

## Dos nuevos casos de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo 105 por variante patógena en el gen *USP27X* no descrita previamente

Carmen María Dolores-Sánchez, Daniel Doval-Calvo, M. Juliana Ballesta-Martínez, M. José Sánchez-Soler

**Introducción.** La discapacidad intelectual ligada al cromosoma X es un trastorno clínica y genéticamente heterogéneo. El gen de la proteasa 27 específica de la ubiquitina ligada al cromosoma X (*USP27X*) se ha asociado a discapacidad intelectual ligada al cromosoma X, y en la actualidad sólo se ha descrito a 17 varones afectos en la bibliografía.

**Caso clínico.** Niño de 6 años valorado por discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, trastorno de la conducta, microcefalia y rasgos particulares. Madre con dificultades de aprendizaje y fenotipo facial solapante. Un tío materno con discapacidad intelectual aislada. En la exploración física destaca un fenotipo peculiar (facies triangular, fisuras palpebrales y pestañas largas, cejas menos pobladas medialmente, pabellones auriculares prominentes), leve braquidactilia e hipoplasia de falanges distales. El exoma clínico identificó la variante probablemente patógena NM\_001145073.3: c.692delT en el gen *USP27X*. El estudio de segregación familiar fue positivo: madre y tío materno portadores, tía materna sana no portadora.

**Conclusiones.** Describimos dos nuevos casos con discapacidad intelectual ligada al cromosoma X por variante no descrita previamente en el gen *USP27X*. Ambos pacientes presentan clínica neurológica sin afectación significativa a otros niveles de acuerdo con la bibliografía. Uno de los casos asocia microcefalia, rasgos particulares y anomalías digitales, lo que permite ampliar el espectro fenotípico de esta enfermedad.

**Palabras clave.** Discapacidad intelectual ligada al cromosoma X. Microcefalia. Proteasas específicas de la ubiquitina. Trastornos de la conducta. Trastornos del desarrollo del lenguaje. *USP27X*.

### Introducción

La discapacidad intelectual ligada al cromosoma X es un trastorno clínica y genéticamente heterogéneo, y se han descrito más de 140 genes asociados [1]. Numerosas familias continúan sin diagnóstico etiológico, lo que impide ofrecer un asesoramiento genético específico.

El gen de la proteasa 27 específica de la ubiquitina ligada al cromosoma X (*USP27X*) se ha asociado a discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo 105 (OMIM #300984) [2]. *USP27X* pertenece a la familia de las cisteína proteinasas que eliminan modificaciones de ubiquitina [3]. Su expresión es ubicua, pero predomina en el cerebro y el cerebelo [4]. Se cree que participa en el desarrollo del sistema nervioso, aunque el conocimiento sobre su papel funcional aún es escaso [5]. También se han descrito variantes en el gen *USP9X*, otro miembro de la misma familia, asociadas a discapacidad intelectual ligada al cromosoma X [2].

En la actualidad sólo se han descrito 11 familias con 17 varones afectos en la bibliografía. Se describen dos nuevos casos con variante patógena en el

gen *USP27X* no descrita previamente, por su excepcionalidad.

### Caso clínico

Niño de 6 años remitido a consulta de genética médica por discapacidad intelectual, microcefalia, trastorno de la conducta y rasgos particulares.

Es hijo de madre con dificultades de aprendizaje y rasgos particulares sutiles (*epicantus*, nariz con punta bulbosa, narinas hipoplásicas, boca pequeña y microrretrognatia). Un tío materno con discapacidad intelectual fue valorado en consulta, sin asociar otros problemas médico-quirúrgicos ni anomalías morfológicas significativas.

En cuanto a los antecedentes personales del paciente, la gestación se consiguió de forma natural y cursó sin incidencias. No se detectaron hallazgos ecográficos patológicos. El parto fue mediante cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal, con Apgar 9/10. La somatometría al nacer fue: peso, 3.000 g (p16); longitud, 51 cm (p64); y perímetro cefálico, 33,5 cm (p16). En el período perina-

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia, España.

#### Correspondencia:

Dra. Carmen María Dolores Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. E-30120. El Palmar, Murcia.

#### E-mail:

cms79x@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 04.04.24.

