

Caso Clínico

SÍNDROME CORNELIA DE LANGE, FENOTIPO III

Cornelia de Lange Syndrome, Phenotype III

Alejandra Mazariegos Rivera¹, Fanny Mejía-Cáceres², Tania Soledad Licon Rivera³

RESUMEN

El Síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo poco frecuente, heterogéneo genéticamente, que se define en su forma clásica por hipocrecimiento antenatal y postnatal, microcefalia, rasgos faciales distintivos, sinofridia e hirsutismo, retraso mental y micromelia. **Objetivo:** dar a conocer las características clínicas de los pacientes con este síndrome para realizar diagnósticos oportunos, estudios pertinentes y manejos multidisciplinarios en los pacientes afectados. **Caso Clínico:** lactante femenina, 19 meses de edad, con antecedentes maternos: 17 años, embarazo de 34 semanas de gestación, con un control prenatal, atendida en Hospital Santa Bárbara Integrado, ingresada para uteroinhibición sin lograr respuesta y desencadena trabajo de parto. Recién nacida, femenina, cefálica, peso de 1,625 g, perímetro cefálico 29.5 cm, malformaciones en miembros superiores, ingresada a sala de neonatos por distrés respiratorio y prematuridad. Evaluada por pediatra, quien describe características dismórficas. Al examen físico: focomelia, micromelia, pestañas largas y abundantes, sinofridia e hirsutismo. En la radiografía se observó: agenesia de ambos cubitos, todos los hallazgos clínicos y laboratoriales compatibles con Síndrome de Cornelia de Lange. No se realizó ecocardiograma ni estudios genéticos, el diagnóstico de este síndrome fue clínico. A los 19 meses fue reevaluada y se encontró: peso 3,600 g, perímetro cefálico 34.5 cm y talla 55 cm, evidente retraso del crecimiento, mental y psicomotor.

Conclusión: los pacientes con este síndrome deben ser diagnosticados fundamentalmente por clínica, luego

realizar estudios imagenológicos para descartar otras anomalías. Además, el tratamiento debe ser integral.

Palabras Clave: Síndrome de Lange, hirsutismo, discapacidad intelectual, hipertrichosis.

ABSTRACT

The Cornelia de Lange Syndrome is a rare developmental disorder, genetically heterogeneous, defined in its classic form by antenatal and postnatal hypoplasia, microcephaly, distinctive facial features, synophrys and hirsutism, mental retardation and micromelia. **Objectives:** To present the clinical characteristics of patients affected by this syndrome, so as to make the appropriate diagnosis, do the pertinent studies and decide on a multidisciplinary management of the affected patients. **Clinical Case:** A female infant, 19 months old, with a maternal family history: 17 years of age, pregnancy of 34 weeks gestation with prenatal care, treated at the Hospital Santa Bárbara Integrado, admitted for uteroinhibition, not getting the expected response, and triggering labor. Female newborn, cephalic presentation, weight of 1,625 g., head circumference of 29.5 cm., upper limb malformations, admitted to the neonatal unit due to respiratory distress and prematurity. She was evaluated by a Pediatrician who described dysmorphic features. The physical exam revealed: phocomelia, micromelia, long and abundant eyelashes, synophrys and hirsutism. The X-Ray study showed agenesia of both cubes; all clinical and laboratory findings were compatible with Cornelia de Lange Syndrome. No echocardiogram nor genetic studies were done; the diagnosis of the syndrome was entirely clinical. The infant was re-evaluated at 19 months, showing a weight of 3,600 g., head circumference of 34.5 cm. and height of 55 cm; she had an obvious mental and psychomotor retardation. Conclusion: Those patients affected with this syndrome must be primarily diagnosed by clinical

¹ Doctora en Medicina General y Cirugía, autora independiente.

² Doctora en Medicina General, autora independiente.

³ Especialista en Pediatría. Hospital Santa Bárbara Integrado. Docente Universidad Nacional Autónoma de Honduras del Valle de Sula. UNAH-VS.

Dirección de correspondencia: alemazariegos.am@gmail.com

Recibido: 30/03/2016

Aprobado: 28/06/2016

criteria, followed by imaging studies as to be able to rule out other abnormalities. In addition, treatment must be comprehensive.

