

Síndrome de Cornelia de Lange: Reporte de Caso

Case Report: Cornelia de Lange Syndrome

Francisco Gerardo Cruz-Zavala^{1,2}, Mariela Alejandra Maradiaga-Montoya^{1,2,3},
Victoria Alejandra Valladares-Quezada¹

Resumen

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad poco común con una prevalencia global de 1 por 10 000 nacidos vivos, presenta múltiples malformaciones sistémicas, caracterizado por hirsutismo, sinofris, filtrum largo y micrognatia, ausencia parcial o completa del cúbito y displasia radial. Presentamos el caso de recién nacido de madre con antecedente de 3 abortos, con embarazo de 36 semanas, atendida en Hospital Escuela Universitario donde se obtuvo recién nacido masculino, vivo, peso 1 800 g, talla 45 cm, perímetro cefálico 28 cm, ingresado a la sala de recién nacidos por hipoactividad de origen central y pobre succión. Evaluada por el servicio de genética por presentar hirsutismo, cejas bien delimitadas con sinofridia, narinas antevertidas, filtrum largo con micrognatia y pabellón auricular de baja implantación. Por lo que fue diagnosticado con SCdL, el paciente fue dado de alta y se citó en la consulta externa de genética para control y manejo. El diagnóstico oportuno es de vital importancia ya que nos permite elaborar un esquema terapéutico integral a temprana edad y poder garantizarle un mejor pronóstico a nivel físico y social, por lo que el examen físico sigue siendo una pieza clave en el diagnóstico aún por encima de los estudios de imagen y laboratorio.

Palabras clave: Síndrome Cornelia de Lange, Síndrome Brachmann De Lange, Hirsutismo, Sinofris, Entropion, Anodoncia

Abstract

Cornelia de Lange syndrome (SCdL) is an uncommon disease with an overall prevalence of 1 in 10 000 births. It has multiple systemic malformations, characterized by hirsutism, synophrys, long philtrum and micrognathia, partial or complete absence of the Ulna and radial dysplasia. We report the case of a newborn with a mother with history of three abortions, with a 36-week pregnancy, attended at Hospital Escuela Universitario giving birth to a live newborn male, weight 1 800 g, height 45 cm, occipitofrontal circumference 28 cm, was admitted to the neonatal unit due to hypoactivity for central hypotonia and poor suction. Evaluated by the genetic service for presenting hirsutism, well-defined eyebrows with synophrys, anteverted nares, long philtrum with micrognathia and low set ears, for which it was diagnosed with SCdL, the patient was discharged and will be followed up in the outpatient clinic of genetics for control and management. The early diagnosis is of vital importance since it allows us to elaborate a comprehensive therapeutic scheme at an early age to guarantee a better lifestyle, so the physical examination remains a key element in the diagnosis even more than imaging and laboratory studies.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, Brachmann syndrome, Hirsutism, Sinofris, Entropion, Anodontics

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brachmann de Lange o Cornelia de Lange fue descrito por primera vez en Alemania el año de 1916 por Winfried Brachmann en un paciente de 19 años con alteraciones óseas e hirsutismo y en 1933 Cornelia de Lange una pediatra holandesa reportó una serie de 2 pacientes con características fenotípicas similares a las descritas por Brachman^{1,2}. Es un trastorno del desarrollo de origen genético poco frecuente, afecta de igual manera ambos sexos, posee una incidencia de 1–10 000 recién nacidos y actualmente no existen datos precisos sobre la incidencia en América Latina^{3,4}.

Dentro de la etiología del SCdL se puede observar patrones de herencia autosómica dominante y ligadas a X⁵. Una mutación Heterocigota del gen NIPBL en

el cromosoma 5p13.1 y los genes SMC1A, SMC3 son los responsables del 50 % al 60 % de los casos, el resto están asociados a mutaciones en los genes, RAD21, y HDAC8².