#### Conflicto de intereses:

No declarado.

#### Cómo citar este artículo:

Dolores-Sánchez C, Doval-Calvo D, Ballesta-Martínez MJ, Sánchez-Soler MJ. Dos nuevos casos de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo 105 por variante patógena en el gen *USP27X* no descrita previamente. Rev Neurol 2024; 79: 95-7. doi: 10.33588/rn.7903.2024097.

© 2024 Revista de Neurología



**Tabla.** Características clínicas de nuestros pacientes frente a los casos publicados.

	Hallazgos descritos en los casos identificados por Hu et al [2]	Frecuencia descrita en los casos identificados por Koch et al [5]	Frecuencia observada en este estudio
Afectación neurológica	7/7	10/10	2/2
Discapacidad intelectual/retraso psicomotor	7/7	10/10	2/2
Alteración del comportamiento	7/7	5/10	1/2
Crisis convulsivas	–	2/10	0/2
Microcefalia	–	2/10	1/2
Rasgos particulares	–	7/10	1/2
Facies triangular	–	1/10	1/2
Boca pequeña	–	2/10	1/2
Barbilla prominente	–	2/10	1/2
Pestañas largas	–	1/10	1/2
Cejas menos pobladas medialmente	–	0/10	1/2
Orejas prominentes	–	2/10	1/2
Anomalías digitales	–	2/10	1/2
Clinodactilia del 5.º dedo	–	2/10	1/2
Braquidactilia	–	0/10	1/2
Hipoplasia de las falanges distales	–	0/10	1/2
Anomalías oftalmológicas	–	5/10	0/2

tal y los primeros meses de vida no hubo incidencias, con alimentación reglada, sin problemas deglutorios ni de masticación.

Inició seguimiento a los 28 meses por neuropediatría por microcefalia posnatal, y retraso psicomotor leve y del lenguaje. En la escala de Baley, el índice de desarrollo fue de 71 en una valoración realizada a los 30 meses (edad de desarrollo equivalente a 22 meses). Había mayor afectación del área del lenguaje a nivel receptivo. Evolutivamente se evidenció trastorno de la conducta, y se le diagnosticó trastorno de hiperactividad agresivo/obsesivo, con buena relación con los iguales.

Actualmente está en seguimiento por salud mental, y recibe tratamiento con risperidona y metilfe-

nidato. Ha tenido una evolución favorable y mejoría tras el inicio del tratamiento. Está escolarizado en un centro ordinario con apoyos de audición, lenguaje y logopedia. No ha tenido crisis ni problemas de sueño.

En la exploración física no presentaba focalidad neurológica y se observó microcefalia (perímetro cefálico  $p < 1$ ,  $-2,5$  desviaciones estándar), rasgos particulares sutiles (facies triangular, cejas poco pobladas medialmente, fisuras palpebrales y pestañas largas, pabellones auriculares prominentes, barbilla prominente, punta nasal bulbosa y boca pequeña), leve braquidactilia, hipoplasia de las falanges distales y uñas de implantación profunda.

Durante su seguimiento se descartaron posibles anomalías asociadas (ecografía abdominal y valoración cardiológica normales), la audición se comprobó que era normal y se realizó un electroencefalograma, que no mostró hallazgos patológicos.

A nivel genético, el estudio molecular del síndrome X-frágil fue normal y el *array* de hibridación genómica comparativa de 60 K mostró una duplicación 14q24.3 de significado incierto de origen materno, no presente en el tío materno, clasificada tras el estudio de segregación como probablemente benigna.

Se solicitó exoma clínico, que identificó la variante probablemente patógena tipo *frameshift* c.692delT (p.Leu231Trpfs\*13) de origen materno en el gen *USP27X*. El tío materno también portaba la alteración.

## Discusión

Se describen dos nuevos casos con discapacidad intelectual ligada al cromosoma X por variante patógena en el gen *USP27X* no descrita previamente.

En la tabla se muestran los hallazgos clínicos de nuestro caso comparados con los publicados hasta el momento actual.

