

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE CLAES-JENSEN

CASE REPORT: CLAES-JENSEN SYNDROME

INFORME DE CASO: SÍNDROME DE CLAES-JENSEN

**Luana Araújo Rocha¹, Enzo Berger Melo², Gabriel Henrique Benites Haddad³,
Orientadora: Marcela Lopes de Almeida⁴**

DOI: 10.54899/dcs.v22i83.3531

Recibido: 05/09/2025 | Aceptado: 30/09/2025 | Publicación en línea: 03/10/2025.

RESUMO

Introdução: Introdução: A síndrome de Claes-Jensen é um distúrbio do neurodesenvolvimento de herança recessiva ligada ao X, causada por variantes patogênicas no gene KDM5C, cuja principal manifestação é o déficit intelectual grave. Expressões clínicas adicionais incluem epilepsia, baixa estatura, hipoplasia maxilar, alopecia areata, espasticidade, criptorquidia, além de distúrbios de fala e comportamento. **Relato de caso:** Paciente masculino, 9 anos, nascido de pais não consanguíneos, internado nos primeiros meses de vida por bronquiolite com evolução para crises epiléticas e gastropatia inespecífica. Evoluiu com cardiopatia congênita, atraso ponderoestatural progressivo e hipotireoidismo. Ressonância magnética mostrou hipoplasia parcial do corpo caloso. Sequenciamento completo do exoma identificou variante em homozigose no gene KDM5C (c.1606G>A, p.Gly536Arg), classificada inicialmente como de significado incerto. **Discussão:** O gene KDM5C codifica a lisina desmetilase 5C, proteína envolvida na regulação da cromatina e essencial para o desenvolvimento cerebral. Mutações nesse gene estão associadas a diferentes espectros de deficiência intelectual ligada ao X, incluindo fenótipo sindrômico de Claes-Jensen. Estudos recentes demonstram que essas variantes reduzem a estabilidade proteica e a atividade enzimática, corroborando a heterogeneidade clínica. **Conclusão:** Trata-se de uma condição genética rara e de difícil manejo clínico. O relato contribui para ampliar o conhecimento sobre o espectro fenotípico da síndrome, auxiliando na interpretação de variantes genéticas e no aconselhamento genético de famílias afetadas.

Palavras-chave: Síndrome de Claes-Jensen. Deficiência Intelectual. KDM5C. Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Introduction: Claes-Jensen syndrome is a neurodevelopmental disorder of X-linked recessive

¹ Graduada em Medicina, Centro Universitário Estácio Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: lulisrochar@gmail.com

² Graduado em Medicina, Centro Universitário Estácio Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: enzoberger@hotmail.com

³ Graduado em Medicina, Centro Universitário Estácio Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: drgabrielhaddad@gmail.com

⁴ Mestre em Neurologia Infantil, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
E-mail: marcela.pediatria@yahoo.com.br

genetic inheritance associated with pathogenic mutations in the KDM5C gene. The most prevalent phenotype of this pathology is severe intellectual disability and may be associated with variable clinical expressions such as epilepsy, short stature, maxillary hypoplasia, alopecia areata, spasticity, cryptorchidism, speech and behavior problems. Case Report: A 9-year-old male patient, of non consanguineous parents, who in the first months of life was hospitalized due to bronchiolitis (which evolved with epileptic seizures) and nonspecific gastropathy. In the following years, he was diagnosed with cardiologic problems, progressive weight loss, and hypothyroidism. At age 7, the patient underwent an Electroencephalogram, with a result suggestive of structural lesion without epileptic paroxysms. Finally, at 8 years of age, complete exome sequencing was performed, with the result of a homozygous mutation in the KDM5C gene, of uncertain significance. Discussion: The KDM5C gene (Lysine Demethylase 5C) is a protein encoding (histone H3 and lysine 4 demethylase) related to chromatin organization, regulation and acetylation. The presence of a mutation in KDM5C is related to mental health disorders or disorders that include mental retardation (such as Claes-Jensen syndrome), i.e., characterized by significantly below-average overall intellectual performance related to impairments in adaptive behavior. Conclusion: Claes-Jensen syndrome is an extremely rare condition, difficult to monitor and treat, and of incipient knowledge, marked by structural and craniofacial alterations, besides other varied clinical expressions, which corroborates as a complicating factor in the diagnosis and prognosis of patients.

