

MUTACIÓN GENÉTICA RAB11B: RETRASO PSICOMOTOR, BRAQUICEFALIA, HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO. PRIMER CASO DESCRITO EN ESPAÑA

Sergio Iniesta González (1), Lucía Monfort Belenguer (2), Cristina Villar Vera (3), Ana Cuesta Peredo (4), Aina Marco Sabater (5), Nelson Orta Sibú (6).

Recibido: 21/10/2022
Aceptado: 15/12/2022

RESUMEN

El complejo proteico RAB11B, miembro del complejo Rab GTPasa, codificado por el gen RAB11B, juega un papel importante en el desarrollo neuronal y en la formación de las funciones cognitivas. El gen RAB11B codifica un miembro de la subfamilia de las Rab11 GTPasas que se asocia con el reciclaje de las endosomas y participa en la regulación del tráfico de vesículas endoplásmicas. Se presenta el primer caso descrito en España de mutación en el gen RAB11B (mutación c.64G>A en heterocigosis), clínicamente caracterizado por retraso psicomotor, epilepsia, discapacidad intelectual, hipotonía, braquicefalia e hipoplasia del cuerpo calloso. Se realiza comparación del presente caso con otros cinco casos descritos a nivel mundial con la misma mutación, presentando las similitudes y rasgos distintivos. *Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (1): 16 - 19*

Palabra Clave: Mutación RAB11B; Retraso psicomotor; Hipoplasia del cuerpo calloso; Discapacidad intelectual; Complejo GTPasa RAB; Hipotonía

GENETIC MUTATION RAB11B: PSYCHOMOTOR RETARDATION, BRACHYCEPHALY, AND CORPUS CALLOSUM HYPOPLASIA. FIRST CASE DESCRIBED IN SPAIN

SUMMARY

GTPase complex, encoded by the RAB11B gene, a member of the Rab protein complex which plays a significant role in neuronal development and the shaping of cognitive functions. The RAB11B gene encodes a member of the Rab11 GTPase subfamily that particularly associates with the recycling of endosomes and participates in the regulation of vesicular trafficking. We present the first case described in Spain of psychomotor retardation, intellectual disability due to a mutation in the RAB11B gene (c.64G>A mutation in heterozygosis), clinically characterized by psychomotor retardation, brachycephaly, corpus callosum hypoplasia, epilepsy and intellectual disability. The case is compared with other five cases described worldwide with the same mutation, presenting their similarities and distinctive features. *Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (1): 16 - 19*

Keywords: RAB11B mutation; psychomotor delay; corpus callosum hypoplasia; severe intellectual disability; GTPase RAB complex; hypotonia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han sido descritas a nivel mundial, varias mutaciones en el gen RAB11B como causantes de un cuadro clínico sindrómico caracterizado por discapacidad intelectual, retraso psicomotor, rasgos faciales característicos y alteraciones cerebrales en 5 pacientes (1,2).

El gen RAB11B codifica la proteína RAB11B, la cual forma parte del complejo Rab GTPasa, miembro de la familia RAS (1-5). Estas consisten en un grupo de casi 70 pequeñas proteínas monoméricas de unión GTP. Estas proteínas actúan como interruptores moleculares que intervienen en la formación, transporte, anclaje y fusión de vesículas. La actividad reguladora de las proteínas RAB es controlada por la proteína intercambiadora de guanina (GEFs) que cataliza la activación de las proteínas GTPasas, lo cual activa la hidrólisis de GTP a GDP (1). Se ha descubierto que este complejo RAB GTPasa juega un papel importante en el desarrollo neuronal y la conformación de las funciones cognitivas (1). Varios genes codificantes de proteínas del complejo RAB GTPasa han sido asociados a alteraciones del neurodesarrollo junto con micro o macrocefalia (1-3,6).

