

Deleção Parcial do Gene *CUL4B*: Relato de Caso

Partial Deletion in *CUL4B* Gene: A Case Report

João Mário Marques¹, Gisela Pereira Pinto²

Autor Correspondente/Corresponding Author:

João Mário Marques [jmcomarques@arsnorte.min-saude.pt; jmcomarques@gmail.com

Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3197-9720>

RESUMO

As perturbações do desenvolvimento intelectual acarretam grande morbilidade e comportam um exigente desafio nas dimensões do indivíduo, da família e da comunidade. O *CUL4B* é um gene envolvido em diversos processos celulares e no controlo do ciclo celular. Mutações neste gene associam-se a alterações como deficiência intelectual, macrocefalia e dismorfias, entre outras.

O caso reportado é referente a uma menina de 12 anos, com identificação precoce de dismorfias (face alongada com estreitamento bitemporal e fronte longa, olhos profundos, boca grande, pavilhões auriculares com implantação baixa e endentações no lóbulo da orelha, nariz com ponta de aspeto adunco) e de atrasos no desenvolvimento intelectual e psicomotor, tendo-se identificado, após estudo genético, uma doença rara associada ao cromossoma X (deleção em Xq24 envolvendo parcialmente o gene *CUL4B*). Dada a sua associação ao cromossoma X, esta patologia é rara no sexo feminino e a sua abordagem requer uma equipa multidisciplinar e uma articulação eficiente entre os serviços de saúde. Analisando este caso, podemos inferir sobre a importância da Medicina Geral e Familiar, atendendo às suas características e competências, na gestão do mesmo.

PALAVRAS-CHAVE: Anomalias Múltiplas/genética; Deficiência Intelectual/genética; Deleção Genética; Proteínas Cullin/genética

ABSTRACT

Disturbances in intellectual development cause great morbidity and pose a demanding challenge in the dimensions of the individual, family, and community. *CUL4B* is a gene involved in several cellular processes and in the control of the cell cycle. Mutations in this are associated with changes such as intellectual disability, macrocephaly, and dysmorphia, among others.

1.Unidade de Saúde Familiar Esporões, Agrupamento de Centros de Saúde Cávado I Braga, Portugal

Recebido/Received: 2023-07-25. Aceite/Accepted: 2024-05-15. Publicado online/Published online: 2024-05-29.

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

The reported case refers to a 12-year-old girl, with early identification of dysmorphia (elongated face with bi-temporal narrowing and long forehead, deep-set eyes, large mouth, low-set ear pinna and indentations on the earlobe, nose with a hooked-looking tip) and delays in intellectual and psychomotor development, having identified, after genetic study, a rare disease associated with the X chromosome (deletion in Xq24 partially involving the gene *CUL4B*). Given its association with the X chromosome, this pathology is rare in females and its approach requires a multidisciplinary team and efficient coordination between health services. Analyzing this case, we can infer the importance of General and Family Medicine, given its characteristics and skills, in its management.

KEYWORDS: Abnormalities, Multiple/genetics; Cullin Proteins/genetics; Gene Deletion; Intellectual Disability/genetics

INTRODUÇÃO

A deficiência intelectual comporta um grande impacto na saúde daqueles que dela padecem e apresentam um desafio para as famílias e para os cuidados de saúde.¹ Estima-se que afete entre 1%-3% da população, com maior prevalência nos indivíduos do sexo masculino.^{1,2} Mutações ao nível do cromossoma X são uma importante causa de atraso mental, representando cerca de 10% de todos os casos.^{1,3-5} Este relato apresenta a situação de uma menina portadora de uma deleção 19,4 kb na região Xq24 do genoma, envolvendo parcialmente o gene *CUL4B*. Mutações neste gene são responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome de Cabezas (OMIM #300354; ORPHA:85293) nos homens, a qual cursa com deficiência intelectual, dismorfia, alterações endócrinas e geniturinárias.^{6,7} Esta síndrome é um tipo de atraso mental ligado ao cromossoma X, por isso é compreensível que se manifeste mais frequentemente nos indivíduos masculinos, sendo as mulheres, tendencialmente, portadoras assintomáticas.^{5,8,9} O *CUL4B* desempenha um papel importante em alguns processos celulares, nomeadamente na ubiquitinação das histonas e no controlo do ciclo celular.^{2,5} Nos casos de atraso mental ligado ao X, as mutações no *CUL4B* são frequentes, podendo estes doentes apresentar obesidade centrípeta, tremor, hipogonadismo, macrocefalia relativa, baixa estatura, macroglossia, braquidactilia e puberdade tardia.¹⁰

Este relato reporta um caso de alteração genética e fenótipo sugestivo de síndrome de Cabezas, numa menina. A complexidade da situação clínica exige acompanhamento em diversas especialidades médicas, envolvendo ainda várias áreas terapêuticas e de reabilitação na comunidade.