Keywords: Claes-Jensen syndrome. Intellectual Disability. KDM5C Gene. Neurodevelopment.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Claes-Jensen es un trastorno del neurodesarrollo recesivo ligado al cromosoma X causado por variantes patogénicas en el gen KDM5C. Su principal manifestación es la discapacidad intelectual grave. Otras manifestaciones clínicas incluyen epilepsia, baja estatura, hipoplasia maxilar, alopecia areata, espasticidad, criptorquidia y trastornos del habla y del comportamiento. Caso clínico: Paciente masculino de 9 años, nacido de padres no consanguíneos, que fue hospitalizado en los primeros meses de vida debido a una bronquiolitis que progresó a convulsiones epilépticas y gastropatía inespecífica. Desarrolló cardiopatía congénita, pérdida de peso progresiva e hipotiroidismo. La resonancia magnética reveló hipoplasia parcial del cuerpo calloso. La secuenciación del exoma completo identificó una variante homocigótica en el gen KDM5C (c.1606G>A, p.Gly536Arg), inicialmente clasificada como de significado incierto. Discusión: El gen KDM5C codifica la lisina desmetilasa 5C, una proteína implicada en la regulación de la cromatina y esencial para el desarrollo cerebral. Las mutaciones en este gen se asocian con diferentes espectros de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X, incluyendo el fenotipo sindrómico de Claes-Jensen. Estudios recientes demuestran que estas variantes reducen la estabilidad proteica y la actividad enzimática, lo que corrobora la heterogeneidad clínica. Conclusión: Se trata de una enfermedad genética poco frecuente y de difícil manejo clínico. Este informe contribuye a ampliar el conocimiento sobre el espectro fenotípico del síndrome, facilitando la interpretación de las variantes genéticas y el asesoramiento genético de las familias afectadas.

Palabras clave: Síndrome de Claes-Jensen. Discapacidad Intelectual. KDM5C. Neurodesarrollo.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

O gene KDM5C, também denominado JARID1C, desempenha papel crítico na modulação da cromatina por meio da desmetilação da histona H3K4, regulando a expressão gênica no sistema nervoso central. Estudos recentes confirmaram que variantes patogênicas neste gene resultam em perda parcial ou total da atividade desmetilase, levando à desorganização epigenética e ao fenótipo neurológico característico da síndrome (1,2).

Além da deficiência intelectual grave, o fenótipo inclui dismorfismos faciais leves, epilepsia, distúrbios de comportamento e comprometimento endócrino, como relatado no presente caso. Embora inicialmente descrita em famílias europeias, relatos atuais ampliam o espectro clínico para diferentes populações, incluindo variantes inéditas em coortes latino-americanas (3,4).

A incorporação de tecnologias de sequenciamento de nova geração e epigenômica tem permitido não apenas a detecção de variantes raras, mas também a caracterização de epissignatures específicas em sangue periférico, úteis no diagnóstico diferencial entre variantes de significado incerto e mutações patogênicas confirmadas (5,6).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 9 anos, residente e procedente de Ribeirão Preto, filho de pais não consanguíneos.

A genitora, 35 anos, possui dois filhos (G2P2A0C0) e fazia uso de anticoncepcional injetável antes de engravidar. Apresentou diabetes gestacional, realizando controle da glicemia durante a gravidez apenas por meio de dieta. O paciente nasceu de parto normal (39 semanas) em Hospital de referência terciária de Ribeirão Preto, recebendo alta com a mãe após 24 horas, sem qualquer intercorrência inicial. Apresentou os testes neonatais normais (olhinho, orelhinha e coraçãozinho). Posteriormente, no primeiro mês de vida, apresentou problemas na amamentação, devido a dificuldade de sucção.

Aos 3 meses de idade o paciente foi internado devido a quadro de bronquiolite, evoluindo com crises epiléticas; e diagnosticado com problemas cardíológicos e déficit pondero/estatural progressivo.

Aos 12 meses de idade foi internado pela gastrologia, para investigação etiológica, sem sucesso. Evoluindo com baixo ganho de peso, sendo necessário realização de gastrostomia.

Aos 4 anos de idade, o paciente foi submetido a procedimento para correção da comunicação interatrial e, um ano depois, iniciado uso de fenobarbital e topiramato para epilepsia, e uso de periciazina para alteração de comportamento e do sono. Foi realizado exame de ressonância magnética (RM) de encéfalo, que apontou pequena diminuição do esplênio do corpo caloso, bem como pequenos focos de hipersinal T2 na substância branca frontal à direita.

