

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE [CORNELIA DE LANGE SYNDROME]

Johnny Paz Valderrama¹, Julio Neyra Pinto², Manuel Ticona Rendón³.

¹ Médico Pediatra Asistente, Hospital Hipólito Unanue Tacna. Profesor invitado Facultad de Ciencias Médicas, UNJBG.

² Médico Pediatra Asistente, Departamento Pediatría, Hospital III EsSalud Daniel Alcides Carrión. Profesor invitado Facultad de Ciencias Médicas, UNJBG.

³ Médico Pediatra y Neonatólogo. Profesor Principal. Facultad de Ciencias Médicas, UNJBG.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cornelia de Lange es poco frecuente en nuestro medio, pero tiene múltiples malformaciones. Se caracteriza por hipertrichosis en la cara, el labio superior delgado, micromelia, restricción del crecimiento intrauterino y retraso en el desarrollo pre y postnatal. Es una entidad heterogénea, su ocurrencia familiar es rara. Su patrón es autosómico dominante, es poco probable que sea recesivo. En Alemania se identificó al gen causal de la enfermedad, denominado NIPBL; y se estableció que mutaciones de éste, podrían causar el síndrome de Cornelia. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico. **Caso clínico:** Recién nacido de madre multigesta de 40 años, con embarazo de 37 semanas. Con 7 controles prenatales, nace de parto eutócico, y se obtuvo un recién nacido de sexo femenino, quien falleció al mes y 22 días con el Diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange, Bronconeumonía Aspirativa e Insuficiencia Cardíaca Congestiva. **Discusión:** Los hallazgos clínicos permitieron hacer el diagnóstico de síndrome Cornelia de Lange tipo I o forma clásica. Cuando se ve el síndrome clásico el diagnóstico es clínico. Los casos leves o variantes atípicas del síndrome pueden requerir para confirmar el diagnóstico un análisis molecular del ADN. En otras realidades actualmente se están creando bases de "mapas tridimensionales" de rostros de estos pacientes de tal modo que a través de computadoras se escaneen las caras y se determine si es compatible o no con el síndrome. Recomendamos en nuestro medio que el tratamiento debe individualizarse, con un equipo multidisciplinario de especialistas, en función del grado de capacidad mental y del tipo de las malformaciones anatómicas que posea el recién nacido que tengamos enfrente. Con base en la revisión de la literatura, se seleccionaron las características que sugieren la identificación de dicho caso con base en el examen físico del recién nacido.

Palabras clave: Síndrome de Brachmann; Síndrome de Cornelia de Lange; gen NIPBL, Anomalías en extremidades superiores; Restricción de crecimiento intrauterino.

ABSTRACT

Introduction: The Cornelia de Lange Syndrome is unfrequented in our community, but has several malformations. This is characterized by hypertrichosis in the face, a thin upper lip, micromelia, less intrauterine growth, and less development pre and post natal. This is a heterogeneous entity, and its familiar occurrence is weird. Its patron is dominant autosomic, is not probable to be recessive. In Germany the causal gen was identify, and noun NIPBL; and establish the mutation that can cause the Cornelia de Lange Syndrome. The diagnosis is mainly clinic. **Clinical Case:** Newly born of a multi gestation mother of 40 years old, with 37 weeks pregnant, in a eutocic born of a female who dies in a month and 22 days with the diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome, Bronchopneumonia and Cardiac Congestion Insufficiency. **Discussion:** The clinical view let us diagnosis the Cornelia de Lange Syndrome Type I or Classic. When we found a classic type the diagnosis is clinic. The not severe types or atypical variants of the syndrome can require a DNA molecular analysis to verify the diagnosis. In other places they are creating database of "tridimensional maps" of the face of this patients so the computers scan the faces and determine if these are compatible with the syndrome. In our media the treatment should be individualize, with a multidiscipline specialist team, in function to the mental capacity and the kind of anatomical malformation. With the literature revision we select the characteristics that suggest the identification of this case in base to the Physic exam of the newly born.

Key words: Brachmann syndrome, Cornelia de Lange syndrome, NIPBL gene, anomalies in upper extremity, restriction of intrauterine growth.

INTRODUCCIÓN

El primer caso de Síndrome Brachmann - de Lange o Cornelia de Lange (SCDL), fue descrito por el Dr. W. Brachmann en 19161 y posteriormente en 1933 la Dra. Cornelia Catharina de Lange (Alkmaar, 1871-1950) describió dos casos con similares características^{2, 3}, por lo cual este síndrome lleva sus nombres.

