

Síndrome de Cornelia de Lange tipo III: a propósito de un caso. Revisión de literatura

Drs. María I. Palmero, Ada Matute, Solange Rodríguez, Manuel Marrugo, Rhaiza Rojas

Maternidad "Concepción Palacios". Departamento de Neonatología

RESUMEN

Se presenta el caso, un recién nacido masculino, pretérmino, que al examen físico presenta: cráneo pequeño, pestañas largas y rizadas, puente nasal plano, cejas delgadas y unidas en la línea media, hipertrichosis universal, con alteraciones cardíacas; se palpa masa en región mesogástrica de 2 x 2 cm. Al 9° día presenta paro cardio-respiratorio sin respuesta a maniobras de resucitación ni otras medidas, y fallece 30 minutos después.

Palabras clave: Síndrome de Cornelia de Lange.

SUMMARY

We report the case of a preterm male new born, that to the physical examination presents: small head, long and curled eyelashes, flat nasal bridge, thin and eyebrows united in the mean line, universal hypertrichosis, with cardiac alterations; mesogastric mass of 2 x 2 cm. On 9th day, present cardio-respiratory arrest and death in 30 minutes.

Key words: Syndrome Cornelia de Lange.

INTRODUCCIÓN

Cornelia de Lange, en 1933, describió un síndrome con signos y síntomas que involucraban grados variables de retardo mental, anomalías de miembros superiores, retardo de crecimiento y rasgos faciales determinados (1). Es un síndrome congénito, en descendientes de padres consanguíneos, por herencia autosómica recesiva. Se han descrito casos de madre, padre e hijo y se ha establecido, como una mutación rara y aleatoria de causa desconocida (2); la mayoría de los casos son esporádicos. Tiene una frecuencia cercana de 1/10 000 a 1/30 000 personas, sin predominio en cuanto al sexo. Los pacientes con este síndrome pueden presentar: pestañas largas, sinofridia, microcefalia, nariz pequeña y respingada, hirsutismo, ángulos bucales hacia abajo, labios finos, narinas antevertidas, deformidades en manos y pies, miembros superiores malformados, con implantación proximal de los pulgares, grito de tono bajo; los varones pueden presentar: criptorquidia, hipospadias y genitales pequeños (3,4). Existen tres tipos; el tipo I o forma clásica; tipo II o forma más leve, menos daño neurológico y menos afectación física; tipo III

con gran variabilidad clínica (5). La evaluación y seguimiento debe ser multidisciplinario. La presente comunicación se basa en múltiples malformaciones encontradas en el recién nacido.

Presentación del caso

Recién nacido masculino pretérmino/ pequeño para la edad de gestación; producto de madre de 26 años, I gesta, 0 para, con embarazo controlado (10 controles); presenta restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), desde las 26 semanas de gestación. Por fecha de última menstruación (FUM) tenía 34 semanas y 35 más 4 días por Ballard. Se practicó cesárea por bienestar fetal comprometido (4/10); rotura de membranas: líquido claro. No lloró ni respiró al nacer; se suministró O₂ con mascarilla y estimulación táctil; Apgar: 4, 6 y 8 puntos respectivamente. Peso: 1 200 g.; talla: 42 cm, perímetro cefálico: 27 cm. Al examen físico: cráneo pequeño, pestañas largas y rizadas, puente nasal plano, cejas delgadas y unidas en la línea media, hipertrichosis universal, ruidos cardíacos taquicárdicos, frecuencia cardíaca: 158 por minuto,

con soplo V / VI, multifocal; murmullo presente, pero bulosos abundantes en ambos hemitórax, frecuencia respiratoria: 59 por minuto; presencia de genitales externos masculinos, pero con ausencia de testículos en bolsas escrotales y presencia de hipospadía; miembro superior derecho hipoplásico y termina en un solo dedo, miembro superior izquierdo con agenesia del 4º dedo; se palpa masa en región mesogástrica de 2 x 2 cm, no dolorosa a la palpación.