La mutación de la proteína RAS asociada a RAB11B (OMIM 604198) asocia alteraciones del neurodesarrollo con marcha atáxica, ausencia de lenguaje y disminución de la sustancia blanca cortical como eje principal (3). Otras manifestaciones descritas en la escasa literatura publicada son: discapacidad intelectual severa, epilepsia, alteraciones visuales e hipotonía (1). Debido a la existencia de muy escasos artículos en base de datos PubMed sobre alteraciones neurológicas en pediatría relacionadas con mutaciones en el gen RAB11B, describimos un nuevo caso con la mutación c.64G>A; en he-

- (1) Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia (España); sergiopediatria@gmail.com; Orcid: 0000-0002-5827-7270
- (2) Servicio de Neuropediatría, departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia (España); lumonbe@hotmail.com; Orcid: 0000-0001-5586-164X
- (3) Servicio de Neuropediatría, departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia (España); crivillarvera@gmail.com; Orcid: 0000-0003-3001-3382
- (4) Departamento de Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario, Valencia (España); ana.cuesta.peredo@gmail.com; Orcid: 0000-0001-8784-7412
- (5) Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandia. Valencia (España); anamarcosabater@gmail.com; Orcid: 0000-0003-1040-6832
- (6) Profesor Visitante y Asesor de Investigación. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Francisco de Borja". Gandia. Valencia (España). Profesor Emérito. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela; nelson.orta@gmail.com; Orcid: 0000-0003-3725.

Autor correspondiente
Dr. Nelson Orta Sibú. Correo electrónico: nelson.orta@gmail.com

terocigosis en el gen RAB11B, tanto sus principales características clínicas como su comparación con otros 2 pacientes publicados con la misma mutación y con otros 3 pacientes con una mutación distinta en el mismo gen.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 6 años de edad, evaluada por primera vez a la edad de 15 meses en la consulta de Neuropediatría por presentar hipotonía, nistagmus y retraso psicomotor. Es una niña de origen chino, hija de padres no consanguíneos.

Producto de la segunda gestación (un aborto previo) de una madre sana de 24 años, embarazo controlado sin incidencias, con ecografías de control normales. Somatometría al nacimiento normal (Peso: 2880 gramos, p22, DE: -0,79, Talla: 47 cm, p8, DE: -1,46, Perímetro craneal 33 cm, p13, DE: -1,12)-(Tablas españolas de crecimiento y desarrollo) (7). En etapa neonatal precoz presentó hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO y a los 3 meses de vida, se detectó ano anterior y estenosis anal parcial que condicionaban cuadros de estreñimiento.

Desarrollo psicomotor: a los 15 meses hipotonía generalizada, con control cefálico no adecuado, el cual es breve, no sedestación activa, no seguimiento visual, no manipulación bimanual y ausencia de lenguaje. No presenta alteraciones relacionadas con la alimentación ni con la deglución y no se objetivan atragantamientos. Tampoco existe alteración en el patrón de sueño, ni movimientos anormales. Los padres referían evidente disminución de movilidad.

Exploración clínica a los 15 meses: perímetro craneal de 42,5 cm, correspondiendo a un p<1 y una DE -3,36. Presenta escasa expresividad facial, sin interés claro por su entorno. A la auscultación cardíaca presenta un soplo II-III/VI multifocal, de predominio en foco pulmonar. A la exploración neurológica se encontró plagiocefalia posterior asociada a la microcefalia y nistagmus horizontal bilateral lento, hipotonía generalizada, más evidente en miembros inferiores. Manos pequeñas y gruesas con impresión de pulgar de implantación baja, prensión palmar negativa, prensión plantar negativa, sin reflejo cutáneo-plantar evidente. Reflejos osteotendinosos presentes, aunque atenuados. En el paso a sedestación no consigue mantener la misma, sin realizar apoyos laterales y sin adecuado control cefálico inicial. En el paso a bipedestación rechaza el apoyo plantar. Presenta reflejo de succión y búsqueda muy vivos al darle el biberón, reflejo de Galant presente y reflejo de paracaídas ausente.

