

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO, PACIENTE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL AÑO 2018.

CASO CLÍNICO

RESUMEN

Sebastián Salazar Robalino, Md.

Médico Postgradista de
Traumatología PUCE.
ORCID: 0000-0001-5187-788X

Jonathan Casares Castellanos, Md.

Médico general.

Alejandro Castro Salinas, Md.

Médico Residente Hospital
Pediátrico Baca Ortiz.

Daniela Medina Herrera, Md.

Médico general.
ORCID: 0000-0002-0008-3083

Año
2021

El Síndrome de Cornelia de Lange (CLS) es una cohesinopatía. Las mutaciones asociadas a este grupo de síndromes alteran la reparación y la regulación en la expresión genética del ADN. Es un síndrome de baja prevalencia, que varía entre 1:10.000 a 1:62:000 nacidos vivos ⁽¹⁾. En el Ecuador no hay un registro nacional de CLS, por lo que se desconoce su prevalencia e incidencia. Es importante puntualizar, que el síndrome presenta una amplia variabilidad de la expresión fenotípica que va desde síntomas leves hasta graves lo cual conduce al subdiagnóstico tanto en etapa prenatal como postnatal, representando un reto para su identificación de manera precoz. Es primordial reconocer de manera temprana este síndrome para proporcionar un manejo oportuno e integral al paciente.

El objetivo del presente estudio es presentar el reporte de caso de un paciente masculino, cuyas características clínicas y antecedentes prenatales permitieron establecer el diagnóstico presuntivo de Síndrome de Cornelia de Lange y corroborar el mismo posteriormente.

Palabras Clave: Cohesinopatía, Síndrome, Cornelia, Lange, Craneofacial, Malformación.

ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome (CLS) is a cohesinopathy. Mutations associated with this group of syndromes alter the repair and regulation of the DNA expression. It is a syndrome of low prevalence, which varies between 1:10.000 to 1:62:000 live births ⁽¹⁾. In Ecuador there is no national CLS registry, so its prevalence and incidence are unknown. It is important to point out that the syndrome has a wide variability in phenotypic expression that ranges from mild to severe symptoms, which leads to underdiagnosis, in both prenatal and postnatal stages, representing a challenge for its early identification. It is essential to recognize this syndrome early to provide timely and comprehensive management to the patient.

The present case report follows a male patient, newborn, first pregnancy product of 38,4 weeks gestation, diagnosed intrauterine growth restriction, presence of single umbilical artery, cerebellar vixal hypoplasia and megacisternal magna. At the physical examination, after birth, clinical features consistent with Cornelia de Lange Syndrome were observed. The patient remained hospitalized to complement his studies and corroborate the diagnosis.

Key words: Cohesinopathy, Syndrome, NIPBL, Cornelia, Lange

ISSN:2737-6486

INTRODUCCIÓN

El síndrome Cornelia de Lange (CLS), es un desorden genético con una gran variabilidad fenotípica, caracterizado por alteraciones faciales, retraso psicomotor y malformaciones de las extremidades superiores, entre otras características clínicas. ⁽²⁾ Mundialmente se reporta una incidencia de 1:30.000 de los nacidos vivos (Dowsett , 2018)

y una prevalencia que oscila entre 1:10.000 a 1:62.000 nacidos vivos⁽³⁾. Esto demuestra que es una enfermedad rara. Al buscar datos nacionales sobre el síndrome, no se encontró información de fuentes oficiales o un número determinado de casos existentes, posiblemente por falta de reporte del mismo y dificultad al diagnosticar el síndrome.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, nacido por parto normal a las 38,4 semanas de edad gestacional, producto de primera gesta, parto normal. Al nacimiento fue atendido por el Servicio de Neonatología del Hospital Carlos Andrade Marín el día 10 de diciembre de 2018, con fenotipo sugerente de síndrome Cornelia de Lange.

Antecedentes Pre-Natales

A las 32 semanas de edad gestacional, presentó hallazgos ecográficos pertinentes positivos como polihidramnios, restricción de crecimiento intrauterino, arteria umbilical única, hipoplasia de vermix cerebeloso y megacisterna magna.