Se practica ecosonograma abdominal que reporta: hepatoesplenomegalia, con riñón derecho pequeño, e impresiona como con fusión del polo inferior con el izquierdo. Se evalúa por el servicio de cardiología de nuestra institución: Comunicación interventricular (CIV) subaórtica más estenosis pulmonar con membrana supra valvular. Se evalúa por consulta de genética concluyendo: rasgos físicos compatibles con síndrome de Cornelia de Lange. Se indica tratamiento con ampicilina más gentamicina; sin embargo, por deterioro clínico al 3º día de vida, se rota a cefepine más amikacina; al 7º día, presenta movimientos tonicoclónicos en miembro inferior izquierdo y sangrado por piel, mucosas y vía digestiva, se rotan nuevamente antibióticos a meropenem más netromicina más anfotericina B más fenobarbital y se le suministran hemoderivados. Al 9º día, presenta paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de resucitación, fallece 30 minutos después.

El resultado de la autopsia informa: focomelia de miembro superior derecho; sindactilia de miembro superior izquierdo; hipertrichosis universal; criptorquidia; hipospadía; comunicación interventricular; riñón en herradura; hemorragia cerebral intra-parenquimatosa; hemorragia pulmonar; quiste de mesenterio; coagulación intravascular diseminada; hematoma en parénquima hepático y se establece como diagnóstico: síndrome de Cornelia de Lange.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange es un conjunto de anomalías, cuyas bases genéticas y bioquímicas, son desconocidas. Se ha descrito en hermanos, en gemelos idénticos, sugiriendo herencia autosómica recesiva; la recurrencia entre hermanos es de 2 % al 5 %.

Fue publicado por Cornelia en 1933, quien vinculó ciertos signos y síntomas que abarcaban: retraso de crecimiento pre y posnatal, retardo men-



Figura 1. Fotografía, al 2º día de vida.

tal, anomalías de miembros superiores y rasgos faciales determinados (1). En los actuales momentos se conoce también como síndrome de Brachmann, de Lange o de Cornelia de Lange, o De Lange (1,2). El estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC), ha informado una prevalencia neonatal mínima de 0,97/100 000 nacidos vivos (1).

El cuadro clínico es variable en intensidad, desde formas mayores o severas y las formas menores o poco sintomáticas (3). De los tipos del síndrome: el III, muestra una gran variabilidad clínica, los rasgos faciales son similares, pero de expresión parcial; se aprecian anomalías cromosómicas y hay exposición a teratógenos (alcohol, ácido valpróico, dilantina), durante el embarazo, tenemos un fenotipo similar. Se ha visto en la duplicación del brazo largo del cromosoma 3. En nuestro paciente, además de los rasgos faciales existían múltiples malformaciones anatómicas.

Entre las manifestaciones clínicas más importantes en el período neonatal tenemos: dificultad para la alimentación 77 %, reflujo gástro-esofágico 48 %, patología respiratoria recidivante 25 %, sordera en grado variable 20 %, malformaciones cardíacas 25 %, patología genitourinaria 73 %, reflujo vésico-ureteral 12 % (criptorquidia en varones o hipoplasia genital 57 %), patología intestinal 48 %, defectos oculares 50%, limitación en la movilidad articular, sobre todo en los codos 64 %, implantación proximal del pulgar 72 %, clinodactilia 5º dedo 74 %, sonofridia o sinofrisis 99 %, nariz pequeña con orificios antevertidos 88 %, hirsutismo 78 %, pestañas largas 99 %, labios finos 94 %, filtro prominente 94 %, retraso psicomotor 30 % al 86

%, anomalías dermatoglíficas 51 % (4,5). Adquiere una infección y el resultado del hemocultivo (tomado a las 8 horas de vida), que reporta: *Pantoea aglomerans* y fallece al 9º de vida, por coagulopatía de consumo. La mortalidad, en las referencias investigadas, es alta, casi 3 veces superior a la población general; la causa más común, neumonía, seguida por las malformaciones cardíacas y digestivas, sin hallar especificidad en éstas. En los que se practicó autopsia, el hecho más significativo fue la microcefalia (1).