Key words: De Lange Syndrome, hirsutism, intellectual disability, hypertrichosis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) fue descrito por primera vez en el año 1916 por Brachman y en 1933 la Dra. Cornelia de Lange presentó pacientes con similares características fenotípicas.^(1,2) Este síndrome, es un trastorno del desarrollo clínicamente heterogéneo, hereditario con transmisión dominante, poco frecuente, sin embargo, debido a casos mal diagnosticados posiblemente la incidencia exacta no está clara, su prevalencia es variable, según estudios publicados oscila entre 1:62,000 - 1:45,000 nacimientos.^(1,3) Otro estudio reporta incidencia entre 1:10,000 y 1:40,000 nacimientos.⁽⁴⁾

Existe una prevalencia inexplicable en pacientes de sexo femenino.⁽⁴⁾ En el año 2004 se describe el primer gen asociado al SCdL, denominado “Nipped-B homolog-Drosophila” (NIPBL), localizado en la región 5p13-14⁽³⁾; y posteriormente se identificaron dos genes más, el cromosoma Xp11 (SMC1A) y el cromosoma 10q25 (SMC3).⁽¹⁾

Este síndrome se caracteriza en su forma clásica por hiporecambio antenatal y postnatal.⁽³⁾ Los recién nacidos con SCdL suelen tener un peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3.⁽¹⁾ El fenotipo facial se caracteriza por microbraquicefalia, implantación baja del cabello, pestañas largas, hipertrichosis con sinofridia, implantación baja de orejas, puente nasal bajo, fosas nasales antevertidas, filtro largo y boca en forma de carpa con labios finos y prognatismo maxilar.⁽⁵⁾ Las anomalías de los miembros superiores pueden ser mayores o menores según el grado de discapacidad que produzcan, como acortamiento de las extremidades (micromelia), ausencia de los segmentos medio y proximal de las extremidades (focomelia), implantación proximal de los pulgares, falta de formación de uno o más dedos (oligodactilia), agenesia o hipoplasia del cúbito, fusión de dos o más dedos entre sí (sindactilia) y línea simiana. El llanto es débil, interrumpido y de tono bajo; algunos pacientes pueden presentar convulsiones. También se han observado anomalías oculares, esqueléticas,

cardíacas, digestivas, neurosensoriales, dermatológicas, genitales y endocrinas.⁽⁵⁾

La etiología del SCdL se desconoce; casi todos los casos son esporádicos pero se han descrito algunos familiares con patrones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva.⁽⁵⁾ Existen informes en la literatura de tres fenotipos diferentes SCdL, de acuerdo con las malformaciones congénitas asociadas.⁽⁴⁻⁶⁾

El diagnóstico de este síndrome, es fundamentalmente clínico, se basa en el reconocimiento de los rasgos fenotípicos faciales característicos, unido a las malformaciones en las extremidades; esto puede acompañarse de fallo en el crecimiento, además hay que tomar en cuenta un buen interrogatorio a familiares, con el objetivo de buscar factores hereditarios y por último del apoyo de exámenes imagenológicos donde su estudio nos permita el diagnóstico de patologías asociadas (malformaciones).^(1,2)

El pronóstico del SCdL es malo o reservado. La muerte temprana es habitual en estos pacientes. Un subgrupo de niños con el fenotipo clásico nacen muertos o mueren poco tiempo después del nacimiento por la severidad de las malformaciones. Aproximadamente dos tercios de las muertes ocurren durante el primer año de vida o durante los dos siguientes, sobre todo como consecuencia de las enfermedades gastrointestinales en pacientes con la forma severa de la enfermedad. Entre las causas más frecuentes de muerte se cuentan la hernia diafragmática en la primera infancia, la neumonía por aspiración y el vólvulo en edades más avanzadas. Las cardiopatías congénitas y la apnea son otras causas comunes de muerte.⁽⁷⁾