El síndrome es poco frecuente, con una prevalencia de 0.6 por 100,000 nacidos vivos (NV)⁴, y difiere según las poblaciones estudiadas. En España la prevalencia es de 0.97 por 100,000 NV⁵ y en Estados Unidos es de 1 por 10,000 NV⁶. En nuestro medio no hay reportes de su prevalencia.

Su diagnóstico es básicamente: clínico; se basa en el reconocimiento de los rasgos fenotípicos faciales característicos, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías en las extremidades, retardo del desarrollo postnatal y retardo mental⁷. El fenotipo facial se caracteriza por microbraquicefalia, línea frontal de implantación del cabello es baja,

pestañas largas, hipertrichosis con cejas en media luna y sinofris, implantación baja de orejas, puente nasal bajo, fosas nasales antevertidas, filtro largo y boca en forma de carpa con labios finos, prognatismo maxilar y micrognatia^{8,9}.

Las anomalías de los miembros superiores pueden ser mayores o menores según el grado de discapacidad que produzcan, como micromelia, focomelia, implantación proximal de los pulgares, oligodactilia, agenesia o hipoplasia del cúbito, sindactilia y línea simiana. El llanto es típico y algunos pacientes pueden presentar convulsiones. También se han observado anomalías oculares, esqueléticas, cardíacas, digestivas, neurosensoriales, dermatológicas, genitales y endocrinas^{8,10}. El SCDL se asocia, además, con alteraciones del comportamiento^{11, 12, 13}.

La expresión de estas características es variable por lo cual Berney et al.¹⁴ propusieron clasificar los pacientes según la severidad de los hallazgos en tipo I o clásico y tipo II o leve.

En la forma clásica (tipo I) del SCDL, los pacientes aformaciones mayores¹⁴.

presentan restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), retardo psicomotor moderado a profundo y malformaciones mayores que producen discapacidades severas o la muerte. En el tipo II o forma leve, las características faciales y anomalías esqueléticas menores son similares a las del tipo I; sin embargo, los problemas funcionales del síndrome pueden desarrollarse en el tiempo o expresarse parcialmente. Por lo general hay un retardo psicomotor leve a límite, una restricción del crecimiento pre y postnatal menos severo y ausencia de malformaciones mayores¹⁴. La etiología del síndrome Cornelia de Lange no se conoce. Casi todos los casos son esporádicos pero se han descrito algunos familiares con patrones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva¹².

Los estudios citogenéticos son normales en la mayoría de los pacientes, aunque se han documentado múltiples casos con alteraciones en el cromosoma 3, algunos con duplicación específica del área q21-qter y otros con deleciones del brazo largo. También se sabe de casos familiares que presentan una translocación equilibrada con puntos de quiebre en 3q26.3 y 17q23.1, por lo cual algunos autores proponen que el gen causante del SCDL se puede localizar en la región 3 q26.3. Hay informes de otras translocaciones equilibradas de novo, que se asocian con el SCDL como 5p13.1 y 13q12.1, y que comprometerían otros genes diferentes a los del cromosoma 3¹³.

Recientemente Tonkin et al.¹⁴, en estudios de biología molecular en 4 casos esporádicos y 2 familiares del SCDL, informaron mutaciones en el gen NIPBL (Nipped-B gene like) localizado en la región 13.2 del brazo largo del cromosoma 5. Este gen codifica una proteína que promueve la expresión de otros genes pero se desconoce su función exacta para regular el desarrollo. Los autores nombraron esta proteína como delangina y es homóloga con la familia de las adherinas cromosomales con papeles diversos en la cohesión de cromátidas hermanas, la condensación de los cromosomas y la reparación del ADN¹⁴.

Algunos autores han propuesto dentro de la clasificación considerar el SCDL tipo III para los casos donde haya relaciones con exposición a agentes teratógenos, deleción del ADN mitocondrial o anomalías cromosómicas¹⁵. El objeto de este trabajo es agregar a la bibliografía existente un caso más de síndrome de Cornelia de Lange y sugerir características fenotípicas que se deberían tener en cuenta para hacer el diagnóstico al nacimiento. Además, revisar los aspectos actuales de más interés en este síndrome.

Descripción del caso

Recién nacido de madre multigestante de 40 años, con embarazo de 37 semanas, a quien se le realizaron 7 controles prenatales en las cuales no se encontró alteraciones, nace de parto eutócico, y se obtuvo un recién nacido de sexo femenino, quien falleció al mes y 22 días con el Diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange, Bronconeumonía Aspirativa e Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Los padres no autorizaron la autopsia neonatal.