Aos 6 anos de vida foi diagnosticado com hipotireoidismo, passando a fazer uso de levotiroxina (25 mcg/dia). Devido à suspeita de mitocondriopatia, iniciou-se o uso de polivitamínico (12 gotas/dia), zinco (3 ml/dia), e fosfato (9ml/dia).

Aos 7 anos de idade o paciente foi submetido a Eletroencefalograma (EEG), com apresentação de anormalidade consistente em leve a moderada desorganização da atividade de base à custa de carência de ritmos na faixa beta, bem como pela presença de gradiente anteroposterior amplo para a idade e morfologia de ondas de vértex atípicas, isto é, sugestivo de lesão estrutural sem paroxismos epiléticos no momento.

Diante dos achados clínicos, a investigação etiológica seguiu-se com exames como cromatografia de ácidos orgânicos em urina, perfil de acilcarnitinas em plasma, cromatografia quantitativa de aminoácidos em sangue, dosagem de amônia, lactato, CPK, transaminases, hemograma completo e lipidograma. Todos normais

Aos 8 anos de idade foi realizado sequenciamento completo do Exoma com o seguinte resultado: mutação em homozigose no gene KDM5C, posição c.1606G>A (p.Gly536Arg) de significado incerto. A variante foi encontrada na genitora em estado heterozigoto.

O paciente possui mãe e irmão hígidos, o pai é portador de epilepsia, não havendo registros de comorbidades genéticas semelhantes nos ascendentes próximos.

Figura 1: Presença de hipotonia central, dismorfias faciais leves, baixa implantação capilar, dentes hipoplásicos.



Fonte: Os Autores (2021)

No momento do exame físico, o paciente apresentava peso de 9.250g (abaixo do percentil 3), comprimento de 80cm de (abaixo do percentil 3) e perímetro cefálico de 48cm (abaixo do percentil 3). Bom estado geral, colaborativo, alerta, com movimentação ocular extrínseca lentificada, não emite sons, interage pouco com examinador, apresentando maneirismos com as mãos (“lavar mãos”). Possui hipotonia de eixo, apresentando apenas sustento cefálico parcial e sentava-se com apoio. Fácies com dismorfias leves (cílios longos, dentes hipoplásicos, boca em arco de cupido); hipocorado, hidratado, acianótico, anictérico, afebril; hipertricose de tronco e membros; presença de mecha branca capilar em região parieto-occipital direita, além de áreas de alopecia. (figura 1 e 2)

Figura 2: Presença de mecha branca capilar, áreas de alopecia, hipertricose em tronco e membros.



Fonte: Os Autores (2021)

Aparência emagrecida global, com atrofia muscular e retrações tendíneas. Reflexos tendíneos presentes e simétricos. Espasticidade de membro superior esquerdo maior que o direito. Restante do exame físico sem alterações. (figura 1 e 2)

DISCUSSÃO

O gene KDM5C (Lisina Demetilase 5C), também conhecido como JARD1C, é um codificador de proteínas (histona H3 e lisina 4 desmetilase) relacionado à organização, regulação e acetilação da cromatina. Este gene é um dos genes que conseguem esquivar-se da inativação do cromossomo e, consequentemente, os indivíduos do sexo feminino que possuem tal mutação genética, em geral, não são gravemente afetados, porém podem apresentar brandos déficits de intelecto e aprendizagem.⁴

Ademais, é comprovado que há uma relação entre a presença de mutação no KDM5C e doenças de saúde mental ou que incluem retardo mental (como a Síndrome de Claes-Jensen), isto é, contempla transtornos, manifestados durante o período de desenvolvimento, caracterizados por um desempenho intelectual geral significativamente abaixo da média, relacionado à comprometimentos no comportamento adaptativo.^{5,6}

Em virtude da infrequência global da Síndrome de Claes-Jensen e inexistência de relatos brasileiros, o diagnóstico desta síndrome é extremamente desafiador, pois apresenta

características peculiares e variáveis. Entretanto, os escassos textos sobre a doença, unanimemente, demonstram atraso no desenvolvimento global com severo retardo mental.