CASO CLÍNICO

Menina de 12 anos de idade, caucasiana, filha de pais não consanguíneos. Vive inserida numa família do tipo nuclear (filha única), em estágio IV do ciclo familiar de Duvall.

Clinicamente, apresenta atraso do desenvolvimento psicomotor, ataxia, epilepsia, estrabismo (corrigido cirurgicamente), excesso de peso, esteatose hepática, macrocefalia, dismorfia facial, astigmatismo e hipermetropia (óculos de correção), bruxismo, escoliose, hiperlaxidez articular (hipermobilidade das rótulas), manchas cutâneas hiperpigmentadas (tipo *café au lait*) no abdómen e na coxa direita, hiperpigmentação axilar e abdução do hálux bilateralmente.

Os progenitores não possuem antecedentes médicos pertinentes, tendo sido ambos submetidos a estudo genético (sem alterações). Sem antecedentes familiares relevantes.

Objetivamente, estatura de 150 cm (percentil 3-15), 52,7 kg de peso e índice de massa corporal de 23,4 kg/m² (percentil 85-97). Macrocefalia relativa e face alongada com estreitamento bitemporal e fronte longa, olhos profundos, boca grande, pavilhões auriculares com implantação baixa e endentações no lóbulo da orelha, nariz com ponta de aspeto adunco. Ausência de linguagem expressiva (é apenas capaz de dizer cerca de 8-10 palavras). Marcha atáxica e movimentos estereotipados com as mãos na linha média. Três manchas cutâneas hiperpigmentadas do tipo *café au lait*, a maior com cerca de 1 cm de diâmetro, na metade direita do abdómen e algumas na coxa direita. Hiperpigmentação cutânea axilar. Hipermobilidade das rótulas e abdução do hálux de ambos os pés. Sem outras alterações à examinação.

A gestação foi vigiada adequadamente, e não se identificaram alterações aos rastreios bioquímicos e ecográficos; sem história de uso de fármacos/substâncias de abuso, tendo cumprido a suplementação indicada. Gestação com intercorrências por anemia ligeira e descolamento da placenta em repouso aos 5 meses. Parto eutócico, sem intercorrências, às 38 semanas. Ao nascimento com índice de Apgar 10/10/10, peso 2,935 g (percentil 15-50); comprimento 47,5 cm (percentil 15-50) e perímetro cefálico 35 cm (percentil 50-85). Apresentava abdução do hálux de ambos os pés ao nascimento, sem outras dismorfias.

Relativamente ao desenvolvimento psicomotor, adquiriu controlo cervical aos 9 meses de idade, aos 12 meses foi capaz de emitir sons sem intenção e de se sentar sem apoios aos 15 meses. Começou a gatinhar após os 24 meses de idade, com recurso a fisioterapia, ortostatismo conseguido pelos 27 meses (com recurso a fisioterapia diária). Adquiriu a capacidade de andar (apoiada) aos 36 meses, mas só o fez de forma autónoma aos 5 anos. Aos 3 anos de idade adquiriu controlo de esfíncteres. Disse as primeiras palavras intencionais e inteligíveis aos 10 anos. No contexto da ocorrência de convulsões a partir dos 12 meses de idade, e até cerca dos 3 anos cumpriu terapêutica com carbamazepina. Pela ocorrência de mioclonias que motivaram internamento em 2014, procedeu-se a ajuste terapêutico, iniciando valproato de sódio 100 mg duas vezes ao dia e descontinuando carbamazepina. Em 2017 foi diagnosticada com esteatose hepática e elevação das transaminases no contexto de toxicidade hepática induzida por valproato de sódio, pelo que esta terapêutica foi alterado para levetiracetam 500 mg duas vezes ao dia, cuja dose foi progressivamente titulada até 1000 mg duas vezes ao dia, não se registando crises epiléticas desde 2020.

Realizou ressonância magnética cerebral (2011 e 2014 - sem lesões progressivas entre estas): ambas apresentaram alterações de hiper sinal da substância branca peritrigonal, peri ventricular posterior e parietal bilateral, também com envolvimento menos expressivo frontal, ligeiro adelgaçamento da porção interparietal do corpo caloso, mega cisterna magna e inexistência de malformações cavernosas. O eletroencefalograma mais recente (2021) foi normal.