El objetivo de presentar este caso clínico es dar a conocer las características clínicas de los pacientes para realizar diagnósticos oportunos, estudios pertinentes y manejo multidisciplinarios en los pacientes afectados.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante femenina, de 19 meses, sus padres con lazos de consanguinidad (primos). Antecedentes maternos: adolescente de 17 años, alfabeta, ama de casa, de procedencia rural aldea Lomas del Águila, municipio de Gualala, departamento de Santa Bárbara, Honduras; antecedentes personales maternos de consanguinidad, primigesta, con un control prenatal; no se realizó ningún

examen de laboratorio ni imagenológico durante el embarazo. Acudió al Hospital Santa Bárbara Integrado (HSBI), es recibida por el personal de Emergencia de Ginecología y Obstetricia, acompañada de su esposo; la paciente refirió historia de dolor obstétrico, sin salida de líquido amniótico, sangrado o secreciones transvaginales. Sin factores de riesgo para sepsis neonatal ni antecedentes personales familiares de importancia. Fue ingresada a sala de labor y parto con diagnósticos de: embarazo de 34.4 Semanas de Gestación (SG), amenaza de parto pretérmino, para uteroinhibición e inicio de cobertura antibiótica profiláctica.

Luego de cuatro horas con uteroinhibición fallida, mediante parto vaginal se obtiene recién nacida única, viva, cefálica, sin complicaciones, Apgar 7-8 al primer y quinto minuto respectivamente, peso de 1625 g, talla 41 cm, perímetro cefálico 29.5 cm, perímetro abdominal 26 cm, perímetro torácico 27 cm, con malformaciones en miembros superiores, fue ingresada a la sala de neonatología por prematuridad (32 SG por Dubowitz) y distrés respiratorio. Evaluada por pediatra, que al examen físico describe focomelia, micromelia, oligodactilia, hipoplasia de labios mayores, hirsutismo, sinofridia, rasgos faciales distintivos (pestañas muy largas, nariz pequeña) (Figura 1). Se realiza radiografía en la cual se confirma agenesia de ambos cubitos (Figura 2). Por lo anteriormente descrito se realiza el diagnóstico clínico de Síndrome de Cornelia de Lange.

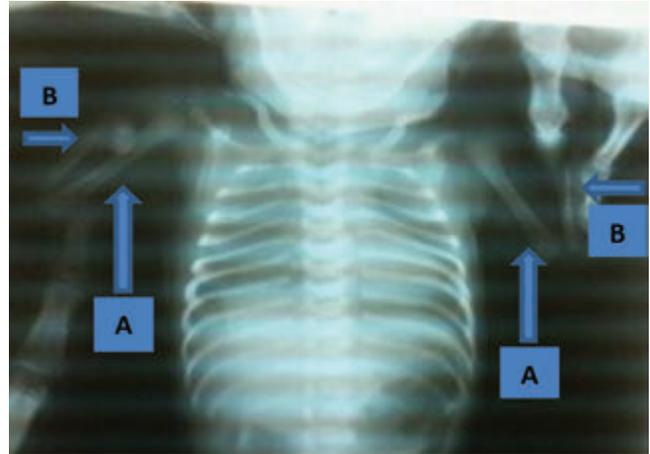
Figura 1. Hallazgos fenotípicos de la recién nacida.



En esta figura se observa; A. Micromelia, B. Hipoplasia de labios, C. Hirsutismo.

Fuente: Tomada al RN del caso en estudio.

Figura 2. Imagen Radiológica de la RN



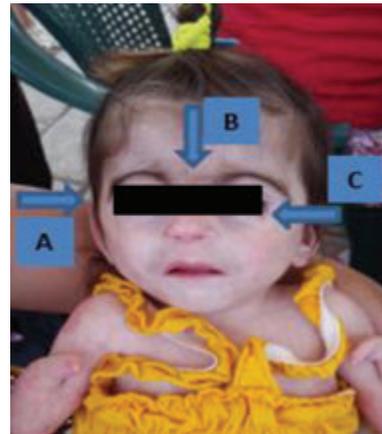
En esta figura se observa; A. Húmero, B. Radio, agenesia de cubitos.

Fuente: Tomada a la RN del caso en estudio.

A los dos días de vida, se refiere a hospital de tercer nivel para completar estudios, sin embargo, no se practicaron, debido a que en dicha Institución no se realizan ecocardiogramas ni estudios genéticos, y familiares no contaban con recursos económicos para realizarlos a nivel privado; paciente fue dada de alta sin complicaciones.

