Caracterización clínico-molecular de un paciente con trastorno del neurodesarrollo y una variante en *CUL4B*.

Autores: J. T. Torres Gregorio, L. Garcia. Martínez, G. I. Padilla Maya, J. A. Rivera Dominguez.

Introducción

El retraso global del desarrollo (GDD) es un retraso en dos o más dominios (motriz, lenguaje, cognición, personal-social) en menores de 5 años, con prevalencia de 1-3 %. Sus causas incluyen trastornos metabólicos, sindrómicos no metabólicos y factores exógenos. Cuando el GDD persiste, puede evolucionar a discapacidad intelectual, a menudo con trastorno del lenguaje. En los casos sindrómicos, el exoma completo (WES) permite identificar la variante causal, clasificarla según criterios del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG), y orientar el asesoramiento genético familiar. (1,2)

Objetivo

Identificar mediante exoma completo (WES) la variante responsable del trastorno del lenguaje y la discapacidad intelectual sindrómica de un paciente, correlacionarla con el fenotipo, clasificarla según la ACMG, y orientar el asesoramiento genético familiar.

Caso clínico

Paciente masculino, hispano, de 5 años. Con antecedentes familiares referidos como negados.

Motivo de estudio: posible discapacidad/trastorno intelectual sindrómico. Se cuenta con consentimiento del hijo y de la madre.

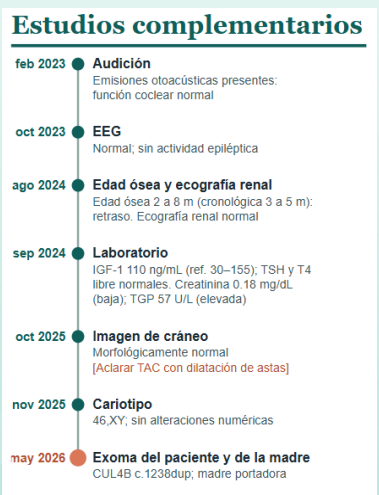




Fig. 2. Árbol genealógico de la familia. Los familiares afectados comparten el fenotipo clínico del paciente. Se analizó el exoma en trío (madre, padre y paciente).

Conclusiones

- El WES en trío identificó una variante probablemente patogénica en CUL4B (ACMG/AMP), consistente con el fenotipo del paciente.
- Los hallazgos clínicos y moleculares son compatibles con discapacidad intelectual ligada al X tipo Cabezas.
- La variante se detectó en heterocigosis en la madre, en concordancia con herencia ligada al X.
- Estos resultados permiten orientar el asesoramiento genético familiar (riesgo de recurrencia y familiares en riesgo).

Método de Análisis





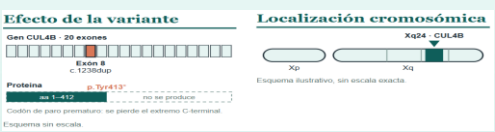


Fig. 3. Caracterización de la variante en *CUL4B* mediante el software Sophia DDM (Sophia Genetics). Análisis realizado en el Laboratorio de Biología Molecular, Carpermor.

Discusión

El WES permitió identificar en el paciente una variante en CUL4B c. 1238dup p.Tyr413*, NIM_001079872.1.exón 8 de 20 chrX:120543744dup, clasificada como [patogénica/probablemente patogénica] según criterios ACMG/AMP (3). Los hallazgos clínicos (trastorno del lenguaje y discapacidad intelectual sindrómica) son consistentes con el espectro fenotípico de la discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo Cabezas (MIM #300354), causada por variantes de pérdida de función en este gen, que explican 2-3 % de la discapacidad intelectual ligada al X (4). La detección de la variante en heterocigosis en la madre concuerda con un patrón de herencia ligada al X (5,6). Dada la variabilidad clínica descrita, la asesoría genética es esencial para estimar el riesgo de recurrencia, identificar familiares en riesgo y orientar las decisiones reproductivas.

Bibliografía

1. Juneja M, et al. Diagnosis and management of global developmental delay: consensus guidelines. Indian Pediatr. 2022;59(5):401
2. Tarpey PS, Raymond FL, O'Meara S, et al. Mutations in CUL4B, which encodes a ubiquitin E3 ligase subunit, cause an X-linked mental retardation syndrome associated with aggressive outbursts, seizures, relative macrocephaly, central obesity, hypogonadism, pes cavus, and tremor. Am J Hum Genet. 2007;80(2):345-52. doi:10.1086/511134
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
4. Lin et al., 2025, Front Neurosci 19:1600852. Dos varones chinos con variantes frameshift en CUL4B de herencia materna, con revisión de la heterogeneidad fenotípica.
5. Salodkar et al., 2024, Int J Res Med Sci 12(11):4346-8. Caso de síndrome de Cabezas con hipogonadismo y obesidad.
6. Della Vecchia et al., 2023, Seizure 104:32-7. Epilepsia asociada a CUL4B, con una variante truncante nueva.