genéticos, médicos, de desarrollo y conductuales. También se recopilaron los servicios terapéuticos recibidos por el individuo para determinar la medida en que KDM5C-RD afectó los comportamientos adaptativos. No se obtuvieron registros médicos como parte de este estudio, de acuerdo con las pautas del IRB. El estudio recibió la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del Colegio de Medicina Albert Einstein el 14 de febrero de 2020 (IRB2020-11134).

## **3 Resultados**

Treinta y siete cuidadores respondieron al cuestionario. La mediana de edad de las madres al momento de completar el cuestionario fue de 40 años (rango 27-61 años) y de los padres fue de 41 (rango 25-70 años) (Tabla 1). De las 37 personas que se informó que tenían KDM5C-RD, 33 (89 %) habían recibido previamente pruebas genéticas y un diagnóstico molecular que confirmaba una variante de KDM5C. Los cuidadores del 11 % restante de las personas no completaron esta pregunta y, sin embargo, habían dado su consentimiento

previo para ser cuidadores de un niño con KDM5C-RD. De todos los individuos, 24 eran hombres (64,9%) y 13 eran mujeres (35,1%). La mediana de edad de las personas del grupo de estudio en el momento de la encuesta era de 8 años (rango de 3 a 27 años) y la mediana de edad en el momento del diagnóstico de KDM5C-RD era de 6 años (rango de 3 meses a 27 años). Cuatro personas con KDM5C-RD tenían un familiar que también había sido diagnosticado con KDM5C-RD o que se sabía que era heterocigoto para una variante de KDM5C.

Los diagnósticos y características informados con mayor frecuencia se relacionan con los músculos, los nervios o la coordinación (N = 27, 87,1 %), así como con la visión (N = 23, 74,2 %) y la baja estatura/deterioro del crecimiento (N = 22, 70,9 %). Las características adicionales incluyeron hipertensión, problemas para caminar o moverse, temblores, dificultad para mantener el equilibrio y síndrome del túnel carpiano. Se informaron convulsiones, que se citan comúnmente en la literatura KDM5C, en nueve de los niños (29,0%). Se informó que quince niños (48,4 %) tenían fenotipos relacionados con el tracto gastrointestinal, que incluían estreñimiento y enfermedad de Crohn. Nueve de los niños (24%) requirieron amigdalectomía y/o adenoidectomía y cinco (14%) miringotomía con colocación de sonda.

Las tendencias no significativas sugirieron que los hombres eran más propensos que las mujeres a tener problemas físicos (95,2 frente a 70,0 %), discapacidad visual (80,9 frente a 60,0 %), baja estatura (71,4 frente a 70,0 %) y convulsiones (33,3 frente a 20 %). Estas tendencias también sugirieron que las mujeres tenían más probabilidades de tener deficiencias auditivas (30,0 frente a 4,8 %) y deficiencias gastrointestinales (60,0 frente a 42,9 %).

En cuanto al logro de hitos del desarrollo, los cuidadores informaron que el 96,8 % (N = 30) de los niños con KDM5C-RD tenían un diagnóstico de retraso en el desarrollo y deterioro del lenguaje. Cuatro cuidadores informaron que sus hijos no hablaban y otros cuatro especificaron que sus hijos tenían un diagnóstico de apraxia. Los encuestados también indicaron altas tasas de DI (N = 23, 74,2 %), retraso motor fino (N = 27, 87,1 %), retraso motor grueso (N = 25, 80,7 %) y discapacidad de aprendizaje (N = 21, 80,7 %). 67,7% entre sus hijos. Aunque se informó que el retraso en el desarrollo era bastante común tanto en hombres (N = 20, 95,2 %) como en mujeres (N = 10, 100 %), el grado de retraso fue significativamente más grave en hombres que en mujeres (65 vs. 20 %,  $p = 0,05$ ). Los cuidadores informaron que los hombres tenían más probabilidades de tener un diagnóstico formal de DI (80,9 %) que las mujeres (60 %), y que la DI era significativamente más probable que fuera grave (57 frente a 12 %,  $p = 0,05$ ). El deterioro del lenguaje fue común tanto en hombres (N = 20, 95,2 %) como en mujeres (N = 10, 100 %), al igual que el retraso en la motricidad fina (90,5 frente a 80,0 %), el retraso en la motricidad gruesa (85,7 frente a 70,0 %), y discapacidad de aprendizaje (66,7 frente a 70,0%).

También se informó que los individuos KDM5C-RD tenían diagnósticos emocionales/conductuales, siendo el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) la afección psiquiátrica comórbida informada con mayor frecuencia (N = 15, 55,6 %). Esto fue dos veces más común en hombres que en mujeres (66,7 frente a 33,3%). Los cuidadores también informaron comportamiento agresivo (N = 11, 40,7 %), trastorno de ansiedad (N = 9, 33,3 %), depresión/trastornos del estado de ánimo (N = 8, 29,6 %) y

comportamiento auto agresivo (N = 8, 29,6 %). Para los hombres, el 38,1 % (N = 8) tenía un diagnóstico informado de TEA en comparación con el de una sola mujer (10 %). Casi las tres cuartas partes (73,3%) de los niños fueron tratados con medicamentos para estas condiciones.