Foi realizado um extenso estudo diagnóstico da situação. Não se reportaram alterações de relevo no estudo analítico (nomeadamente apresentava função tiroideia normal). O estudo genómico realizado ao 1 ano de idade, revelou cariótipo 46 XX. Realizou hibridação genómica comparativa em DNA *array* (CGHa), aproximadamente aos 3 anos de idade, que demonstrou deleção 2,9 kb em 7p13 envolvendo o gene *CCM2* (associado a malformações cavernosas cerebrais) e deleção 19,4 kb em Xq24 envolvendo parcialmente o gene *CUL4B* (associado a síndrome de Cabezas). Ambos os progenitores não apresentaram alterações no CGHa. Aos 3 anos de idade foi pesquisada a existência da síndrome de deleção 22q11.2 (através de *fluorescence in situ hybridization*) que não demonstrou alterações. Pelos 7 anos de idade, realizou sequenciação do exoma, não tendo sido identificadas alterações. Aos 9 anos de idade, a hipótese de síndrome de Angelman foi des-

cartada pela realização de *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*, tendo ainda realizado, nessa altura, estudo do padrão de inativação do cromossoma X que foi inconclusivo.

O diagnóstico foi desafiador pela raridade do caso e pela inexistência de relatos em indivíduos do sexo feminino, tendo sido necessária uma abordagem multidisciplinar com recurso a extensão investigação diagnóstica.

As alterações descritas neste quadro foram atribuídas, pela Genética, à deleção parcial do gene *CUL4B*. Foram consideradas algumas hipóteses de diagnóstico diferencial como síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann, síndrome de Wilson-Turner e síndrome de Smith-Fineman-Myers. Outras hipóteses de diagnóstico foram consideradas e excluídas, como a síndrome de Angelman (atraso mental, dificuldade no desenvolvimento da fala, ataxia, convulsões, hiperatividade, microcefalia e hipotonia muscular com hiperreflexia)^{11,12}; e a síndrome de deleção 22q11.2 (malformações congénitas cardíacas e do palato, dismorfia facial, convulsões e dificuldades na aprendizagem).¹³

Relativamente ao processo terapêutico, cumpre terapêutica farmacológica com omega 3, canabidiol (2,5 mL, 3 vezes por dia) e levetiracetam 1000 mg (2 vezes por dia), tendo suspenso o valproato de sódio em contexto de hepatotoxicidade pelo mesmo. Foi submetida a correção cirúrgica de estrabismo. Cumpre programas de reabilitação: *neurofeedback*, fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala. De destacar o papel fulcral da família em todo o processo terapêutico, sublinhando a enorme dedicação e carinho evidentes.

Mantém seguimento nos cuidados de saúde primários e em consultas hospitalares (Genética Médica, Neurologia, Endocrinologia, Pediatria e Nutrição). Foi incluída em estudo de investigação internacional, o qual se encontra a decorrer.

A utente tolera a intervenção farmacológica em vigor, cumprindo adequadamente o plano terapêutico estabelecido. Apresenta benefícios com os planos de reabilitação em curso, prevendo-se a continuação dos mesmos com vista à manutenção e eventual desenvolvimento das suas capacidades.

DISCUSSÃO

A partilha deste caso torna-se importante pela raridade e peculiaridade da situação. Como referido, a deficiência intelectual é pouco prevalente, sendo que, em apenas cerca de 5%-10% dos casos, a mesma se deve

a mutações do cromossoma X.^{3,5} Dentro deste grupo, Okamoto *et al* (2017) refere que, apesar do gene *CUL4B* ser um dos mais comumente mutados, existe um grande desafio diagnóstico pela variabilidade de mutações no *CUL4B* capazes de causarem alterações patológicas cujos fenótipos possuem sobreposições entre várias síndromes.

A síndrome de Cabezas é uma síndrome rara, com apenas cerca de 120 casos descritos no mundo, sendo uma forma de deficiência intelectual ligada ao cromossoma X, causada por uma mutação ao nível do *CUL4B*, cujos indivíduos afetados (tipicamente rapazes) apresentam baixa estatura, hipogonadismo, alterações da marcha, convulsões, tremores, problemas comportamentais, macrocefalia, obesidade, deficiência intelectual e dificuldade marcada da linguagem, várias alterações cutâneas e dedos abductos.^{4,5,14} O caso aqui retratado apresenta alterações genéticas e fenotípicas que são coincidentes com esta síndrome e, apesar de as mulheres serem tipicamente assintomáticas, em casos raros podem apresentar dificuldade de aprendizagem, transtorno de défice de atenção ou tremor. As alterações encontradas e investigadas neste caso não foram melhor explicadas por outras hipóteses de diagnóstico, as quais, após estudo, foram excluídas.

