

Israel Enrique Crisanto-López^{1a}, María Patricia Saldaña-Guerrero^{2b}, Rosa María Hernández-Camacho^{3c}, Dulce María Castro-Coyotl^{4d}

Resumen

Introducción: las variantes del gen *BCL11B* se asocian con el trastorno del desarrollo intelectual con retraso del habla, facies dismórficas y anomalías de las células T (IDDSFTA) (OMIM 618092). La presentación clínica incluye desórdenes del neurodesarrollo (retraso psicomotor, discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, características del espectro autista), dismorfias faciales y manifestaciones inmunológicas (asma, alergias, disminución de células T). El objetivo de este trabajo es presentar un caso de IDDSFTA en población mexicana con una variante probablemente patogénica no reportada previamente y compararlo con lo descrito en la literatura.

Caso clínico: paciente hombre de 4 años 6 meses con retraso del neurodesarrollo y lenguaje, de padres sanos, no consanguíneos. Presenta lenguaje incomprensible, atención conjunta, plagiocefalia, epicanto bilateral, fisuras palpebrales cortas, nariz con punta prominente, *filtrum* largo, plano Likert 4, labios delgados, boca pequeña, apiñamiento dental, hipodoncia, pabellones auriculares de implantación limítrofe, pezones pequeños y teletelia. Se realizó WES que reportó variante probablemente patogénica del gen *BCL11B*.

Conclusión: conforme a la información disponible, la variante detectada no ha sido descrita en la literatura, es el primer caso reportado de esta patología en población mexicana. Las manifestaciones clínicas del paciente concuerdan con las descritas del IDDSFTA lo que sustenta que esta variante probablemente patogénica sea la etiología del fenotipo en nuestro paciente.

Abstract

Background: *BCL11B* variants are associated with intellectual developmental disorder with dysmorphic facies, speech delay, and T-cell abnormalities (IDDSFTA) (OMIM 618092). The clinical features include neurodevelopmental disorders (psychomotor delay, intellectual disability, language delay, autism spectrum features), facial dysmorphisms, immunological manifestations (asthma, allergies and T cells decrease). The aim is to present an IDDSFTA case in Mexican population with a probably pathogenic variant that has not been reported before and to compare it with literature cases.

Clinic case: A 4-years-old male presents neurodevelopmental and language delay, healthy parents, non-consanguineous. He presents incomprehensible language, joint attention, plagiocephaly, bilateral epicanthus, short palpebral fissures, prominent tip nose, long and flat philtrum, Likert scale 4, thin lips, small mouth, dental crowding, hypodontia, borderline set ears, small nipples and teletelia. WES test reported a *BCL11B* gene, probably a pathogenic variant.

Conclusions: In line with the information available, the detected variant has not been described before in literature; it is the first case reported of this pathology in the Mexican population. Patient's clinical features are IDDSFTA-like reported, which supports that this likely pathogenic variant is the aetiology of the phenotype in our patient.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento de Genética. Puebla, Puebla, México

³Hospital Ángeles de Puebla, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

⁴Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-9448-9497^a, 0000-0001-8725-1782^b, 0009-0009-0021-0482^c, 0000-0002-1886-702X^d

Palabras clave

Discapacidad Intelectual
Trastornos del Desarrollo del Lenguaje
Secuenciación del Exoma
Anomalías Craneofaciales

Keywords

Intellectual Disability
Language Development Disorders
Exome Sequencing
Craniofacial Abnormalities

Fecha de recibido: 06/03/2024

Fecha de aceptado: 05/08/2024

Comunicación con:

Dulce María Castro Coyotl
✉ dcastro127@hotmail.com
☎ 222 303 6970

Cómo citar este artículo: Crisanto-López IE, Saldaña-Guerrero MP, Hernández-Camacho RM *et al.* Reporte de caso en población mexicana de trastorno asociado al gen *BCL11B*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6132. doi: 10.5281/zenodo.13306819

Introducción

El trastorno del desarrollo intelectual con retraso del habla, facies dismórficas y anomalías de las células T (IDDSFTA) (OMIM 618092) es causado por una variante patogénica del gen *BCL11B* con *locus* en el cromosoma 14q32 en estado heterocigoto. Se han reportado mutaciones sin sentido, de sentido erróneo o cambio del marco de lectura.¹