Hallazgos: Recién nacido de sexo masculino de 37 semanas de E.G.; con peso de: 2,300 grs.; talla: 44 cm; perímetro cefálico: 30 cm; todos por debajo del percentil 5 para la edad gestacional, lo que corresponde a una restricción severa y simétrica del crecimiento intrauterino.

Facies dismórfica, fontanela anterior de 4 x 3 cms., fontanela posterior de 2 x 3 cms., cabello de implantación baja anterior y posterior, hirsutismo marcado, cejas muy pobladas y unidas en la línea media (sinofris), pestañas largas, puente nasal ancho y bajo, fosas nasales antevertidas, filtro largo, boca en tienda de campaña con labios delgados y micrognatia (Foto 1).



Foto 1.

Foto 2.

Las extremidades superiores presentaban acortamiento del brazo y antebrazo, sin movilidad en la articulación del codo, con clinodactilia del quinto dedo de mano izquierda (Foto 2).

Las extremidades inferiores tenían dedos hipoplásicos. (Foto 3).



Foto 3.

Foto 4.

En piel se observa hirsutismo generalizado (Foto 4). Genitales externos masculinos hipoplásicos.

En el examen de tórax se encuentra q el murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares, ruidos cardíacos normofonéticos, soplo sistólico II/VI irradiado a todos los focos cardíacos. En abdomen no se palpan visceromegalias, ruidos hidroaéreos normales.

DISCUSION

Base genética.- Es una entidad heterogénea, esporádica en el 99% de casos, su ocurrencia familiar es rara, aunque se ha reportado familias enteras con este síndrome. Su patrón es autosómico dominante, es poco probable que sea recesivo. En Alemania han hecho recientemente la correlación genotipo-fenotipo de este síndrome. Tras el análisis genético, se identificó al gen causal de la enfermedad, denominado NIPBL; y se estableció que mutaciones de éste, podrían causar el síndrome de Cornelia. En esa investigación, se han encontrado mutaciones del NIPBL, en el 56% de las muestras obtenidas y éstas serían las responsables del origen del síndrome. Se estableció que el cambio en el NIPBL es el resultado de una nueva mutación en el óvulo o espermatozoide individual, es decir, que las familias que tienen hijos con el síndrome de Cornelia, no tendrán un mayor riesgo de tener en el futuro más hijos afectados.

mutaciones del NIPBL, en el 56% de las muestras obtenidas y éstas serían las responsables del origen del síndrome. Se estableció que el cambio en el NIPBL es el resultado de una nueva mutación en el óvulo o espermatozoide individual, es decir, que las familias que tienen hijos con el síndrome de Cornelia, no tendrán un mayor riesgo de tener en el futuro más hijos afectados.

Rasgos clínicos.- Puede haber deficiencia en el crecimiento prenatal y postnatal, prematuridad, disminución de la succión, llanto de tono bajo durante el periodo neonatal, retraso general del desarrollo, hipertonia inicialmente, infecciones respiratorias recurrentes, reflujo gastroesofágico, falla para medrar, estatura baja, hipertricosis, hirsutismo, con vello pronunciado en espalda y extremidades.

Características craneofaciales:

Microcefalia (98%), Braquicefalia, implantación baja de cabello tanto frontal como occipital (92%), facies inexpresiva, hipertelorismo, sinofris (cejas prominentes y confluyentes uniéndose en la nariz) (99%), pestañas largas y curvadas (99%), puente nasal deprimido (83%), nariz pequeña y fosas nasales antevertidas (88%), micrognatia (84%), filtro largo y prominente (94%), labio superior delgado y comisuras bucales hacia abajo (94%), erupción retrasada de los dientes, separación amplia entre dientes (86%), paladar abovedado (86%), orejas velludas de implantación baja y pabellones auriculares hacia afuera (70%), cuello corto (66%)

Anomalías del ojo:

Estrabismo, nistagmo (37%), miopía (60%), ptosis (45%), micro córnea, astigmatismo, atrofia óptica, coloboma, pupilas excéntricas, microftalmia, escleras azules.

Anomalías de los miembros superiores:

Micromelia (extremidades cortas) (93%), ectrodactilia/oligodactilia/focomelia (27%), clinodactilia del quinto dedo (74%), manos pequeñas, implantación proximal del pulgar (78%), pliegues sobrantes o membranas interdigitales, contractura en flexión de codos (64%), limitación en la supinación-pronación.

Anomalías en las extremidades inferiores:

Pies pequeños, sindactilia del segundo y tercer dedos del pie (86%), tendón de Aquiles corto (deformidad equina), pie plano, talón valgo, contractura en flexión de rodillas.