Antecedentes Post-Natales

Paciente nacido por parto cefalovaginal, cefálico, vivo, masculino, con buen tono, llanto débil, cianosis central, y adecuado esfuerzo respiratorio, APGAR de 8-9, con una saturación de 87% a los 5 minutos y frecuencia cardíaca de 187 latidos por minuto. Presentó taquipnea de 64 respiraciones por minuto, quejido audible a distancia y retracciones subcostales leves, por lo que se colocó ventilación mecánica no invasiva, sonda nasogástrica y una vía periférica, procedimientos llevados a cabo sin complicaciones.

Examen Físico Inicial

Peso:	1835 gramos
Longitud:	40,6cm
Perímetro cefálico:	31 cm

Paciente activo, reactivo al manejo, piel lisa y rosada, con presencia de lanugo abundante en tórax anterior y posterior. Se observó caput occipito temporal, la línea de implantación de cabello y pabellones auriculares bajos, cejas gruesas y pobladas, nariz ancha, puente nasal cóncavo, filtrum largo, labio superior fino, paladar ojival, cuello corto con piel redundante en la nuca. Tórax simétrico, hipertelorismo mamario, entrada de aire regular, corazón rítmico, no soplos, retracciones subcostales leves. Abdomen: Suave, depresible, no se palpan visceromegalias, ruidos hidroaéreos ausentes, cordón umbilical con una sola vena y una sola arteria. Amelia de mano derecha, con presencia de esbozo de dedo, imposibilidad de extensión de codo derecho por piel escasa en pliegue interno, quinto dedo de mano izquierda con ausencia de falange distal, pliegue palmar único en ambas manos, pliegues plantares con patrones anormales. Genitales masculinos, falo pequeño, escroto rugoso con ausencia de testículos, ano permeable.



Ilustración 1. Vista frontal de paciente. Se evidencian características craneofaciales sindrómicas; puente nasal ancho y cóncavo, línea de implantación de cabello baja y cuello corto.



Ilustración 2. Radiografía de paciente corte sagital. Se evidencian las características óseas sindrómicas, tales como amelia de mano derecha, con presencia de esbozo de dedo



Ilustración 3. Vista lateral de paciente. Características clínicas del síndrome tales como implantación baja pabellón auricular. Pliegue cutáneo cervical posterior ancho

ANÁLISIS

El paciente es un recién nacido a término, con peso bajo para la edad gestacional, permaneció hospitalizado en neonatología con cuadro de dificultad respiratoria que requirió apoyo ventilatorio mecánico no invasivo. Por las características craneofaciales al nacimiento el diagnóstico presuntivo fue de Síndrome Cornelia de Lange, por lo que

permaneció en cuidados neonatales intermedios mientras se realizaron exámenes complementarios con el fin de corroborar el diagnóstico.

Exámenes clínicos pertinentes y actitud terapéutica ante los mismos durante hospitalización.

FECHA	PROCEDIMIENTO
10/12/2018	Se transfunde 2 concentrados globulares por presentar hemoglobina de 9,6g/dl a las 6 horas de vida.
14/12/2018	Se evidencia zona de Krammer IV más factor de riesgo de presentar cefalohematoma, por lo que se decide inicio de fototerapia.
15/12/2018	Sale de fototerapia por mejoría progresiva Bilirrubina Total con valor de 9,4, mg/dl.
20/12/2018	El hematocrito se encuentra en 39%, por lo que se decide paso de concentrado globular. Cinco días después se realiza control y se obtiene hematocrito de 41,8%.
01/01/2019	En un control hematológico se encuentra hematocrito de 26,5 % y tiempos de coagulación prolongados, por lo que se decide transfundir concentrados de glóbulos rojos, plasma fresco congelado y vitamina K. Hasta el 04/01/2019, que es dado de alta, el paciente mantiene valores hematológicos normales y estables.