Los reportes en la literatura son escasos, la presentación clínica varía dependiendo de la alteración en los sitios específicos del gen *BCL11B* (*B-Cell Lymphoma/Leukaemia 11B*) que sintetiza un factor de transcripción de dedos de zinc, cuya función está mayormente asociada a procesos de diferenciación celular del sistema inmune y del sistema nervioso.² Se han reportado desórdenes del neurodesarrollo: retraso psicomotor, discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, características del espectro autista, dismorfias faciales y manifestaciones inmunológicas (asma, alergias y anomalías del desarrollo de las células T³).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de IDDSFTA en población mexicana con una variante probablemente patogénica no reportada previamente y compararlo con lo descrito en la literatura.

Caso clínico

Paciente hombre de 4 años y 6 meses, originario del estado de Puebla, con retraso del neurodesarrollo y lenguaje. Madre de 45 años sana y padre de 33 años sano. Los padres negaron consanguinidad. Antecedente de hermano finado al segundo día de vida por parto prematuro a las 26 semanas de gestación sin anomalías congénitas y primo por rama paterna con alteración del lenguaje.

Producto de la segunda gesta, obtenido vía abdominal a las 38 semanas de gestación, peso de 2250 gramos (percentil 2, puntuación Z -2.12), talla 48 centímetros (percentil 29, puntuación Z -0.55), APGAR 9 a los 5 minutos, sin complicaciones. Tamiz neonatal reportado sin alteraciones, alimentado con fórmula infantil hasta los 20 meses de edad y ablactación desde los 6 meses. Su desarrollo psicomotor fue contacto visual: 3 meses, sostén cefálico: 6 meses, gateo: 14 meses, sedestación: 19 meses, bipedestación: 24 meses, inicia lenguaje: 4 años, pronuncia alrededor de 10 palabras, pero es incomprensible, control de esfínter urinario: 4 años y sin control de esfínter para defecación.

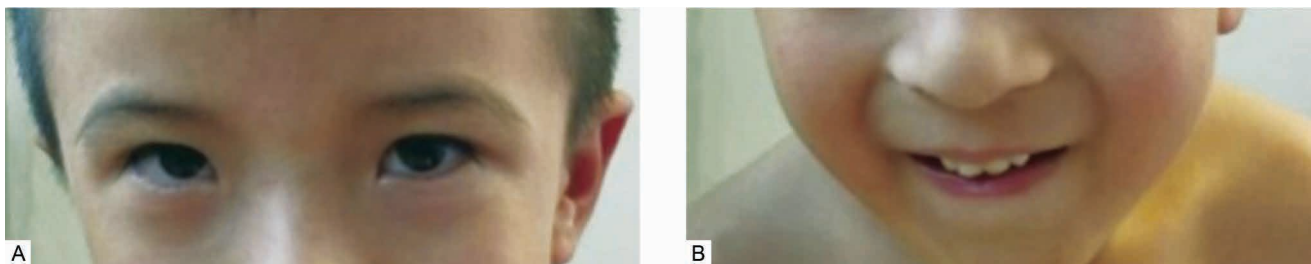
Presenta alergia al polvo y pasto, así como antecedente de infecciones respiratorias de repetición. Inició su abordaje médico en un centro de atención integral a los 2 años y

3 meses, actualmente recibe terapia de lenguaje, terapia ocupacional, terapia física, hidroterapia y apoyo pedagógico.

A la somatometría se identificó: peso 16 kg (percentil 24, puntuación Z -0.72), talla 105 cm (percentil 41, puntuación Z -0.24), índice de masa corporal 14.5 (percentil 17, puntuación Z -0.97) perímetro cefálico 49 cm. A la exploración física se identificó: lenguaje incomprensible, atención conjunta, se observa plagiocefalia por prominencia occipital izquierda, distancia intercantal interna 3 cm (+1 DE), distancia interpupilar 6 cm (percentil 75-95), anchura palpebral 2.5 cm de ojo derecho (-1 DE) 2.8 cm de ojo izquierdo (+1 DE), epicanto bilateral, fisuras palpebrales cortas, nariz con punta prominente, *filtrum* largo y plano, escala de Likert 4, labios delgados, boca pequeña, apiñamiento dental, hipodoncia, pabellones auriculares de implantación limítrofe (figura 1). Así como cuello cilíndrico, tórax con ruidos cardiacos rítmicos sin agregados, pezones pequeños, teletelia, abdomen blando sin visceromegalias palpables, genitales masculinos con testículos en bolsa escrotal, extremidades superiores e inferiores íntegras y simétricas, región posterior sin alteraciones.