Fue valorada en distintas especialidades:

-Cardiología: debido al soplo cardíaco se realizó seguimiento por Cardiología Infantil. Los padres aportan informe de una ecocardiografía realizada en China antes del año de edad donde se apreció persistencia de ductus arterioso, diagnóstico confirmado en España, por lo que se realizó cierre del mismo mediante cateterismo a los 2 años de vida.

-Oftalmología: no presentó alteraciones a este nivel.

-Traumatología y Rehabilitación: se objetiva pies en pronación con caderas con coxa valga bilateral, con ambas epífisis femorales centradas y parcialmente descubiertas, raquis normo conformado. En seguimiento y control por fisioterapia de apoyo.

Evolutivamente, a los 18 meses consigue sedestación estable, inicio de lenguaje con balbuceo de escasas palabras. La escala de Brunet-Lezine evidenció un retraso madurativo generalizado. Desaparición de reflejos arcaicos a los 2 años, aparición de reflejo de paracaídas a los 3 años y medio. A los 4 años inició deambulacion asistida (con andador) y a los 6 años consiguió deambulacion autónoma con aumento de base de sustentación (unos pocos pasos). Persistencia en su evolución de hipotonía con hiperlaxitud. Ausencia de crisis epilépticas. En la tabla 1 se compara la clínica de la paciente con la descrita en la literatura.

Exploraciones complementarias realizadas

- Estudio de mucopolisacaridosis, ácidos orgánicos y oligosacáridos: normales.
- Punción lumbar: Líquido cefalorraquídeo normal.
- Ecografía de abdomen: se descartó patología congénita abdominal asociada.
- Electroencefalograma: se detectó una muy discreta lentificación bioeléctrica cerebral para su edad, inespecífica.
- Resonancia Magnética cerebral: severa hipoplasia de cuerpo caloso, hipoplasia de vermix inferior sin apertura a IV ventrículo y retraso generalizado en la mielinización (Figura 1).

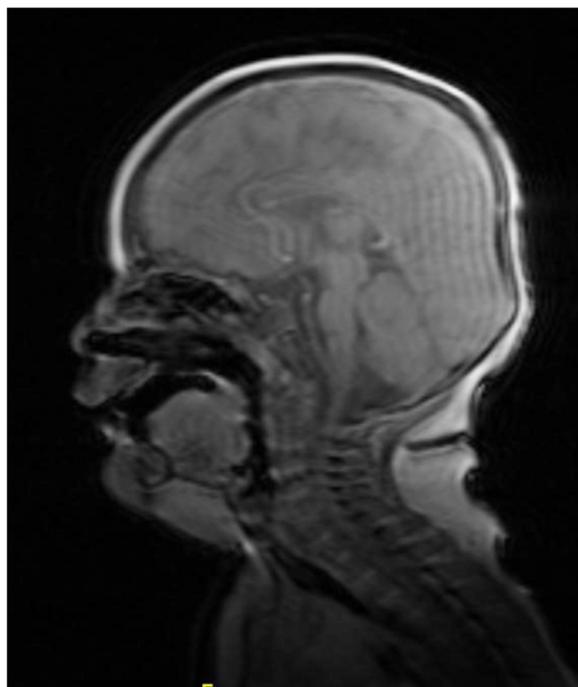


Figura 1. RMN Cerebral corte sagital. Hipoplasia severa de cuerpo caloso.

