ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Nota Clínica

Osteoporosis precoz en un paciente con síndrome KBG

Javier Queipo Menéndez[1], M.ª Carmen Ramos Barrón[2,3], M.ª Esther Laguna Bercero[4,5], Ana I. Vega Pajares[6], José A. Riancho[3,5,6]

Servicios de [1]Medicina Interna; [4]Traumatología y Ortopedia, [6]Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [2]Centro de Salud Camargo Costa. Camargo, Cantabria. [3]Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. [5]Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander

Resumen

Introducción: el síndrome KBG, causado por variantes patogénicas en *ANKRD11*, es un trastorno genético infrecuente con afectación neurológica y esquelética variable. Aunque las anomalías óseas forman parte de su espectro fenotípico, la osteoporosis precoz con fracturas por fragilidad en adultos está escasamente documentada.

Caso clínico: varón de 40 años que presentó una fractura de cadera tras caída desde su propia altura. La evaluación densitométrica mostró una osteoporosis grave (Z-score en el cuello femoral de -2,7), sin que se detectaran causas secundarias. La coexistencia de rasgos dismórficos craneofaciales, epilepsia infantil, alteraciones vertebrales y rendimiento cognitivo límite motivó la solicitud de estudio genético. El análisis de exoma completo identificó una variante patogénica de novo en heterocigosis en *ANKRD11* (c.1285_1286del), que confirmó el diagnóstico de síndrome KBG. Se instauró tratamiento con bisfosfonatos y vitamina D.

Discusión: este caso sugiere que la osteoporosis podría constituir una manifestación infradiagnosticada del síndrome KBG, con implicaciones para el cribado y el manejo clínico de estos pacientes.

Palabras clave:
Síndrome KBG.
Osteoporosis precoz.
Fractura de cadera.

Recibido: 05/05/2026 • Aceptado: 26/05/2026

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Queipo Menéndez J, Ramos Barrón MC, Laguna Bercero ME, Vega Pajares AI, Riancho JA. Osteoporosis precoz en un paciente con síndrome KBG. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):187-190

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00116

Correspondencia:
Javier Queipo Menéndez. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avenida de Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: queipomenendezj@gmail.com

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El síndrome KBG (OMIM 148050) es una enfermedad genética infrecuente causada por variantes patogénicas en *ANKRD11* (Ankyrin Repeat Domain Containing 11), gen que codifica una proteína nuclear esencial para la regulación transcripcional, la remodelación de la cromatina y el desarrollo neurológico y esquelético (1-3). Su fenotipo característico incluye dismorfismo craneofacial, retraso del desarrollo, macrodoncia, epilepsia infantil, alteraciones del comportamiento y anomalías vertebrales y costales (1,2). La herencia sigue un patrón autosómico dominante, pero la mayoría de los casos se deben a una mutación *de novo* (4). Aunque las alteraciones esqueléticas forman parte del espectro clínico, la osteoporosis precoz con fracturas por fragilidad constituye una manifestación excepcional, con pocos casos descritos en la literatura. Comunicamos el caso de un adulto joven con osteoporosis grave y fractura de cadera como forma de presentación de un síndrome KBG no diagnosticado previamente.

CASO CLÍNICO

Varón de 40 años, sin antecedentes familiares relevantes ni exposición a tóxicos. Había presentado epilepsia infantil, por lo que recibió valproato hasta los 9 años. Posteriormente no había tenido crisis, a pesar de no recibir tratamiento anticomicial. Presentaba antecedentes de estrabismo, cifosis dorsal en la adolescencia que precisó corsé y dificultades cognitivas leves. No presentaba trastornos endocrinos o gastrointestinales y no recibía otros tratamientos osteopenizantes.

Tras una caída desde su propia altura, presentó una fractura subcapital de la cadera izquierda que requirió osteosíntesis. A raíz de esto, fue derivado a la Unidad de Metabolismo Óseo para valoración de posible osteoporosis. En la exploración física destacaba macrodoncia con incisivos grandes (Fig. 1), paladar ojival, lengua con surco central prominente, lentigos en la espalda, discreta cifosis dorsal y micropene, junto con un rendimiento cognitivo límite y ligera disartria. El resto de la exploración era normal, sin adenopatías, bocio, visceromegalias u otras alteraciones.