Se realizaron estudios de laboratorio con los siguientes resultados: citometría hemática que reportó: eritrocitos 4.92×10^6 células/ μ L (referencia $4.59-6.50 \times 10^6$ células/ μ L), hemoglobina 14.1 g/dL (13.8-16.7 g/dL), hematocrito 39.9% (40.5-52.0 %), MCV 81.1 fL (80.4-97.0 fL), MCH 28.7 pg (25.6-31.8 pg), MCHC 35.3 g/dL (32-36 g/dL), leucocitos 4.86×10^3 células/ μ L ($4.8-10.0 \times 10^3$ células/ μ L), neutrófilos absolutos 1.32×10^3 células/ μ L ($1.5-8.5 \times 10^3$ células/ μ L), linfocitos absolutos 3.06×10^3 células/ μ L ($2-8 \times 10^3$ células/ μ L), monocitos absolutos 0.2×10^3 células/ μ L ($0.3-0.9 \times 10^3$ células/ μ L), eosinófilos absolutos 0.25×10^3 células/ μ L ($0.1-0.4 \times 10^3$ células/ μ L), basófilos absolutos 0.03×10^3 células/ μ L ($0-0.1 \times 10^3$ células/ μ L), plaquetas 257×10^3 células/ μ L ($150-450 \times 10^3$ células/ μ L) y pruebas de funcionamiento tiroideo TSH 1.22 μ UI/mL (0.4-4 μ UI/mL), T4L 1.25 ng/dL (0.8-1.76 ng/dL), T3L 3.98 pg/mL (2.3-6.2 pg/mL). También se reportaron inmunoglobulinas séricas IgG 1037 mg/dL (621-1294 mg/dL), IgA 238 mg/dL (27-195 mg/dL), IgM 171.7 mg/dL (49-241 mg/dL), IgE 414.1 UI/ml (0.40- 351.60 UI/ml). Además, se realizó un ecocardiograma que reportó insuficiencia tricúspide leve y tomografía computarizada que reportó plagiocefalia posterior sin alteraciones del parénquima cerebral (figura 2). Dentro de los estudios moleculares se realizó panel para trastornos neuromusculares y microarreglos, ambos sin alteraciones en los resultados. Posteriormente, se realizó una secuenciación de exoma completo (WES) con reporte positivo de una variante probablemente patogénica del gen *BCL11B* en estado heterocigoto c.363dup(p.Asp122ArgfsTer4) la cual se asocia con el IDDSFTA y se relaciona con las características clínicas del paciente. En el cuadro I presentamos las características descritas en la literatura y las que presenta el paciente reportado.

Figura 1 Exploración física craneofacial del paciente



A. Se muestran las características faciales que presenta el paciente, distancia intercantal interna aumentada, epicanto bilateral. B. nariz con punta prominente, *filtrum* en escala de Likert 4, labios delgados, boca pequeña, hipodondia

Figura 2 Tomografía computarizada del paciente

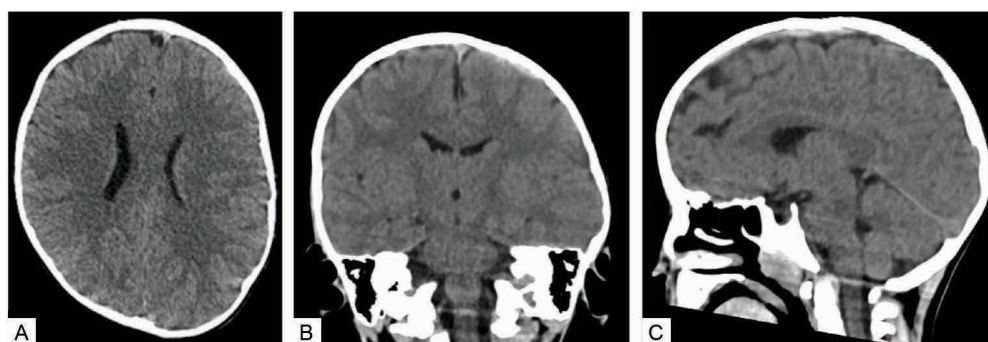


Figura de estudio tomográfico de cráneo en fase simple. Se muestra imagen tomográfica computarizada de cráneo. A. Corte axial se aprecia la plagiocefalia posterior izquierda sin alteración del parénquima cerebral. B. Corte coronal no se observan colecciones intra o extra axiales. C. Corte sagital con sistema ventricular supratentorial de amplitud normal y sin lesión del parénquima cerebral

La información recabada, fotografías y muestra biológica fueron obtenidas bajo consentimiento informado escrito de los padres.