Fue reevaluada un año siete meses después con peso de 3,600 g, perímetro cefálico 34.5 cm, perímetro torácico 36 cm, perímetro abdominal 32 cm y talla 55 cm, retraso del crecimiento según tablas del CDC por debajo del percentil 5, mental y psicomotor en la mayoría de las habilidades y, muy particularmente, en el desarrollo del lenguaje a su edad sin articular vocales. (Figura 3)

Figura 3. Reevaluación de paciente un año, siete meses después



En esta figura se observa; A. Implantación baja de orejas B. Sinofridia C. Pestañas largas, otras características de los hallazgos fenotípicos.

Fuente: Tomada a la RN del caso en estudio.

Aspectos éticos. Se solicitó consentimiento informado escrito a la abuela (madre con mal estado de salud) del recién nacido, quien brindo su autorización.

DISCUSIÓN

El Síndrome Cornelia de Lange, es un trastorno del desarrollo clínicamente heterogéneo, hereditario con transmisión dominante, poco frecuente. Es un conjunto de anomalías, cuyas bases genéticas y bioquímicas, son desconocidas.⁽⁶⁾ En España, la prevalencia es de 0.97 por 100,000, y en Estados Unidos, de 1 por 10,000.⁽²⁾ Se reporta una prevalencia en el mundo de 0.6/100,000 habitantes.⁽⁸⁾ En Honduras, en las referencias consultadas no se encontraron publicaciones sobre esta entidad.

El SCdL es una anomalía congénita múltiple como resultado de mutaciones en los genes que codifican los componentes principales del complejo cohesinas, SMC1A, SMC3 y RAD21.⁽⁹⁾ En el año 2006 se mapeó el segundo gen SMC1L1 ubicado en la región Xp11.22 responsable del síndrome SCdL ligado al X o tipo 2, y la variante moderada de la enfermedad o SCdL tipo 3, que se relaciona con mutaciones en el gen SMC3 (10q25), identificado por el mismo equipo de Filadelfia en el año 2007. En el 2004, se identificó el primer gen relacionado con la afección por investigadores del Hospital del Niño de Filadelfia, es el gen NIPBL ubicado en la región cromosómica 5p13, que causa el 65 % de los casos con SCdL (SCdL tipo 1 o tipo clásico).⁽⁸⁾ Debido a la falta de insumos institucionales y escasos recursos económicos familiares no se realizaron pruebas genéticas en este caso, sin embargo, los padres de la niña tenían lazos de consanguinidad, lo cual aumenta el riesgo de trastornos genéticos.

Las características más comunes del síndrome incluyen bajo peso (< 2.5 kg), talla media de 45 cm,⁽¹⁰⁾ en otro estudio bajo peso de 1694 kg, talla de 41 cm al nacimiento,⁽⁸⁾ crecimiento pondoestatural lento, dificultades para iniciar la lactancia, microcefalia, retardo mental variable (moderado a severo), hirsutismo, sinofridia (cejas unidas en línea media), micrognatia, sindactilias, clinodactilias, pestañas largas, labios con comisuras labiales dirigidas hacia abajo e implantación baja de orejas.⁽¹⁰⁾ También son comunes las uniones parciales del segundo y tercer dedo de los pies. Implantación proximal de los pulgares, anomalías intestinales, criptorquidea, cutis marmorata,

cardiopatías congénitas, convulsiones, reflujo gastroesofágico, trastornos de la audición y retraso del crecimiento. Además pueden encontrarse trastornos de la conducta, auto agresión y comportamiento de tipo autista. A nivel oftalmológico es común la blefaritis, xeroftalmia, ptosis palpebral y miopía pronunciada.⁽¹⁰⁾ Esto concuerda con los hallazgos fenotípicos del caso descrito donde se observa: focomelia, micromelia, oligodactilia, hipoplasia de labios mayores, hirsutismo, sinofridia y rasgos faciales distintivos (pestañas muy largas, nariz pequeña).