Los cuidadores describieron una variedad de características dismórficas/diferencias físicas en sus niños con KDM5C-RD. Muchos mencionaron un puente nasal/frente ancho, forma/tamaño anormal de la cabeza (p. ej., macrocefalia y microcefalia), ojos almendrados, anomalías bucodentales como paladar alto y dientes muy separados) y cabello grueso. También hubo dos hombres con anomalías urológicas (uno con hipospadias y otro con testículos no descendidos), cinco con anomalías en los pies (p. ej., dedo en martillo, discrepancias en la longitud de las piernas, andar de puntillas) en ambos sexos. Se informó que un niño tenía un diagnóstico de comunicación interauricular.

La mayoría de los cuidadores informaron que sus hijos recibieron servicios de intervención temprana (EI) (N = 29, 93,6 %), incluida la terapia del habla y el lenguaje (N = 28, 93,3 %), la fisioterapia (N = 24, 80,0 %) y la terapia ocupacional (N = 21, 70,0%). Veintiséis niños (86,7%) recibieron servicios de educación especial y 25 (86,2%) tenían un plan de educación individualizado (PEI) en la escuela. Hubo una tendencia no significativa que sugería que los hombres tenían más probabilidades de estar en aulas autónomas (N = 10, 55,6 %) que las mujeres (N = 2, 22,2 %), y las mujeres tendían a estar en aulas ordinarias (33,3 frente a 16,7%). La logopedia fue el servicio más común recibido en la escuela (N = 24, 92,3%).

#### **4. Discusión**

Describimos los diagnósticos médicos informados por el cuidador y las características de 37 niños con KDM5C-RD, la cohorte más grande informada hasta la fecha. Aunque se han informado variantes patogénicas individuales de KDM5C en varios estudios, pocos han descrito las consecuencias conductuales, físicas, cognitivas y psicológicas de KDM5C-RD en un grupo de individuos no relacionados (Abidi et al., 2008; Carmignac et al., 2020; Jensen et al., 2005; Rujirabanjerd et al., 2010; Santos-Rebouças et al., 2011; Tzschach et al., 2006; Vallianatos et al., 2018). Debido a que este estudio solicitó información a través de un grupo de apoyo de Facebook, es probable que nuestra muestra estuviera sesgada en términos de composición étnica, estado socioeconómico y gravedad de la enfermedad. De los 37 individuos con KDM5C-RD, 33 (89%) habían recibido pruebas genéticas que confirmaron una variante de KDM5C, aunque cabe señalar que no conocemos la naturaleza molecular de estos cambios genéticos. Sin embargo, confiamos en los datos genotípicos y fenotípicos informados por el cuidador, lo que hace posible que nuestros datos difieran de los contenidos en los registros médicos de los pacientes. A pesar de estas posibles advertencias, dada la baja prevalencia de KDM5C-RD y la expresividad variable de las variantes de KDM5C que causan enfermedades, nuestro estudio proporciona una caracterización adicional muy necesaria de la presentación de la enfermedad. Comprender las diversas manifestaciones clínicas de KDM5C-RD podría proporcionar información valiosa sobre la etiología y la progresión de la enfermedad.

Como trastorno ligado al cromosoma X, se ha demostrado en la literatura que KDM5C-RD afecta a los hombres con mayor frecuencia y severidad que a las mujeres, con un 90 % (62/69) de los hombres que muestran DI y/o retraso en el desarrollo en comparación con el 51 % de los hombres. % (34/67) de mujeres (Carmignac et al., 2020). Significativamente, se

ha demostrado que todos los varones informados con variantes patógenas de KDM5C son sintomáticos con características tales como anomalías craneofaciales, epilepsia y baja estatura. Por el contrario, se ha demostrado que solo el 52% de las mujeres son sintomáticas con características clínicas similares, pero menos graves (Carmignac et al., 2020). Se cree que la diferencia en la penetrancia fenotípica y la expresividad entre machos y hembras se atribuye a la capacidad de KDM5C para escapar parcialmente de la inactivación del cromosoma X (XCI) (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008). XCI es un proceso que ocurre en las hembras de los mamíferos mediante el cual uno de los dos cromosomas X se inactiva aleatoriamente y se silencia transcripcionalmente durante el desarrollo embrionario. De hecho, estudios in vitro anteriores han demostrado que KDM5C se encuentra dentro de una región no pseudoautosómica y es capaz de escapar parcialmente de XCI a un nivel de expresión de aproximadamente el 40 % en comparación con el X activo (Li & Carrel, 2008). Se ha demostrado que este escape parcial se atribuye a propiedades específicas de secuencia que son intrínsecas al locus KDM5C (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008). Es a través de este mecanismo único, junto con el sesgo de XCI, que se cree que las variantes de pérdida de función en KDM5C contribuyen a los rasgos fenotípicos generalmente más leves y más variables observados en las hembras.