La densitometría ósea mostró valores consistentemente bajos: los índices Z eran de -2,5 en la columna lumbar; -2,7 en el cuello femoral y -1,7 en la cadera total (índices T -2,6 en la columna; -2,7 en el cuello del fémur y -1,9 en la cadera total), con TBS de 1,228. La analítica general y la encaminada a descartar causas secundarias de osteoporosis (función renal y hepática, PTH, TSH, 25-OH-vitamina D, LH, testosterona, SHBG, proteinograma, cadenas ligeras, proteinuria de Bence Jones, calcio sérico, calciuria, triptasa y anticuerpos antitransglutaminasa) fueron normales.

La combinación de anomalías craneofaciales, antecedente de epilepsia infantil, cifosis y leve discapacidad intelectual orientó hacia un posible síndrome

Figure 1. Correlation between QUI and TBS.

genético subyacente. Se solicitó un análisis de exoma completo, que identificó una variante patogénica/probablemente patogénica en heterocigosis en *ANKRD11* (c.1285_1286del, p.Ser429Glyfs*8). La deleción de 2 nucleótidos provoca una alteración en el marco de lectura y la aparición de un codón de terminación prematura, por lo que afecta notablemente la función de la proteína. Esta variante no está presente en la población general, pero ha sido incluida en dos ocasiones en la base de datos Clinvar como patogénica o probablemente patogénica. Ninguno de los progenitores presentaba la variante, por lo que presumiblemente era *de novo*. Tras la confirmación molecular del diagnóstico, se inició tratamiento con alendronato semanal y suplementación con vitamina D.

DISCUSIÓN

El síndrome KBG se describió por primera vez en 1975 (1) y actualmente se reconoce como consecuencia de la haploinsuficiencia de *ANKRD11*, con un amplio espectro fenotípico esquelético, que incluye cifosis, escoliosis, braquidactilia y retraso en la edad ósea, entre otras alteraciones (2,3,5). Sin embargo, la osteoporosis precoz y las fracturas por fragilidad son infrecuentes en este síndrome y están escasamente representadas en las series de casos de mayor tamaño (6). En la literatura solo hemos encontrado tres casos que establecen una posible asociación entre alteraciones en *ANKRD11* y una disminución marcada de la masa ósea. El primero corresponde a una niña con una microduplicación 16q24.3 que incluía *ANKRD11*, quien presentó una fractura femoral por traumatismo mínimo y una densitometría gravemente reducida, con Z-scores de hasta -8,4 el en fémur (7). Un segundo caso aparece en una cohorte de 25 pacientes con KBG confirmados genéticamente, donde uno de ellos desarrolló osteopenia progresiva que evolucionó a osteoporosis en la adolescencia-adultez temprana, con afectación densitométrica axial y periférica (8). El tercer caso procede de un estudio reciente en adultos con KBG, donde un paciente fue diagnosticado de osteoporosis a los 19 años, lo que refuerza la posibilidad de una pérdida ósea prematura en este síndrome (9).

La fisiopatología de la fragilidad ósea en el síndrome KBG no está completamente aclarada. No obstante, en el modelo murino heterocigoto *Ankrd11-Yoda* se observó una masa ósea reducida, alteraciones en la mineralización y deformidades vertebrales (10). A nivel molecular, ANKRD11 actúa como corregulador de RUNX2, factor clave en la diferenciación osteoblástica, modula vías dependientes de p53 y participa en complejos de acetilación y desacetilación como HDAC3, esenciales para la transcripción de genes osteogénicos (3,11). Además, algunos estudios recientes sugieren que la haploinsuficiencia del gen podría alterar la maduración condrocitaria en la placa de crecimiento, que comprete la microarquitectura trabecular en etapas tempranas del desarrollo óseo (12). Refuerza esta hipótesis que en nuestro caso se analizó un exoma completo que no detectó variantes patogénicas adicionales en genes relacionados con el metabolismo óseo. No obstante, esta técnica presenta limitaciones, ya que no permite descartar variantes en regiones no codificantes ni alteraciones estructurales complejas, y la interpretación de variantes de significado incierto sigue siendo limitada.