Dada la heterogeneidad clínica que presenta el SCdL se han propuesto distintas formas de clasificación dependiendo del grado de afectación de los pacientes. De todas ellas, la más utilizada es la propuesta por Gillis en el 2004, que considera tres formas de SCdL, leve, moderada y grave.⁽¹⁾ Esta clasificación se basa en la valoración de tres parámetros fenotípicos: el grado de reducción de las extremidades, el nivel de desarrollo y las habilidades cognitivas y el percentil de crecimiento. La forma leve se caracterizaría por no presentar reducción de las extremidades, tener capacidad de comunicación y habla, un retraso del crecimiento mínimo. La forma moderada habría defectos en las extremidades parciales (oligodactilia), con una capacidad de habla y comunicación limitadas y un retraso del crecimiento más acentuado.^(1,5,6) Por último, la forma grave presentaría defectos importantes de las extremidades y un retraso significativo del crecimiento y del desarrollo psicomotor.⁽¹⁾ En el presente caso y de forma similar a lo descrito la recién nacida presentó peso de 1,625 g, talla 41 cm, perímetro cefálico 29.5 cm, perímetro abdominal 26 cm, perímetro torácico 27 cm, se observaron malformaciones en miembros superiores (focomelia, micromelia, oligodactilia), hipoplasia de labios mayores, hirsutismo, sinofridia, rasgos faciales distintivos (pestañas muy largas, nariz pequeña). En este caso se consideró como fenotipo III o severo, debido a los hallazgos clínicos y al desarrollo psicomotor porque a los 19 meses aún no habla y tiene medidas antropométricas compatibles con las de un niño de un mes.

Por la dificultad de confirmar el diagnóstico de SCdL por pruebas adicionales, a menudo se basa en la observación de las características fenotípicas,⁽⁵⁾ como ocurrió en el caso presentado donde el diagnóstico se realizó por clínica.

El diagnóstico diferencial, en los casos con retardo en el crecimiento intrauterino y alteraciones en las extremidades superiores, incluye los síndromes de Grebbe, Roberts, Child y TAR, ninguno de los cuales presenta los hallazgos faciales característicos del SCdL.⁽²⁾ El diagnóstico temprano de esta enfermedad posibilita iniciar una rápida atención integral al paciente, que incluye asesoramiento familiar, ayuda médica y estimulación psicomotora apropiada para un mejor desempeño del niño. El factor de riesgo encontrado en este caso fue el lazo de consanguinidad que tenía los padres (primos maternos).

En conclusión, los pacientes con este síndrome deben ser diagnosticados fundamentalmente por clínica, luego realizar estudios imagenológicos para descartar otras anomalías y el tratamiento debe ser integral. La familia de la niña vive en zona rural con difícil acceso y recursos económicos limitados por lo que no recibe un tratamiento integral y no puede asistir a citas controles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010; 1: 1-12.
2. Santana Hernández E E, Tamayo Chang VJ, Pupo Zalazar O. Síndrome de Cornelia de Lange. Presentación de un paciente. *Medicentro Electrónica*. [Revista en Internet]. 2015 [Consultado el 12 de Agosto del 2015]; 19(4): 253-257. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432015000400008
3. Zafra Anta MA. López de la Manzanara PH, Álvarez Leire P. Síndrome de Cornelia de Lange. *Humanidades en Pediatría*. 2014; 38(1): 36-40.
4. Landgraf J de F, Faganello FR, González C, Tudella E, Melo Dg. Cornelia de Lange syndrome report of two cases with clinical variability. *Pediatría Moderna*. 2010; 46(4):137-144.
5. Montes ML, Saldarriag W, Isaza C. Descripción de un caso de Síndrome de Cornelia de Lange. Aporte para un mejor diagnóstico pre- y post-natal. *Colomb Med*. 2006; 37(4):323-327.
6. Palmero MI, Matute A, Rodríguez S, Marrugo M, Rojas R. Síndrome de Cornelia de Lange tipo III: a propósito de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2007; 67(3):203-205.
7. Sánchez-Sabaté E. Enciso EF, Molina Aguilar P, Blasco CP. Muerte súbita por malformación intestinal en un Síndrome de Cornelia de Lange. *Therapeía*. 2011; 3: 55-70.
8. Lardoeyt Ferrer R, Díaz Escobar M, Terroba Campos Á. Actualización de las bases moleculares del Síndrome Cornelia de Lange a propósito de tres casos. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2011; 5(2-3): 133-138.
9. Decroos C, Bowman CM, Moser JA, Christianson KE; Deardorff MA, Christianson DW. Compromised structure and function of HDAC8 Mutants Identified in Cornelia de Lange Syndrome Spectrum Disorders. *ACS Chem Biol*. 2014; 9(9): 2157-64.
10. Pinto Sosa M, Henao J. Cornelia de Lange Syndrome. *Rev bol Ped*. 2005; 44(2): 97-99.