Preux y Rex, en 1983, publicaron 30 criterios para el diagnóstico basándose en la presencia o ausencia de distintos rasgos clínicos (la puntuación le da a uno u otro como positivo o negativo) para tener seguridad de la identificación del síndrome. Así, los defectos de las extremidades se valora en + 1,33 si están presentes y en - 0,77 si están ausentes, el retraso de crecimiento intrauterino en + 0,84 y - 0,26, respectivamente. Esto es válido mientras, no se tiene la disponibilidad de pruebas citogenéticas, bioquímicas o moleculares de diagnóstico (1,6).

La identificación de un gen en el síndrome de Cornelia de Lange, podría permitir el diseño de una prueba diagnóstica. En la edición electrónica de *Nature Genetics*, el equipo del Hospital de Filadelfia, Universidad de Drexel, Estados Unidos, han analizado 12 familias afectadas por el síndrome. Hasta hace poco el pronóstico era poco favorable y en la mayoría de los casos fatal. El control de los distintos factores que interfieren en la enfermedad permite, que la mayoría de las personas afectadas alcancen la edad adulta.

Tras el análisis genético, se identificaron 4 posibles genes causantes de la enfermedad, entre ellos uno denominado NIPBL; y se estableció que mutaciones de éste, el homólogo humano del gen "Nipped-B" de la *Drosófila*, podrían causar el síndrome de Cornelia. En el pasado, el diagnóstico derivaba de la evaluación del número de manifestaciones tangibles que pudieran ocurrir, pero no estaban limitadas, sino que cursaba con múltiples malformaciones anatómicas y también cromosómicas. En el presente, se han encontrado mutaciones del NIPBL, en la mitad 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 espermio 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. Con el diagnóstico del gen y gracias

a la creación de pruebas genéticas, sería posible confirmar un diagnóstico prenatal y ayudar a las parejas con un niño afectado (7).

Actualmente, se cree que más de 10 000 individuos en Estados Unidos, tienen niños con el síndrome, y no se están beneficiando de los servicios adecuados; por tanto la Fundación de Cornelia de Lange, ubicada en Avon, Connecticut, han lanzado la campaña "Encontremos a un niño" ("*find one child*"), para descubrir individuos no diagnosticados y así poder ayudarlos.

Se podría concluir que con el avance en la investigación de la célula madre, se podrían obtener los medios para alterar el gen cerca de la concepción, antes del nacimiento y obtener de esa manera un producto sano (8). Sin embargo, pasarán muchos años antes que esta prueba esté disponible en nuestro medio, por lo tanto, el tratamiento ha de ser individualizado, 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.

Al Dr. Oscar Agüero, por su ayuda y su paciencia con la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Fernández T J, Tango B C. Síndrome de Cornelia de Lange. Disponible en: http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatria/temas/temas/html/tema_10/clinica.htm.
2. Murray F. Malformaciones congénitas. En: Gordon B Avery, editor. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1990.p.42.
3. Síndrome de Cornelia de Lange. Disponible en <http://www.zonapediatrica.com/mod-htlmpages-display-pid-345.html>
4. Síndrome de Cornelia de Lange. Disponible en: <http://enebro.pntic.mec.es.../fpedro/Cornelialange.htm>.
5. Paisán Grisolia L. Signos de alarma. Disponible en <http://www.svnp.es/Documen/signosdealarma.htm>.
6. Rogido M. Síndromes cromosómicos. En: Rogido M, Sola A, editores. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Fisiopatología y terapéutica. Buenos Aires: Editorial Científica Interamericana; 2001.p.162-173.
7. Dugosh M. Identificado Gen del Síndrome de Cornelia de Lange. 2004. Disponible en: <file://C:\DOCUME1\ADAMINI1\CONFIG1\Temp\0DQNJHEP.htm>.
8. "Encuentre a un niño". Disponible en: awaresss@cdisusa.org.