Tabla 1

Retraso psicomotor sindrómico con discapacidad intelectual, braquicefalia, hipotonía e hipoplasia del cuerpo caloso por mutación en el gen RAB11B.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PUBLICADOS						
Manifestaciones clínicas	Frecuencia descrita en mutación c.64G>A por Lamers et al. ¹ (2017)			Frecuencia descrita en mutación c.202G>A por Lamers et al. ¹ (2017)		Paciente ACTUAL
Individuo	1	2	3	4	5	6
Género	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Edad al diagnóstico	13 años	4,5 años	8,5 años	11 años	8,5 años	4 años
Mutación						
Posición en cromosoma (Cr19)	g.8464770G>A			g.8464908G>A		g.8464770G>A
Cambio ADN	c.64G>A			c.202G>A		c.64G>A
Cambio aminoácido	p.Val22Met			p.Ala68Thr		p.Val22Met
Crecimiento						
Peso	47,8 kg (1,5DS)	DSC	34,1 kg (1,7DS)	34,5 kg (0,7DS)	25,7 kg (-0,5DS)	20 kg (-0,69DS)
Talla	152 cm (-1DS)	-2DS	112 cm (-1,9DS)	141 cm (-1,5DS)	121 cm (-1,5DS)	105 cm (-2,74DS)
Perímetro craneal	49 cm (-3DS)	-4DS	52 cm (0,6DS)	50 cm (-2,2DS)	48 cm (-3DS)	48,5 cm (-2,13DS)
Neurodesarrollo						
Discapacidad intelectual	Sí – severa	Sí	Sí	Sí – severa	Sí – severa	Sí – severa
Primeras palabras	Ausencia lenguaje			Ausencia lenguaje		Ausencia lenguaje
Primeros pasos con ayuda	3 años	3 años	6 años	DSC	8 años	4 años
Clínica neurológica						
Epilepsia	DSC	No	Sí	Sí	Epilepsia generalizada única	No
Hipotonía	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Espasticidad	DSC	No	No	Sí	Sí	No
Distonia	DSC	No	No	Sí	Sí	No
Marcha anormal	Atáxica – ↑base sustentación	DSC	DSC	Atáxica – ↑base sustentación	↑base sustentación	↑base sustentación
Nistagmo	Sí	DSC	DSC	No	Sí - horizontal	Sí - horizontal
Clínica oftalmológica						
Alteración de refracción	Hipermetropía	DSC	No	Hipermetropía	No	No
Estrabismo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Otros	Maduración visual retrasada	Visión reducida	No	No	Atrofia óptica	No
Clínica musculoesquelética						
Displasia de caderas	Moderada, no progresiva	Derecha, no progresiva	Sí	No	Sí, requirió cirugía	No
Dedos afilados	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Otros	Pies cavos, TA acortado, estiloides cubital prominente	Anisomelia de 2 cm, pulgares en aducción, pie zambo bilateral	No	No	Dedos largos	Pies en pronación, coxa valga bilateral
Otros						
	Babeo, pliegue palmar único, alimentación neonatal difícil	Parálisis NLR bilateral, DM-1, hidrocefalia	Acantosis en piel, nevus epidérmicos, cuello corto, SAOS, criptorquidia	Pliegue palmar único	Bruxismo	Ano anterior, ductus arterioso persistente, pliegue palmar único

DS: desviaciones estándar; DSC: desconocido; TA; tendón de Aquiles; NRL: nervio laríngeo recurrente; DM: Diabetes Mellitus; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

En cuanto a pruebas genéticas se refiere, inicialmente se realizó un estudio de CGH-array el cual resultó normal. Posteriormente, se realizó el análisis de un panel de genes asociados a los síndromes de Rett y Angelman en los cuales tampoco se encontraron alteraciones asociadas a patología. Finalmente se realizó un exoma trío, que mostró la variante patológica c.64G>A en gen RAB11B en la niña, previamente descrita en 3 pacientes. Dicha mutación fue descartada en los progenitores, por lo que se consideró de novo.

DISCUSIÓN

Han sido descritas varias mutaciones en el gen RAB11B como causantes de un complejo síndrome con varias características neurológicas y discapacidad intelectual; predominantemente retraso psicomotor y alteraciones cerebrales, incluyendo hipoplasia del cuerpo caloso (1,2).