Este es un síndrome de malformaciones multisistémicas, el cual se le conoce como expresión variable y cabe señalar que es exclusivo de la herencia Autosómico Dominante. El diagnóstico en la mayoría de los casos es clínico y es evidente al nacimiento, en ocasiones las formas leves del mismo pasan desapercibidas^{1,2}; cabe resaltar que en la actualidad no existe un consenso sobre criterios clínicos diagnósticos para este síndrome, por lo que se debe sospechar en cualquier individuo que posea las siguientes alteraciones clínicas: malformaciones

¹ Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

² Diplomado en Prevención de Discapacidades en la Edad Prenatal, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

³ Residente de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Correspondencia a:

Francisco Gerardo Cruz Zavala

E-Mail:

gerardo.c.zavala@gmail.com

Teléfono:

+504 8890 8804

Recibido:

10 de julio 2017

Aceptado:

12 de febrero de 2018

scientifica.umsa.bo

Fuentes de Financiamiento
Autofinanciado

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

cráneo-faciales, restricción del crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías en las extremidades e hirsutismo⁶. Las anomalías faciales comprenden microbraquicefalia, orejas hundidas, cuello palmeado, boca de carpa, puente nasal deprimido y cejas espesas que se encuentran en la línea media. Dentro de las malformaciones en las extremidades la displasia cubital es la más común de todas, los fenotipos pueden variar desde ausencia parcial o completa del cúbito, displasia radial y sinostosis húmero radial. Menos frecuentemente encontramos implantación proximal de los pulgares, oligodactilia, sindáctila y pliegue palmar transversal. También se han observado anomalías oculares, cardíacas, digestivas, neurosensoriales, genitales y endocrinas^{2, 5, 7}.

La variabilidad clínica de este síndrome es tan amplia que el 20 % de los casos pueden permanecer irreconocibles, debido a la ausencia de los signos clínicos característicos de la misma¹. La muerte temprana es habitual en estos pacientes, existen casos de niños con fenotipo clásico que mueren al poco tiempo del nacimiento por la severidad de las malformaciones. Aproximadamente dos tercios de las muertes ocurren en los primeros tres años de vida, sobre todo como consecuencia de las enfermedades gastrointestinales en pacientes con la forma severa de la enfermedad⁷.

El objetivo del presente trabajo es contribuir con la información sobre las presentaciones clínicas del SCdL para una identificación temprana en la práctica clínica, ya que el diagnóstico precoz y oportuno nos permite ofrecer un tratamiento multidisciplinario eficaz y garantizar un mejor pronóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido de madre de 21 años de edad con embarazo de 36 semanas, madre del paciente con antecedente de pérdida gestacional recurrente la cual no fue estudiada posteriormente, la historia clínica perinatal (HCP/CLAP) no reporta antecedentes patológicos familiares de importancia genética ni lazos de consanguinidad con su pareja actual, se realizó 6 controles en centro de salud y 4 en el Hospital Escuela Universitario (HEU), lugar donde fue referida por ecografía obstétrica en la cual se encontró restricción del crecimiento intrauterino.

Fue ingresada a la sala de labor y parto del HEU, por presentar dolor obstétrico con diagnóstico de embarazo de 36 semanas de gestación, donde se obtuvo producto por vía vaginal, masculino, único, vivo, cefálico, líquido amniótico claro, fétido, con APGAR de 6 y 8 al primer y quinto minuto respectivamente, peso de 1 800 g, talla 45 cm, perímetro cefálico 28 cm, perímetro torácico 29 cm, leve tinte icterico en región facial (Kramer I). Fue ingresado a la sala de recién nacidos por pobre succión, hipoactividad y sospecha de sepsis, donde se colocó sonda orogástrica para alimentación, se realizaron exámenes de reacción de cadena de polimerasa (PCR) con resultado negativo, Bilirrubinas Totales de 6, 8 mg/dL y Bilirrubina directa 0, 3 mg/dL por los que se inició fototerapia, así mismo se solicitó evaluación por el departamento de genética por sospecha de SCdL por presentar hirsutismo, nariz punti-forme e hipertelorismo.