O relato de uma situação clínica rara e a possibilidade de alertar para os sinais que permitam considerar o seu diagnóstico, é tido como um ponto importante deste trabalho. Após a leitura deste caso, somos ainda sensibilizados para a importância de um serviço de saúde diferenciado e devidamente articulado, incluindo os parceiros de saúde existentes ao nível da comunidade. Este caso espelha também a importância da Medicina Geral e Familiar, e sobretudo das suas competências e características, destacando os cuidados centrados na pessoa e na família, a abordagem abrangente e holística e a gestão de cuidados de saúde.¹⁵ Os autores consideram uma limitação deste relato a necessidade de existirem mais evidências sobre este tipo de condições genéticas, o que ressoa na existência de pouca evidência sobre esta temática atendendo ao diminuto número de indivíduos afetados. Por outro lado, as descobertas científicas no campo da genética estão a permitir a identificação de novas doenças raras.

Este caso demonstra a necessidade da inclusão da família e da comunidade na órbita dos cuidados de saúde e na importância da Medicina Geral e Familiar na articulação dos mesmos.

APRESENTAÇÕES PRÉVIAS: Este trabalho foi apresentado como poster científico no “2nd International

Medical Congresso of Beira Interior / 8º Congresso Médico da Beira Interior”, que decorreu em setembro de 2022 na cidade da Covilhã (Portugal).

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Zou Y, Liu Q, Chen B, Zhang X, Guo C, Zhou H, et al. Mutation in *CUL4B*, Which Encodes a Member of Cullin-RING Ubiquitin Ligase Complex, Causes X-Linked Mental Retardation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:561-6. doi: 10.1086/512489.
2. Tarpey PS, Raymond FL, O'Meara S, Edkins S, Teague J, Butler A, 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;80:345-52.
3. Isidor B, Pichon O, Baron S, David A, Le Caignec C. Deletion of the *CUL4B* gene in a boy with mental retardation, minor facial anomalies, short stature, hypogonadism, and ataxia. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:175-80. Doi:10.1002/ajmg.a.33152
4. Okamoto N, Watanabe M, Naruto T, Matsuda K, Kohmoto T, Saito M, et al. Genome-first approach diagnosed Cabezas

- syndrome via novel CUL4B mutation detection. *Hum Genome Var.* 2017;4:16045. doi: 10.1038/hgv.2016.45.
5. López M, Pérez-Grijalba V, García-Cobaleda I, Domínguez-Garrido E. A 22.5 kb deletion in CUL4B causing Cabezas syndrome identified using CNV approach from WES data. *Clin Case Rep.* 2020;8:3183–7. Doi:10.1002/ccr3.3381
 6. Orphanet. [acedido Abril 2023] Disponível em: <https://www.orpha.net/>.
 7. Majer F, Kousal B, Dusek P, Piherova L, Reboun M, Mihalova R, et al. Alu -mediated Xq24 deletion encompassing CUL4B , LAMP2 , ATP1B4 , TMEM255A , and ZBTB33 genes causes Danon disease in a female patient. *Am J Med Genet A.* 2020;182:219–23. Doi:10.1002/ajmg.a.61416
 8. Kniffin CL. Intellectual developmental disorder, x-linked, syndromic, cabezas type; MRXSC [Internet]. 2021. [acedido Abril 2023] Disponível em: <https://www.omim.org/entry/300354#title>
 9. Rodrigues M, P. Soares M. X-linked intellectual disability, Cabezas type [Internet]. 2021. [acedido Abril 2023] Disponível em: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/85293?name=Cabezas syndrome&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/85293?name=Cabezas%20syndrome&mode=name)
 10. Zhao Y, Sun Y. CUL4B ubiquitin ligase in mouse development: A model for human X-linked mental retardation syndrome? *Cell Res.* 2012;22:1224–6.
 11. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome – insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:584–93.
 12. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics.* 2015;12:641–50.
 13. Miller KA. FISH Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2008;8:e11–9. doi: 10.1053/j.nainr.2007.12.006.
 14. Badura-Stronka M, Jamsheer A, Materna-Kiryluk A, Sowińska A, Kiryluk K, Budny B, et al. A novel nonsense mutation in CUL4B gene in three brothers with X-linked mental retardation syndrome. *Clin Genet.* 2010;77:141–4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01331.x
 15. Santos P, Sá AB de, Santiago L, Hespanhol A. A árvore da WONCA: tradução e adaptação cultural para português. *Rev Port Clín Geral.* 2021;37:28–35.