El gen RAB11B codifica la proteína RAB11B, un miembro del complejo Rab GTPasa, de la familia RAS (1-3). Estas consisten en un grupo de proteínas monoméricas de unión GTP, las cuales intervienen en la formación y fusión de vesículas. La actividad reguladora de las proteínas RAB es controlada por una proteína intercambiadora de guanina (GEFs) que cataliza la activación de las proteínas GTPasas, lo cual activa a su vez la hidrólisis de GTP a GDP. Este complejo es fundamental en el desarrollo neuronal y en el desarrollo cognitivo^{1,5}. Varios genes codificantes de proteínas del complejo RAB GTPasa han sido asociados a alteraciones del neurodesarrollo junto con micro o macrocefalia (1-4). El caso aquí presentado está enmarcado clínicamente en lo descrito.

La mutación de la proteína RAS asociada a RAB11B (OMIM 604198) (3) asocia alteraciones del desarrollo neuronal con ataxia de grado variable, ausencia de lenguaje y disminución de la sustancia blanca cortical marcada (3). Otras manifestaciones son: discapacidad intelectual severa, epilepsia, alteraciones visuales e hipotonía (1), manifestaciones presentes en esta paciente. Se describe el mismo con la mutación c.64G>A, en heterocigosis en el gen RAB11B, y estableció comparación con otros pocos casos reportados (9-11).

CONCLUSIÓN

Se describe el primer caso en España de hipotonía con re-

traso psicomotor, déficit intelectual, braquicefalia e hipoplasia del cuerpo caloso debida a mutación en el gen RAB11B, haciendo hincapié en el papel del análisis del exoma clínico en el diagnóstico de cuadros sindrómicos complejos, poco descritos en la literatura, probablemente estén infradiagnosticados por su desconocimiento.

REFERENCIAS

1. Lamers IJC, Reijnders MRF, Venselaar H, Kraus A, Jansen S, et al. Recurrent De Novo Mutations Disturbing the GTP/GDP Binding Pocket of RAB11B Cause Intellectual Disability and a Distinctive Brain Phenotype. *Am J Hum Genet.* 2017 Nov 2; 101(5):824-832. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.015. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29106825; PMCID: PMC5673605.
2. Wandinger-Ness A, Zerial M. Rab proteins and the compartmentalization of the endosomal system. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 23; 6 (11): a022616. doi: 10.1101/cshperspect. a022616. PMID: 25341920; PMCID: PMC4413231.
3. OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 3, 2023. Baltimore: Johns Hopkins University]. Disponible en: <https://www.omim.org/>
4. Kelly EE, Horgan CP, McCaffrey MW. Rab11 proteins in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2012 Dec 1; 40 (6):1360-1367. doi: 10.1042/BST20120157. PMID: 23176481
5. Mignogna ML, D'Adamo P. Critical importance of RAB proteins for synaptic function. *Small GTPases.* 2018 Mar 4; 9 (1-2):145-157. doi: 10.1080/21541248.2016.1277001. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28146371; PMCID: PMC5902211
6. Fundación Faustino Orbeigozo Eizaguirre. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal) [Fecha de consulta: 14 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/curvas_orbeigozo.pdf
7. D'Adamo P, Masetti M, Bianchi V, Morè L, Mignogna M.L, Giannandrea M, Gatti S. RAB GTPases and RAB-interacting proteins and their role in the control of cognitive functions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 46:302-314
8. Kelly E.E, Horgan C.P, McCaffrey M.W. Rab11 proteins in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2012; 40:1360-1367
9. Stenmark H, Olkkonen VM. The Rab GTPase family. *Genome Biol.* 2001, 2(5):1-7
10. Sultana P, Novotny J. Rab11 and Its Role in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro.* 2022;14:17590914221142360. doi: 10.1177/17590914221142360. PMID: 36464817; PMCID: PMC9726856.
11. Zhang J, Su G, Wu Q, Liu J, Tian Y, Liu X, et al. Rab11-mediated recycling endosome role in nervous system development and neurodegenerative diseases. *Int J Neurosci.* 2021 Oct;131(10):1012-1018. doi: 10.1080/00207454.2020.1761354. Epub 2020 May 6. PMID: 32329391