De manera similar a la literatura existente, los datos de los cuidadores informados aquí sugieren que las variantes patogénicas en KDM5C están fuertemente asociadas con el retraso en el desarrollo (informado en el 96,8 % de los niños) y la DI (informada en el 74,2 %), con los varones hemicigotos afectados intelectualmente más severamente que las mujeres. Características tales como baja estatura, epilepsia y diferencias craneofaciales que también se han informado en la literatura se describieron de manera similar entre los cuidadores de hombres y mujeres en esta muestra. Además, la gran cantidad de niños informados que requirieron amigdalectomía y adenoidectomía, así como aquellos que necesitaron miringotomía y colocación de sonda, sugiere que se necesita más investigación para determinar el impacto de las variantes patógenas de KDM5C en la salud otorrinolaringológica. También es digno de mención que hubo una tendencia no significativa hacia las mujeres que informaron tener más deficiencias auditivas en comparación con los hombres ( $p = 0,08$ ). Hasta donde sabemos, esto no se ha documentado previamente en la literatura y justifica una exploración adicional.

Las características psicológicas asociadas con KDM5C-RD también fueron bastante notables con TDAH comórbido, ASD, ansiedad, estado de ánimo y conductas autolesivas reportadas que ocurrieron con tal regularidad que casi las tres cuartas partes de los niños habían sido tratados con medicamentos psicotrópicos. Cabe destacar que se informó un diagnóstico de TEA en casi un tercio de los niños ( $N = 9$ , 29 %). Los expertos clínicos que revisaron los resultados del cuestionario observaron que para algunos niños que no habían sido diagnosticados previamente con TEA, la descripción del cuidador de los síntomas conductuales sugería que tal diagnóstico podría estar justificado.

Al igual que con la mayoría de los trastornos de DI, las características clínicas de KDM5C-RD se reconocen durante la primera infancia y duran toda la vida, lo que genera desafíos importantes para los pacientes y sus cuidadores. Las encuestas que utilizan datos informados por los cuidadores son, por lo tanto, invaluable para evaluar las cargas únicas que resultan de KDM5C-RD, muchas de las cuales no se informan lo suficiente en la

literatura. Por lo tanto, investigamos la necesidad de servicios de EI, IEP, educación especial y otras adaptaciones educativas entre los niños con KDM5C-RD. Sorprendentemente, se informó que casi todos los niños utilizan los servicios de EI (93,55 %), IEP (86,21 %), educación especial (86,67 %) u otros servicios ofrecidos a través de sus escuelas (100 %). Estos resultados demuestran la importancia de estos servicios al mismo tiempo que resaltan la tensión financiera que algunas familias pueden experimentar mientras cuidan a un niño con KDM5C-RD.

Se ha demostrado que KDM5C se expresa ampliamente en múltiples tejidos de mamíferos, lo que sugiere que funciona a través de distintos mecanismos según el contexto de desarrollo (Xu et al., 2008). De hecho, mostramos aquí que los niños con variantes patogénicas independientes en KDM5C muestran un espectro diverso de manifestaciones clínicas que afectan múltiples sistemas de órganos. KDM5C, junto con sus parálogos KDM5A, KDM5B y KDM5D, son bien conocidos en el contexto de la expresión génica y la modificación de histonas. Si bien los estudios en ratones, ratas y moscas se han centrado en gran medida en el papel de KDM5C en la regulación de la expresión de los genes necesarios para el desarrollo neuronal y la función cognitiva, se sabe menos sobre su papel en otros tejidos (Drelon et al., 2018, 2019; Iwase et al., 2007; Iwase et al., 2016; Scandaglia et al., 2017; Vallianatos et al., 2020; Zamurrad et al., 2018). La heterogeneidad de las características reportadas en nuestro estudio sugiere que KDM5C puede funcionar pleiotrópicamente para regular programas genéticos críticos para diversos comportamientos adaptativos.

Dado que las pruebas genéticas se recomiendan de forma más rutinaria y están disponibles en el contexto de la evaluación etiológica de los retrasos en el desarrollo y el autismo, y dado que la capacidad de las pruebas genéticas para detectar anomalías más pequeñas se ha convertido en una realidad, es probable que podamos esperar que KDM5C-RD se convierta en un diagnóstico común. Se justifica una investigación adicional que complete los detalles de las necesidades clínicas, médicas, de desarrollo, conductuales y educativas de esta población. En particular, se necesita más investigación para dilucidar el fenotipo clínico completo en mujeres heterocigóticas. El trabajo futuro nuestro y de otros incluirá la validación de variantes individuales de KDM5C a través de la secuenciación del exoma/genoma completo y el análisis de micromatrices de metilación (Schenkel et al., 2018). La investigación del tipo de herencia (esporádica o heredada) también resultaría útil y podría realizarse mediante la recolección de muestras de los padres. Los datos presentados aquí son, por lo tanto, críticos para dirigir futuras investigaciones sobre los sistemas de órganos afectados y representan una adición sustancial al número de personas afectadas reportadas en la literatura.