El paciente fue evaluado por genetista del HEU que al examen físico describe hirsutismo, abundantes pestañas, cejas bien delimitadas con sinofris (**Figura 1**), tabique nasal alto y moderadamente ancho desde su base, narinas antevertidas, filtrum largo con micrognatia (**Figura 2**) y pabellones auriculares de implantación baja (**Figura 3**), corazón rítmico R1 y R2 de buen tono e intensidad, no se auscultan soplos; pulmones bien ventilados, murmullo vesicular presente; abdomen blando y depresible, no se palpan masas a la exploración superficial y profunda; extremidades simétricas sin deformaciones óseas aparentes; genitales externos masculinos sin alteraciones, confirmando el diagnóstico de SCdL.



Figura 1. Se observa hirsutismo, cejas bien delimitadas, sinofris y abundantes pestañas.



Figura 2. Tabique nasal alto y moderadamente ancho desde su base, narinas antevertidas, filtrum largo con micrognatia moderada.

El paciente fue dado de alta a los dos días de vida al alcanzar niveles normales de bilirrubinas y alimentarse sin necesidad de sonda orogástrica, se citó en la Consulta Externa de Genética del HEU para continuar con estudios especializados e iniciar consejería genética. La madre del paciente accedió a que se mostrara facies del paciente para una mejor descripción de las características fenotípicas del SCdL.

DISCUSIÓN

El SCdL es un conjunto de malformaciones sistémicas caracterizado por 4 hallazgos clínicos principales, que incluyen dismorfias faciales evidentes, discapacidad intelectual y retraso del desarrollo, anomalías en las extremidades e hirsutismo⁸. Posee una incidencia que varía de región a región, esta enfermedad es diagnosticada en 1 de cada 10 000 nacimientos y en los casos más leves de la enfermedad son diagnosticados en la niñez. En Honduras no hay datos sobre la prevalencia de este síndrome, aunque en la literatura se informa una prevalencia global de 1 por cada 10 000 nacidos^{5, 7, 9}.



Figura 3. Se observan pabellones auriculares de implantación baja.

El SCdL es una cohesinopatía que en la mayoría de sus diagnósticos ha sido asociada a mutaciones genéticas en proteínas que codifican los componentes principales de las cohesinas, cuya función es asegurar que los cromosomas sean distribuidos adecuadamente cuando la célula se divide durante la mitosis, de acuerdo a últimos estudios esta enfermedad está asociada a mutaciones en las sub unidades SMC1A, SMC3 y RAD21, la proteína accesoria NIPBL y la desacetilasa HDAC8^{9, 10}. Las mutaciones en NIPBL son las más predominantes > 60 % de los casos, mientras que las mutaciones en el resto de los genes son menos frecuentes y se presentan el resto de variaciones fenotípicas⁹, debido a las limitantes del hospital de atención, no se realizaron pruebas genéticas por lo que aún permanece sin estudios moleculares.

El caso descrito anteriormente comparte las características clínicas más comunes encontradas en el SCdL, siendo las alteraciones cráneo faciales las más comunes (> 95 %), entre ellas la microcefalia, sinofris, cejas bien delimitadas e hirsutismo (98 %), pabellones auriculares de baja implantación, filtrum largo y fino con micrognatia (80 %). El tipo II o leve del SCdL mantiene muchas de las características faciales presentes en el tipo I, pero con un menor involucramiento en alteraciones cognitivas y de las extremidades y representa la mayoría de los individuos con el SCdL⁶.

El pronóstico es variable y depende del fenotipo que se presente siendo los de mejor pronósticos los individuos con el tipo II o leve, sin embargo no todas las complicaciones están relacionadas a los defectos estructurales, en estudios recientes se ha demostrado que estos individuos también presentan anomalías en el sistema inmune, las cuales contribuyen a infecciones recurrentes en pacientes con SCdL, con una mortalidad del 9 % asociada a neumonías o infecciones respiratorias virales y una mortalidad del 4 % asociada a sepsis¹¹.