Discusión

En este reporte presentamos un nuevo caso de una variante *de novo* probablemente patogénica del gen *BCL11B* en estado heterocigoto c.363dup(p.Asp122ArgfsTer4) que no ha sido reportada en las bases de datos gnomAD o ClinVar. Esta variante provoca un cambio del marco de lectura y con ello una modificación dentro de la proteína funcional, cambiando un aminoácido aspartato por una arginina y produciendo una proteína trunca. La función de esta variante genética se verificó mediante ensayo NMD (*nonsense-mediated decay assay*) y fue clasificada como probablemente patogénica (PS1_Strong+PM4_Moderate+PM5_Moderate) de acuerdo con los lineamientos del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG, *American College of Medical Genetics and Genomics*).

Los fenotipos asociados al gen *BCL11B* son variables y sus características clínicas han sido agrupadas en alteraciones del neurodesarrollo, características dismórficas, anomalías del sistema inmune y otros como errores refractivos, anomalías dentales o dificultad en la alimentación, en el cuadro II presentamos las características clínicas descritas en la literatura con las variantes del gen *BCL11B* y los hallazgos en el paciente reportado.

Las variantes relacionadas con el gen *BCL11B* (*B-Cell Lymphoma/Leukaemia 11B*) se asocian al IDDSFTA [OMIM 618092] y a la Inmunodeficiencia 49 (IMD49) [OMIM 617237].^{1,4} El gen *BCL11B* se encuentra en el *locus* 14q32.31 y codifica un factor de transcripción de dedo de zinc bifuncional, actúa como represor y transactivador e interviene con el complejo remodelación de nucleosoma y deacetilasa de histona. Esta proteína pertenece a la familia de factores de transcripción de dedos de zinc tipo Cys2-His2 la cual se ha descrito que posee un papel importante dentro de la diferenciación celular mesenquimal y del desarrollo del sistema nervioso, inmunitario y cardiovascular,

Cuadro I Manifestaciones clínicas reportadas en la literatura agrupadas por sexo y las encontradas en el paciente reportado

Características		Pacientes hombres (18)	Pacientes mujeres (15)	Paciente reportado (hombre)
Desarrollo psicomotor	Déficit intelectual	15/18	12/15	Sí
	Retraso del lenguaje	14/18	13/15	Sí
	Retraso del desarrollo motor	15/18	13/15	Sí
	Rasgos autistas	4/18	2/15	No
Características dismórficas	Apariencia facial miopática	4/18	5/15	No
	Cejas delgadas	10/18	9/15	Sí
	Fisuras palpebrales pequeñas	9/18	6/15	Sí
	Hipertelorismo	8/18	10/15	No
	Nariz prominente	12/18	6/15	Sí
	Filtrum largo	13/18	11/15	Sí
	Bermellón del labio superior delgado	14/18	12/15	Sí
	Craneosinostosis	5/18	2/15	Sí
	Otros	Error refractivo	7/18	3/15
Anomalías dentales		8/18	4/15	Sí
Dificultad en la alimentación		6/18	3/15	Sí
Epilepsia		2/18	1/15	No
Función del sistema inmune	Respuesta inmune	10/18	5/15	Sí
	Alergia/Asma	9/18	2/15	Sí

además de procesos relacionados con el desarrollo de la dermis y la dentición.⁵

El gen *BCL11B* se expresa principalmente en células T, timocitos, neuronas, dientes, entre otros tejidos. Puede inhibir a complejos inhibitorios ciclinas-dependientes de cinasas como p21/Cip2/Waf1 y p57/Kip2. Además, su incremento interviene en procesos de diferenciación de células T en el timo hacia células CD4+ y CD8+. Mientras que su decremento, daña y detiene la diferenciación de las células T. Lo que resulta en disminución de la población de células CD4+, CD8+ y timocitos. De este modo, el gen *BCL11B* cumple un rol fundamental dentro del sistema inmune y en enfermedades como atopias, asma y alergias a diferentes alérgenos, como lo presenta el paciente reportado al polvo y al pasto, e incluso inmunodeficiencia combinada severa y linfoma de células T periféricas.^{6,7}