Ambos casos presentan clínica neurológica sin afectación significativa a otros niveles de acuerdo con la evidencia científica. Sin embargo, no se han detectado las alteraciones oftalmológicas descritas en 5/17 pacientes conocidos. Nuestro caso índice presenta microcefalia, anomalía identificada sólo en 2/17 casos publicados, y rasgos particulares parcialmente solapantes con los previamente descritos, lo que apoya que pueda haber un patrón craneofacial recurrente en este grupo de pacientes. Este mismo paciente asocia braquidactilia, hipoplasia de falanges distales y uñas hipoplásicas de implantación profunda, anomalías no presentes en su tío ni descritas previamente en la bibliografía.

La madre del caso índice refería leves dificultades de aprendizaje y presenta miopía, hipermetropía, astigmatismo y rasgos particulares sutiles. Actualmente hay descritas dos madres con discapacidad intelectual leve sin otras anomalías asociadas [4]. Según un estudio realizado en fibroblastos, el gen *USP27X* podría escapar de la inactivación del cromosoma X [6]. No obstante, este fenómeno es variable entre diferentes individuos y tejidos, por lo que se requieren más estudios para su confirmación.

## Conclusiones

El estudio de esta familia con discapacidad intelectual ligada al cromosoma X tipo 105 contribuye a ampliar el espectro molecular y fenotípico de esta entidad.

La clínica observada en las madres es congruente con el patrón de herencia recesivo ligado al X. Este hecho se debe tener en cuenta a la hora de realizar el asesoramiento genético de estas familias.

Alcanzar un diagnóstico específico es fundamental para tener más información acerca del pronósti-

co de la enfermedad, planificar un seguimiento interdisciplinar adecuado, evitar la realización de pruebas innecesarias y ofrecer opciones reproductivas a las familias.

## Bibliografía

1. Tejada MI, Ibarluzea N. Non-syndromic X linked intellectual disability: current knowledge in light of the recent advances in molecular and functional studies. *Clin Genet* 2020; 97: 677-87.
2. Hu H, Haas SA, Chelly J, Van Esch H, Raynaud M, de Brouwer AP, et al. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 133-48.
3. Quesada V, Díaz-Perales A, Gutiérrez-Fernández A, Garabaya C, Cal S, López-Otín C. Cloning and enzymatic analysis of 22 novel human ubiquitin-specific proteases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 54-62.
4. GTEx Consortium. The genotype-tissue expression (GTEx) project. *Nat Genet* 2013; 45: 580-5.
5. Koch I, Slovik M, Zhang Y, Liu B, Rennie M, Konz E, et al. *USP27X* variants underlying X-linked intellectual disability disrupt protein function via distinct mechanisms. *Life Sci Alliance* 2024; 7: e202302258.
6. Wainer-Katsir K, Linial M. Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data. *BMC Genomics* 2019; 20: 201.

## Two new cases of X-linked intellectual developmental disorder-105 linked to a previously unreported pathogenic variant in the *USP27X* gene

**Introduction.** X-linked intellectual developmental disorder is clinically and genetically heterogeneous. The ubiquitin specific peptidase 27 X-linked gene (*USP27X*) has been associated with X-linked intellectual developmental disorder, and only 17 affected males have been described in the literature to date.

**Case report.** A 6-year-old boy was assessed due to intellectual developmental disability, language delay, behavioural disorder, microcephaly and particular features. His mother had learning difficulties and a facial phenotypic overlap. A maternal uncle had an intellectual developmental disorder. Physical examination revealed an unusual phenotype (triangular facies, long palpebral fissures and eyelashes, medially eyebrow loss, prominent auricles), mild brachydactylia and hypoplasia in the distal phalanges. The clinical exome identified the probably pathogenic variant NM\_001145073.3: c.692delT in the *USP27X* gene. The results of the family segregation analysis were positive: the mother and maternal uncle were harbourers, while healthy maternal aunt was not.

**Conclusions.** We present two new cases of X-linked intellectual developmental disorder due to a previously unreported variant in the *USP27X* gene. Both patients presented neurological symptoms without any significant involvement at other levels, according to the literature. One of the cases presented microcephaly, particular features and digital anomalies, which broadens the phenotypic spectrum of this disease.

**Key words.** Behavioural disorders. Developmental language disorders. Microcephaly. Ubiquitin-specific proteases. *USP27X*. X-linked intellectual developmental disorder.