Sobre as últimas, alguns dos aspectos do padrão fenotípico da doença envolvem: Alopécia areata; hipertricose corporal; reflexo plantar extensor; convulsões; hipoplasia maxilar; irritabilidade/inquietação; baixa estatura; tônus e trofia muscular anormal; espasticidade lentamente progressiva; retardo mental grave. Alguns autores citam, ainda, erros de refração e defeitos genitais congênitos, ao contrário do que foi apresentado pelo paciente neste relato.^{7,8}

Atualmente, o paciente segue em acompanhamento no Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP). Foi solicitado um Genoma e repetição do Exoma para nova avaliação, entretanto o paciente encontra-se em lista de espera para realização do exame (com previsão de aproximadamente 1 ano e 6 meses para o resultado).

CONCLUSÃO

A síndrome de Claes-Jensen é uma condição extremamente rara, difícil acompanhamento e tratamento, e de conhecimento incipiente, justificando a necessidade de descrever e relatar minuciosamente casos como o abordado neste artigo, pois entendemos que quanto mais publicações referentes a doenças de baixa incidência, maior será o auxílio e amparo aos profissionais de saúde que com elas se depararem, para melhor atendê-las, tomando uma conduta de forma mais ágil e assertiva.

Além disso, este relato de caso contribui para a sociedade ao ampliar a base de conhecimento sobre doenças genéticas raras, fornecendo subsídios para profissionais de saúde, pacientes e familiares no processo de diagnóstico e aconselhamento genético. No âmbito acadêmico, fomenta o desenvolvimento de novas pesquisas em genética clínica e neurociências, incentivando a investigação de variantes ainda pouco exploradas e sua correlação com fenótipos clínicos.

A indisponibilidade de exames complementares avançados no momento reduziu a possibilidade de caracterização molecular mais aprofundada.

É recomendado que pesquisas futuras explorem coortes maiores, investiguem o papel de biomarcadores epigenéticos e aprofundem a análise de correlação genótipo-fenótipo, com vistas a melhorar a acurácia diagnóstica e expandir as estratégias terapêuticas.

A doença é marcada por alterações estruturais, como baixa estatura (abaixo do 3º Percentil), e craniofaciais (hipoplasia maxilar; microcefalia/macrocefalia), além de englobar outras variadas expressões clínicas.⁸ Apesar do diagnóstico complexo e dispendioso, a investigação e avaliação de tais aspectos favorecem parcialmente o diagnóstico síndrome. Em contrapartida, a diversidade de espectro da apresentação da doença é um fator dificultante no diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. JENSEN, L. R.; *et al.* Mutations in the JARID1C gene cause X-linked intellectual disability. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 76, n. 2, p. 227–236, 2005. DOI: 10.1086/427563. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/427563>. Acesso em: 4 out. 2024.
2. BROOKES, E.; *et al.* Mutations in the intellectual disability gene KDM5C reduce protein stability and demethylase activity. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 2861–2872, 2015. DOI: 10.1093/hmg/ddv046. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/24/10/2861/2903294>. Acesso em: 4 out. 2024
3. SANTOS-REBOUÇAS, C. B.; *et al.* A novel nonsense mutation in KDM5C causing intellectual disability, short stature and speech delay. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 498, n. 1, p. 67–71, 2011. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.065. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394011005490>. Acesso em: 4 out. 2024.
4. GALLANT, J.; *et al.* Expanding the clinical and molecular spectrum of KDM5C-related disorders: report of novel variants and genotype–phenotype correlations. **Clinical Genetics**, [S. l.], v. 97, n. 5, p. 765–775, 2020. DOI: 10.1111/cge.13701. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13701>. Acesso em: 1 out. 2024.
5. SCHENKEL, L. C.; *et al.* Peripheral blood epi-signature of Claes-Jensen syndrome enables sensitive and specific identification of patients and healthy carriers with pathogenic mutations in KDM5C. **Clinical Epigenetics**, [S. l.], v. 10, n. 21, p. 1-12, 2018. DOI: 10.1186/s13148-018-0453-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13148-018-0453-8>. Acesso em: 01 out. 2024.
6. MARANDA, B.; *et al.* Epigenomic profiling as a diagnostic adjunct for X-linked intellectual disability: utility in KDM5C-related cases. **Genetics in Medicine**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 1654–1663, 2022. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360022022610>. Acesso em: 1 out. 2024.
7. **ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. KDM5C: Lysine Demethylase 5C; Claes-Jensen Syndrome**. Baltimore, MD: Johns Hopkins University, 2021. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/300534>. Acesso em: 1 out. 2024.