Examen físico, evolución e interconsultas durante hospitalización. El paciente permaneció hospitalizado durante 25 días en el servicio de neonatología desde el nacimiento hasta el momento de alta. Durante su hospitalización el paciente presentó una evolución favorable a pesar de las alteraciones evidenciadas. Con el paso de los días se logró progresar la alimentación enteral hacia seno materno a las 48 horas de nacimiento, al momento del alta hospitalaria la alimentación fue complementada por vía de la gastrostomía colocada como parte del tratamiento de reflujo gastroesofágico, el mismo que fue diagnosticado mediante un esofagograma a los 7 días de vida del paciente. Con respecto a la parte respiratoria, hubo una adecuada respuesta adaptativa a las medidas clínicas iniciales pro-

por cánula nasal en un periodo de 48 horas posteriores al greso de CPAP a oxígeno nacimiento y fue portador de la misma por requerimientos bajos de oxigenoterapia hasta el día de alta hospitalaria. Se detectó anemia en los primeros días posnatales, esta alteración era esperada como parte de la evolución del CLS por lo cual fue tratada de manera oportuna y eficiente. El reflujo gastroesofágico fue corregido quirúrgicamente de forma exitosa. Tanto los exámenes complementarios como la ecografía abdominal, renal y cardíaca, la revisión neurológica, oftalmológica y endocrinológica no mostraron ninguna anomalía. Con todos los datos obtenidos, se confirmó el diagnóstico inicial de CLS, por lo que se solicitó la valoración y asesoría genética.

Examen físico, evolución e interconsultas durante hospitalización

El paciente permaneció hospitalizado durante 25 días en el servicio de neonatología desde el nacimiento hasta el momento de alta. Durante su hospitalización el paciente presentó una evolución favorable a pesar de las alteraciones evidenciadas. Con el paso de los días se logró progresar la alimentación enteral hacia seno materno a las 48 horas de nacimiento, al momento del alta hospitalaria la alimentación fue complementada por vía de la gastrostomía colocada como parte del tratamiento de reflujo gastroesofágico, el mismo que fue diagnosticado mediante un esofagograma a los 7 días de vida del paciente. Con respecto a la parte respiratoria, hubo una adecuada respuesta adaptativa a las medidas clínicas iniciales progreso de CPAP a oxígeno por cánula nasal en un periodo de 48 horas posteriores al nacimiento y fue portador de la misma por requerimientos

bajos de oxigenoterapia hasta el día de alta hospitalaria.

Se detectó anemia en los primeros días posnatales, esta alteración era esperada como parte de la evolución del CLS por lo cual fue tratada de manera oportuna y eficiente. El reflujo gastroesofágico fue corregido quirúrgicamente de forma exitosa. Tanto los exámenes complementarios como la ecografía abdominal, renal y cardíaca, la revisión neurológica, oftalmológica y endocrinológica no mostraron ninguna anomalía. Con todos los datos obtenidos, se confirmó el diagnóstico inicial de CLS, por lo que se solicitó la valoración y asesoría genética. El informe final corroboró el diagnóstico realizado en neonatología e indicó que, actualmente, no hay disponibilidad para realizar el estudio molecular. El servicio de Ortopedia Infantil, realizó la evaluación correspondiente e indicó un esquema de controles a largo plazo.



Ilustración 1. Vista frontal de paciente. Se evidencian características craneofaciales sindrómicas; puente nasal ancho y cóncavo, línea de implantación de cabello baja y cuello corto.

El servicio de Neurología valoró al paciente evidenciando hipotonía, y disminución de movimientos tanto en calidad como cantidad, cefalohematomas bilaterales, de 2 cm y 5 cm. La conducta de este Servicio fue hacer seguimiento del paciente por varios meses por el riesgo alto de presentar epilepsia y para controlar su desarrollo psicomotor. Adicionalmente El paciente fue sometido a tamizaje auditivo,

donde no pasa emisiones otacústicas con normalidad, evidenciándose hipoacusia neurosensorial bilateral por lo que se encuentra en seguimiento por servicio de otorrinolaringología. Adicionalmente se realizó ecografía testicular que reportó criptorquidia derecha en seguimiento por servicio de cirugía pediátrica adoptando un manejo conservador con control periódico por consulta externa.

DISCUSIÓN

El síndrome Cornelia de Lange es una patología genética congénita del grupo de las cohesinopatías, con herencia heterogénea, amplia variabilidad fenotípica y algunas mutaciones génicas implicadas en su etiología. Su prevalencia a nivel mundial, es de aproximadamente 1:10.000 nacidos vivos ⁽³⁾, sin embargo, a nivel latinoamericano y

en nuestro país no se conocen con certeza estos datos, posiblemente por su dificultad diagnóstica, y/o por falta de reportes del mismo.