También, el gen *BCL11B* regula la diferenciación celular mesenquimal durante la miogénesis, condrogénesis y osteogénesis, por lo que se ha sugerido su papel dentro de anomalías craneofaciales como craneosinostosis.⁸ En modelos murinos el gen *Bcl11b* se expresa mayormente en mesénquima de hueso craneofacial durante el periodo embrionario y se sugiere que regula las vías de señalización dependientes de FGF (factor de crecimiento fibroblástico) a través de *Twist1* el cual es necesario para traducir y mantener la respuesta de la señalización de *Wnt* y de múltiples

moléculas como BMP, TGF β , proteínas Hedgehog y ácido retinoico.^{9,10}

De acuerdo con los reportes clínicos, se sugiere que el gen *BCL11B* interviene en el desarrollo de derivados de la epidermis y anomalías dentales que incluyen dientes pequeños, oligodontia y defectos del esmalte.^{5,11}

Las variantes del gen *BCL11B* poseen una alta heterogeneidad alélica y fenotípica. El espectro de las variantes del gen *BCL11B* es amplio y continúan en estudio los mecanismos por los cuales interviene, principalmente regula la transcripción del ADN. Las variantes patogénicas que han sido reportadas del gen *BCL11B* incluyen mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y de cambio del marco de lectura.^{1,12,13}

El primer caso reportado de una variante en *BCL11B* (p.N441K) demostró ser patogénico en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa relacionado con células progenitoras tímicas a células T, células troncales hematopoyéticas, anomalías multisistémicas y neurológicas.^{14,15}

Posteriormente, se describió el papel del gen *BCL11B* como causante de desórdenes del neurodesarrollo incluyendo epilepsia, retraso del lenguaje, trastornos del desarrollo intelectual y del espectro autista.¹⁶ Se sugiere que el daño al tejido cerebral se asocia a los procesos de diferenciación de células troncales neuronales a oligodendrocitos y

Cuadro II Características clínicas y variantes del gen *BCL11B* reportadas en la literatura y los hallazgos en el paciente reportado

País	Autor, año	Sexo	Edad	Características reportadas
Estados Unidos de América	Punwani <i>et al.</i> , 2016	H ¹⁴	2 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, alergia, variante reportada: p.N441K
Estados Unidos de América	Lessel <i>et al.</i> , 2018	H (8) M (4) ³	1 año 8 meses - 29 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, error refractivo, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, asma, variantes reportadas: p.Gly649Alafs*67, p.Ala891Profs*106, p.Ala891Profs*106, p.Cys81Leufs*76, 46,XY,t(4;14)(p15;q32.1), 46,XY,t(4;14)(q31.1;q32.2), p.Glu499*, p.Arg518Alafs*45, p.Gly820Alafs*27, p.Thr502Hisfs*15, p.Asp534Thrfs*29, p.Tyr455*
Reino Unido	Goos <i>et al.</i> , 2019	H ⁹	15 años	Cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, error refractivo, epilepsia, variante reportada: p.R3S
China	Qiao, 2019	M ¹⁵	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.D731Vfs*150
Brasil	Homma <i>et al.</i> , 2019	H ¹⁶	9 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.C81Lfs*76
Canadá	Prasad <i>et al.</i> , 2020	M (2) ⁵	4 años y 9 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, variantes reportadas: p.N807L, p.G649Afs*67
China	Yang <i>et al.</i> , 2020	M ¹⁸	17 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.S398Qfs*117
España	Roa Bautista <i>et al.</i> , 2022	M ²⁰	13 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.Gly630Thrfs*91
Países bajos	Gaillard <i>et al.</i> , 2021	H (2) M (2) ⁸	2 años, 16 años, 30 años, 30 años	Retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, error refractivo, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, variantes reportadas: p.Gly582Ser, p.Gly667Glu, p.Pro673Arg
Canadá	Lu <i>et al.</i> , 2021	M ⁷	14 años	Déficit intelectual, respuesta inmune alterada, alergias, variante reportada: p.C826T
Italia	Alfei <i>et al.</i> , 2022	H ¹⁹	18 meses	Déficit intelectual, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, dedos largos, <i>halluces</i> anchos, hipospadia, error refractivo, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.N441K
Alemania	Harrer <i>et al.</i> , 2022	M ¹⁷	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, variante reportada: p.L838R
China	Che <i>et al.</i> , 2022	H (2) M (2) ¹³	3 años 8 meses, 3 años 10 meses, 11 años y 35 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, cejas delgadas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, epilepsia, respuesta inmune alterada, alergias, variantes reportadas: c.427 + 1G >A, c.2461_2462ins, c.427 + 1G >A, c.427 + 1G > A
Japón	Eto <i>et al.</i> , 2022	H ¹²	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, dificultad en la alimentación, alergias, variante reportada: p.H818Rfs*31
China	Yu <i>et al.</i> , 2023	H ²	4 años 5 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, craneosinostosis, variante reportada: p.Phe403Serfs*2
México	Paciente reportado	H	4 años 6 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, variante reportada: p.Asp122ArgfsTer4