El diagnóstico diferencial del SCdL, se puede dividir en dos etapas; intra-útero y post-natal, la primera asociada a restricción del crecimiento intrauterino y alteraciones en las extremidades superiores incluye el síndrome Grebbe, síndrome de Roberts, síndrome de Child y síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR), los cuales se pueden descartar después del nacimiento ya que no comparten las características faciales típicas del SCdL⁵. El diagnóstico diferencial pos-natal incluye síndromes que comparten las características fenotípicas faciales del SCdL, pero varían en la ubicación de la mutación, estos incluyen al síndrome de rompimiento de Varsovia o Warsaw y síndrome de Wiedemann-Steiner⁸.

CONCLUSIONES

Después de revisar diferentes fuentes de literatura en Honduras, pudimos encontrar únicamente 3 casos reportados anteriormente sobre el SCdL^{7, 12}, lo que nos debe llamar la atención tratándose de un síndrome tan raro y con un diagnóstico definitivo basado en estudios genéticos, mismos que no se realizan de manera convencional en Honduras; nuestra mejor herramienta diagnóstica sigue siendo el examen físico, historia clínica, experiencia propia y de colegas; debido a esto se debe fomentar la producción científica, ampliando nuestro conocimiento con el fin de prestar un mejor servicio y en casos como el SCdL poder realizar un diagnóstico precoz permite iniciar un manejo integral y rápido del paciente, asegurando un mejor desarrollo del niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Santana Hernández E, Tamayo Chang V, Pupo Salazar O. Síndrome de Cornelia de Lange: Presentación de un Paciente. Revista científica Villa Clara. 2015; 19(4): 253-257.
- Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange syndrome. J Hand Surg Am. 2015; 40: 2501-2503.
- Tapia A, Venegas J, Guerra M. Síndrome Cornelia de Lange: reporte de un caso. Revista ANACEM. 2014; 8: 36-39.
- Mora Bautista V, Mendoza Rojas V, Contreras García G. Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitarias, una asociación inusual: Caso clínico. Archivos Argentinos de Pediatría. 2017; 115: 170-174.
- Montes LM, Saldarriaga W, Isaza C. Descripción de un caso de síndrome de Cornelia de Lange. Aporte para un mejor diagnóstico pre y pos-natal. Colomb Med 2006; 37: 323-327.
- Deardoff MA, Noons ES, Krantz I. Range of limb anomalies in CdLS. Genereviews. 2017; 686. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- Mazariegos Rivera A, Mejía-Cáceres F, Licona Rivera TS. Síndrome Cornelia de Lange, FENOTIPO III. Revista de la facultad de ciencias médicas. 2016; 13(1): 36-40.
- Yuan B, Pehlivan D, Karaca E, Patel N, Charng W, Gambin T. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. JCI. 2015; 125(2): 636-651.
- Decroos C, Christianson NH, Gullet LE, Bowman CM, Christianson KE, Deardoff MA. Biochemical and Structural Characterization of HDAC8 Mutants Associated with Cornelia de Lange Syndrome Spectrum Disorders. Biochemistry. 2015; 54: 6501-6513.
- Wu Y, Gause M, Xu D, Misuluvín Z, Schaaf CA, Mosarlar C. Drosophila Nipped-B Mutants Model Cornelia de Lange Syndrome in Growth and Behavior. PLoS Genet 2015; 11(11): 10-30.
- Jyonouchi S, Orange J, Sullivan KE, Krantz I, Deardoff MA. Immunologic Features of Cornelia de Lange Syndrome. Pediatrics. 2013; 132(2): 1-6.
- Gonzales Ardon O. Síndrome de Cornelia de Lange. Revista Honduras Pediátrica. 1986; 10(1): 10-13.