Anomalías del SNC:

Retardo mental variable hasta coeficiente normal de la inteligencia, convulsiones (23%), desarrollo anormal del lenguaje, deficiencia auditiva (60–100%), hipertonia/hipotonía, desórdenes de la conducta, alteraciones del sueño, agresividad (55%), tendencias autodestructivas (44%), hiperactividad (40%), comportamiento autista, movimientos repetitivos estereotipados, respuesta de placer debido a estimulación vestibular o movimientos vigorosos.

Otras anomalías:

Pezones y ombligo hipoplásicos y pequeños (53%); problemas cardíacos (15–20%) tales como: CIV, CIA, PDA, valvulopatía aórtica, hipoplasia aorta, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot; problemas lmar (51%), patrones de huellas digitales hipoplásicas.

gastrointestinales como: hernia inguinal, hernia hiatal, hernia diafragmática congénita, duplicación intestinal, mal rotación de colon, estenosis pilórica, reflujo gastroesofágico; problemas genitourinarios: riñones hipoplásicos o quísticos, genitales externos hipoplásicos, criptorquidia, hipospadias, labios mayores hipotrofos, útero septado o bicorne; anomalías en

dermatoglifos: surco transversal palmar (51%), patrones de huellas digitales hipoplásicas.

Investigaciones a considerar.-

Cuando se ve el síndrome clásico el diagnóstico es clínico. Los casos leves o variantes atípicas del síndrome pueden requerir para confirmar el diagnóstico un análisis molecular del ADN sobre el gen NIPBL en el cromosoma 5p. En otras realidades actualmente se están creando bases de "mapas tridimensionales" de rostros de estos pacientes de tal modo que a través de computadoras se escaneen las caras y se determine si es compatible o no con el síndrome. La debilidad de esta nueva tecnología es que se almacenarán datos solamente de la raza caucásica lo cual limita su utilidad y de todos modos es algo novedoso y muy costoso para nuestra realidad.

Manejo.-

Recomendamos en nuestro medio que el tratamiento debe individualizarse, con un equipo multidisciplinario de especialistas, en función del grado de capacidad mental y del tipo de las malformaciones anatómicas que posea el recién nacido que tengamos enfrente. La mortalidad, en las referencias investigadas, es alta, casi 5 veces superior a la población general; la causa más común, neumonía, seguida por las malformaciones cardíacas y digestivas, sin hallar especificidad en éstas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brachmann W. Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer flughautbildung in den ellenbeugen, sowie anderen abnormalitäten (zwerghaftigkeit, halsrippen, behaarung). *Jah Kinder Phys Erzie* 1916; 84: 225-235.
2. Lange C. Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis). *Arch Med Enfants* 1933; 36: 713-719.
3. <http://disnnetnoticias.blogspot.com/>
4. Beck B. Epidemiology of Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 631-638.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Félix V, Jiménez N, Gómez-Ullate J, López JA, et al. Síndrome de Brachmann de Lange en nuestro medio: características clínicas y epidemiológicas. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 293-298.
6. Opitz JM. Editorial comment: the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1985; 22: 89-102.
7. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome. En: Cassidy S, Annanson J (eds.) *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley- Niss; 2001. p. 85-102
8. <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol37No4/pdf/v37n4a11.pdf>.
9. Avery, Gordon B. *Neonatology*, 5ta ed. Editorial Panamericana. 2002. Argentina.
10. Jones K, Smith DW. *Recognizable patterns of human malformations*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1997. p. 374-375.
11. Bryson Y, Sakati N, Nyhan WL, Fish CH. Self-mutilatory behavior in the Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Defic* 1971; 76: 319-324.
12. Shear S, Nyhan L, Kirman H, Stern J. Self-mutilative behavioral as a feature of the Lange syndrome. *J Pediatr* 1971; 78: 506-509.
13. <http://www.cdlsusa.org/publications/articles.shtml>.
14. Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 333-336.
12. Smith M, Herrell S, Lusher M, Lako L, Simpson C, Wiestner RS, et al. Genomic organisation of the human chordin gene and mutation screening of candidate Cornelia de Lange syndrome genes. *Hum Genet* 1999; 105: 104-111.
13. McKusick V, Dolan S. Cornelia de Lange syndrome; CDLS. OMIM. [en línea] 14 julio del 2004. [Fecha de acceso 29 noviembre 2004]. URL disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=122470>
14. Tonkin T, Wang J, Lisgo S, Bamshad J, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nature Genet* 2004; 36: 636-641.
15. Van Allen M, Filippi G, Siegel-Bartelt J. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. *Am J Med Genet* 1993; 47: 947-958.