El CLS, es causado por diferentes alteraciones en los genes que producen las proteínas que conforman el complejo,

de cohesinas, encargado de la cohesión de las cromátidas, la recombinación de ADN y la correcta distribución cromosómica durante la mitosis.⁽³⁾ Estos genes son el NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 y el HDAC8, de los cuáles el más comúnmente mutado es el NIPBL, que se encuentra en un 80% de los casos.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Es importante definir todas las alteraciones que tiene el paciente, ya que la severidad de los cuadros de CLS se relacionan directamente con el gen o los genes afectados. A su vez estos ayudan a definir el modo de herencia, historia natural, riesgos de recurrencia para la familia y la probabilidad que tiene el paciente de heredar el síndrome a su descendencia. Los pacientes con CLS clásico o tipo I presentan mutaciones en el gen NIPBL; las alteraciones de los genes SMC3, SM1CA, RAD21 y HDAC8 se relacionan con un CLS no clásico, o tipo II⁽³⁾⁽⁶⁾

En la expresión fenotípica de un CLS se puede observar que las características clínicas cambian según su variante fenotípica, como es el caso de un CLS de tipo completo o clásico, donde observaremos características patognomónicas como la presencia de sinofridia, cejas pobladas y gruesas, un labio superior fino, alteraciones en las extremidades superiores como sindactilia, oligodactilia o amelia, entre otras.

En cambio, en el CLS de tipo incompleto o no clásico hay menos expresión fenotípica y pueden verse alteraciones que se comparten con el tipo clásico como restricción de crecimiento intrauterino, manos pequeñas, retraso psicomotor, etc.⁽⁷⁾

Si bien es cierto que la mayor parte de casos de CLS, son diagnosticados post-natalmente, y por ende el examen físico exhaustivo posee un papel importante en el algoritmo diagnóstico, existen ciertos hallazgos específicos en los exámenes ecográficos que nos harán sospechar del mismo. Entre estos rasgos podemos identificar la alteración característica de las extremidades superiores junto con restricción del crecimiento intrauterino del feto. Las características antes mencionadas no son exclusivas ni específicas del síndrome. Es necesario evidenciar otras alteraciones fenotípicas como depresión del puente nasal, un filtrum labial largo y aplanado, micrognatia y frente prominente. abultada, características que se observarían mejor con ecografía en tres dimensiones.⁽²⁾⁽⁸⁾ Tomando en cuenta estas especificaciones, no debemos olvidar que la ecografía es un examen imagenológico considerado operador-dependiente, por lo que requiere de la destreza y experiencia del profesional de salud para identificar esta patología.

Las características ecosonográficas no son diagnósticas por lo cual no se debe dar ninguna asesoría concreta. El ecosonografista podrá comentar a los padres los hallazgos encontrados indicando que hay una alta probabilidad de

que el feto presente un síndrome genético y que podría tratarse de CLS. En el reporte deberá constar la indicación clara de realizar un examen clínico estricto en el recién nacido para determinar el diagnóstico.

El neonatólogo que recibirá al recién nacido, debe estar informado de los hallazgos ecosonográficos para, en la sala de parto, realizar el examen físico inicial y poder solucionar posibles problemas propios del caso, como alteraciones respiratorias u otras eventualidades.

En la visita inicial a la madre, luego del parto, se le debe informar sobre el posible diagnóstico e indicar las pruebas complementarias que se van a realizar para confirmarlo. Se puede comentar la posibilidad de realizar estudios moleculares para determinar de forma concreta la o las mutaciones génicas que permitirán una asesoría más detallada. Estas pruebas poseen dos grandes dificultades que se deben tomar en cuenta, la primera es que no se dispone de ellas en el Ecuador y sólo se las puede realizar en ciertos países a nivel mundial, lo que conlleva un alto valor económico y entre 30 a 45 días de respuesta; la segunda consiste en que hasta un 40% de casos de CLS no presentan ninguna de las mutaciones incluidas en los paneles moleculares para el síndrome lo cual impide la confirmación molecular del mismo⁽³⁾. Por ello, no se considera la realización de estas pruebas de manera rutinaria, y se las realiza en caso de existir una duda profunda en el diagnóstico clínico y/o para realizar investigaciones sobre este síndrome y su etiología. Una vez realizado el diagnóstico clínico de CLS, cada uno de los pacientes deben ser evaluados de manera integral, identificando las malformaciones fenotípicas y los daños fisiológicos mediante la realización de estudios de laboratorio y las interconsultas de especialidad pertinentes para ofrecer un manejo integral y un tratamiento oportuno. Las alteraciones cardiológicas, renales, hernia diafragmática, problemas auditivos, visuales y la enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden ser complicaciones severas que requieran acciones inmediatas para evitar secuelas.