H: hombre; M: mujer

Modificación de Lessel *et al.*, 2018³

del control de la neurogénesis hipocampal a través de complejos inhibitorios ciclinas-dependientes de cinasas. También, regula el desarrollo de las proyecciones neuronales de la capa profunda corticoespinal y neuronas espinosas medias del cuerpo estriado.^{17,18}

Otras características descritas han sido: ectopia moderada de la amígdala, hipoplasia del globo pálido, agenesia de cuerpo calloso, errores refractivos, dificultad en la alimentación e, incluso, hernia diafragmática congénita.² Además de dismorfias faciales leves, como cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, *filtrum* liso y bermellón del labio superior delgado.^{3,19}

De acuerdo con los reportes publicados, se sugiere que las variantes genéticas determinan el cuadro clínico de cada paciente debido a que condicionan la funcionalidad de la proteína BCL11B. La caracterización de las variantes genéticas es importante debido a que nos ayudan a describir las características esperadas en los pacientes, así como la historia natural de la enfermedad para poder realizar un abordaje multidisciplinario;²⁰ además, es de gran ayuda para poder determinar la penetrancia y la expresividad variable de la enfermedad. Esto representa una interrogante acerca de que la aparición de los síntomas pudiera depender de otros factores, como la edad o el sexo; en este sentido, se podrían establecer criterios para vigilancia dirigida, de acuerdo con la información que se va reportando de la correlación genotipo-fenotipo.

El paciente reportado cursa con variante de cambio del marco de lectura con síntesis de una proteína trunca y los datos que hasta este momento se identifican son: déficit intelectual, retraso del lenguaje y del desarrollo psicomotor, plagiocefalia por prominencia occipital izquierda; sus características faciales incluyen: cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, *filtrum* largo, el bermellón del labio superior delgado, boca pequeña, apiña-

miento dental, hipodoncia, infecciones de vías respiratorias de repetición y problemas con la alimentación, tal como los casos descritos en la literatura de pacientes con variantes de cambio del marco de lectura.

Se brindó el asesoramiento genético a la familia, sin embargo, la escasa información disponible en la literatura representa una limitante para el seguimiento del paciente. Por ello, se mantienen en consultas periódicas y se brindan datos de alarma de acuerdo con las otras manifestaciones reportadas en la literatura y que aún no las ha presentado el paciente.

Conclusiones

De acuerdo con la información disponible, la variante detectada no ha sido descrita en la literatura, y es el primer caso reportado de esta patología en población mexicana. Las manifestaciones clínicas del paciente son semejantes a las de IDDSFTA descritas en la literatura, lo que sustenta que esta variante probablemente patogénica sea la etiología del fenotipo en nuestro paciente.