En conjunto, nuestro paciente representa uno de los casos mejor documentados de osteoporosis precoz asociada a síndrome KBG en la edad adulta. La ausencia de factores secundarios, la presencia de una variante patogénica *de novo* en *ANKRD11* y la fractura de cadera a edad temprana fortalecen la hipótesis de que la fragilidad ósea podría constituir una manifestación infradiagnosticada del síndrome, con implicaciones relevantes para el cribado y seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM. The KBG syndrome-a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(5):7-18.
2. Low K, Ashraf T, Canham N, Clayton-Smith J, Deshpande C, Donaldson A, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. Am J Med Genet A 2016;170(11):2835-46. DOI: 10.1002/ajmg.a.37842
3. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, Powell E, Duman D, Abrams A, et al. Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. Am J Hum Genet 2011;89(2):289-94. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.06.007
4. Parenti I, Mallozzi MB, Hüning I, Gervasini C, Kuechler A, Agolini E, et al. ANKRD11 variants: KBG syndrome and beyond. Clin Genet 2021;100(2):187-200. DOI: 10.1111/cge.13977
5. Peluso F, Caraffi SG, Contrò G, Valeri L, Napoli M, Carboni G, et al. Deep phenotyping of the neuroimaging and skeletal features in KBG syndrome: a study of 53 patients and review of the literature. J Med Genet 2023;60(12):1224-34. DOI: 10.1136/jmg-2023-109141
6. Martínez-Cayuelas E, Blanco-Kelly F, López-Grondona F, Swafiri ST, López-Rodríguez R, Losada-Del Pozo R, et al. Clinical description, molecular delineation and genotype-phenotype correlation in 340 patients with KBG syndrome: addition of 67 new patients. J Med Genet 2023;60(7):644-54. DOI: 10.1136/jmg-2022-108632
7. Bucerzan S, Miclea D, Lazea C, Asavoaie C, Kulcsar A, Grigorescu-Sido P. 16q24.3 microduplication in a patient with developmental delay, intellectual disability, short stature, and nonspecific dysmorphic features: case report and review of the literature. Front Pediatr 2020;8:390. DOI: 10.3389/fped.2020.00390

8. Guo L, Park J, Yi E, Marchi E, Hsieh TC, Kibalnyk Y, et al. KBG syndrome: videoconferencing and use of artificial intelligence driven facial phenotyping in 25 new patients. Eur J Hum Genet 2022;30(11):1244-54. DOI: 10.1038/s41431-022-01171-1
9. Bayat A, Grimes H, De Boer E, Herlin MK, Dahl RS, Lund ICB, et al. Natural history of adults with KBG syndrome: a physician-reported experience. Genet Med 2024;26(8):101170. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101170
10. Barbaric I, Perry MJ, Dear TN, Rodrigues da Costa A, Salopek D, Marusic A, et al. An ENU-induced mutation in the Ankrd11 gene results in an osteopenia-like phenotype in the mouse mutant Yoda. Physiol Genomics 2008;32(3):311-21. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00116.2007
11. Roth DM, Baddam P, Lin H, Vidal-García M, Aponte JD, De Souza ST, et al. The chromatin regulator Ankrd11 controls palate and cranial bone development. Front Cell Dev Biol 2021;9:645386. DOI: 10.3389/fcell.2021.645386
12. He D, Zhang M, Li Y, Liu F, Ban B. Insights into the ANKRD11 variants and short-stature phenotype through literature review and ClinVar database search. Orphanet J Rare Dis 2024;19(1):292. DOI: 10.1186/s13023-024-03301-y