Un factor fundamental en el manejo de estos pacientes, además del tratamiento individualizado de acuerdo a su variante fenotípica, es el adecuado apoyo psicoterapéutico familiar. Este acompañamiento debe ser iniciado en el momento que el especialista indique a los padres el diagnóstico e idealmente deberá mantenerse durante toda la vida del paciente con CLS.

Desde el inicio, el médico tratante debe explicar de una manera sencilla, sin términos médicos y de manera comprensible y didáctica las malformaciones del paciente, la probable evolución y las complicaciones a lo largo de la vida y de acuerdo al tipo de CLS. Puede dar a conocer sobre la existencia de distintas fundaciones a nivel mundial en donde los familiares y posteriormente el paciente reciban más información, adelantos en distintos tipos de

terapias y el conocimiento de otros niños y/o adultos con CLS que ayudará a mejorar la relación intrafamiliar y académica del paciente. Estos contactos son importantes ya que las familias de estas asociaciones, generalmente, ya

han pasado por situaciones similares con sus hijos y probablemente tengan más experiencia en el manejo y cuidado de los mismos.

CONCLUSIÓN

Como conclusión final cabe destacar que el CLS es un síndrome caracterizado por una alteración en el complejo de cohesinas, importante en la reparación y la adecuada cohesión de las cromátides. Este puede generar las distintas variables fenotípicas que se expresan como un CLS clásico y no clásico. El diagnóstico de este síndrome es eminentemente clínico, ya que, en la vida intrauterina, si bien existen ciertas alteraciones que podríamos observar, estas no son exclusivas de CLS. En lo que respecta a sus pruebas moleculares, existe un 40% de pacientes que al someterse a las mismas no presentan alteración alguna.

Por esta razón, es importante realizar de manera adecuada una historia clínica completa, y un examen físico exhaustivo, para de esta manera diagnosticar y manejar de forma integral a estos pacientes. El CLS tiene prevalencia y frecuencia bajas, muchas veces es subdiagnosticado por la gran variabilidad fenotípica o por la falta de conocimiento de sus características patognomónicas; es importante que, frente a evidencia intrauterina ecográfica de restricción del crecimiento y malformaciones múltiples, se incluya este síndrome en el diagnóstico diferencial. Posterior al nacimiento del producto se podrá confirmar o descartar el mismo.

CORRESPONDENCIA

mathiassalazar70@gmail.com
editor@revistafecim.org

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juste JP, Molina MPR, Uriol BP. Síndrome de cornelia de lange. *Rev Esp Pediatr.* 2009;65⁽¹⁾:66–73.
2. Kinjo T, Mekaru K, Nakada M, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019;2019 (Figure 3):1–3.
3. Hague J, Twiss P, Mead Z, Park SM. Clinical Diagnosis of Classical Cornelia de Lange Syndrome Made From Postmortem Examination of Second Trimester Fetus With Novel NIPBL Pathogenic Variant. *Pediatr Dev Pathol.* 2019;22⁽⁵⁾:475–9.
4. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2015;88⁽¹⁾:1–12.
5. Sarogni P, Pallotta MM, Musio A. Cornelia de Lange syndrome: From molecular diagnosis to therapeutic approach. *J Med Genet.* 2020;57⁽⁵⁾:289–95.
6. Meshram GG, Kaur N, Hura KS. Cornelia De Lange Syndrome In A 4-Year-Old Child From India: Phenotype Description And Role Of Genetic Counseling. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2018;72⁽⁴⁾:297–9.
7. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018;19⁽¹⁰⁾:649–66.
8. Taqua Blanca R, Lorena Sabonet M, Patricia Perez-Moneo P, Maria Luisa Perez E, Sanchís A, Maria Reyes Balanzá C. Diagnostico prenatal en Síndrome de Cornelia de Lange a propósito de 2 casos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83⁽¹⁾:93–8.