Las variantes del gen *BCL11B* presentan una alta heterogeneidad alélica y fenotípica, por lo que es importante reportar los casos identificados con las características clínicas que presentan, así como investigar a profundidad las vías por las cuales causan las manifestaciones clínicas en los pacientes y descifrar la historia natural de la enfermedad para desarrollar estrategias terapéuticas para nuestros pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER WITH SPEECH DELAY, DYSMORPHIC FACIES, AND T-CELL ABNORMALITIES; IDDSFTA. Baltimore, MD, EUA: Johns Hopkins University; 2018. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/618092>
2. Yu Y, Jia X, Yin H, et al. A novel variant in BCL11B in an individual with neurodevelopmental delay: A case report. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11(4):e2132. doi: 10.1002/mgg3.2132.
3. Lessel D, Gehbauer C, Bramswig NC, et al. BCL11B mutations in patients affected by a neurodevelopmental disorder with reduced type 2 innate lymphoid cells. *Brain.* 2018;141(8):2299-2311. doi: 10.1093/brain/awy173.
4. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. IMMUNODEFICIENCY 49; IMD49. Baltimore, MD, EUA: Johns Hopkins University; 2016. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/617237>
5. Prasad M, Balci TB, Prasad C, et al. BCL11B-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype. *Eur J Med Genet.* 2020;63(9):104007. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104007.
6. Wang Y, Zhang F, Gao N, et al. Differential expression of BCL11b and CDKN2A in CD30-positive peripheral T cell lymphoma: Retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(46):e35531. doi: 10.1097/MD.00000000000035531.
7. Lu HY, Sertori R, Contreras AV, et al. A Novel Germline Heterozygous BCL11B Variant Causing Severe Atopic Disease and Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2021;12:788278. doi: 10.3389/fimmu.2021.788278.

8. Gaillard L, Goverde A, van den Bosch QCC, et al. Case Report and Review of the Literature: Congenital Diaphragmatic Hernia and Craniosynostosis, a Coincidence or Common Cause? *Front Pediatr.* 2021;9:772800. doi: 10.3389/fped.2021.772800.
9. Goos JAC, Vogel WK, Mlcochova H, et al. A de novo substitution in BCL11B leads to loss of interaction with transcriptional complexes and craniosynostosis. *Hum Mol Genet.* 2019;28(15):2501-2513. doi: 10.1093/hmg/ddz072.
10. Ang PS, Matrongolo MJ, Zietowski ML, et al. Cranium growth, patterning and homeostasis. *Development.* 2022;149(22):dev201017. doi: 10.1242/dev.201017.
11. Daher MT, Bausero P, Agbulut O, et al. Bcl11b/Ctip2 in Skin, Tooth, and Craniofacial System. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:581674. doi: 10.3389/fcell.2020.581674.
12. Eto K, Machida O, Yanagishita T, et al. Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, and early craniosynostosis. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):43. doi: 10.1038/s41439-022-00220-x.
13. Che F, Tie X, Lei H, et al. Identification of two novel variants of the BCL11B gene in two Chinese pedigrees associated with neurodevelopmental disorders. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:927357. doi: 10.3389/fnmol.2022.927357.
14. Punwani D, Zhang Y, Yu J, et al. Multisystem Anomalies in Severe Combined Immunodeficiency with Mutant BCL11B. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2165-2176. doi: 10.1056/NEJMoa1509164.
15. Qiao F, Wang C, Luo C, et al. A De Novo heterozygous frameshift mutation identified in BCL11B causes neurodevelopmental disorder by whole exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e897. doi: 10.1002/mgg3.897.
16. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, et al. Genetic Disorders in Prenatal Onset Syndromic Short Stature Identified by Exome Sequencing. *J Pediatr.* 2019;215:192-198. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.024.
17. Harrer P, Leppmeier V, Berger A, et al. A de novo BCL11B variant case manifesting with dystonic movement disorder regarding the article "BCL11B-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype (Prasad et al., 2020)". *Eur J Med Genet.* 2022;65(11):104635. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104635.
18. Yang S, Kang Q, Hou Y, et al. Mutant BCL11B in a Patient With a Neurodevelopmental Disorder and T-Cell Abnormalities. *Front Pediatr.* 2020;8:544894. doi: 10.3389/fped.2020.544894.
19. Alfei E, Cattaneo E, Spaccini L, et al. Progressive Clinical and Neuroradiological Findings in a Child with BCL11B Missense Mutation: Expanding the Phenotypic Spectrum of Related Disorder. *Neuropediatrics.* 2022;53(4):283-286. doi: 10.1055/s-0041-1736193.
20. Roa-Bautista A, López-Duarte M, Paz-Gandiaga N, et al. Deletion in the BCL11B Gene and Intellectual Developmental Disorder with Speech Delay, Dysmorphic Facies, and T-cell Abnormalities - a Case Report. *EJIFCC.* 2022;33(4):325-333.