

Reporte de un Caso Clínico

Síndrome Cornelia de Lange

RANGEL-BECERRA W¹, AGUIN-MELENDZ V²

INTRODUCCIÓN

La primera publicación de este síndrome corresponde a la Dra. Cornelia de Lange, quien en 1933, en Holanda, describe dos casos, los cuales debido a su complejidad los denominó "*typus degenerativus amstelodamensis*" según el esquema biológico de clasificación.¹ La prevalencia para algunos autores es de 0.5 a 10/10,000 habitantes,² para otros es de 1 por 10,000 nacidos vivos. El cuadro se presenta en personas que aparentemente son homocigotas por una mutación recesiva.^{1,2}

El Síndrome Cornelia de Lange (SCDL) se diagnostica básicamente a través de la clínica; observando los rasgos fenotípicos faciales característicos, limitación del crecimiento intrauterino, defectos en las extremidades, retardo del desarrollo postnatal y mental.³

Dentro de las dismorfias faciales destacan las cejas arqueadas con sinofris, pestañas largas, nariz corta con narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior delgado, comisuras de la boca hacia abajo y micrognatia.⁴ Los defectos de las extremidades se presentan en un rango variable, desde manos y pies pequeños, alteraciones en las falanges o huesos metacarpianos, hasta oligodactilia y defectos severos de reducción.^{1,3}

Las malformaciones oculares son frecuentes (atrofia óptica, exoftalmos, opacidad corneal, nistagmus), el cuello es corto y el tórax cilíndrico, de las extremidades, las superiores son las que con mayor frecuencia presentan malformaciones, estas se caracterizan por micromelia y se presentan casos de focomelia: sindactilia, clinodactilia del primer dedo y la implantación alta del pulgar.^{3,4}

Otras alteraciones encontradas son problemas de alimentación, anomalías gastrointestinales, como reflujo gastroesofágico, malrotación intestinal y estenosis pilórica, sordera, defectos palatinos, anomalías genitourinarias, como criptorquidia e hipospadia, compromiso de la función renal, defectos cardíacos, hernias diafragmáticas, rasgos autistas con autoagresión y convulsiones en un 20%.^{5,6} Sin embargo, en algunos casos descritos en la literatura han sido reportados sin retardo o con un coeficiente intelectual (CI) normal bajo.²

La expresión de estas características es variable por lo cual Berney et al.⁶ propusieron clasificar los pacientes según la severidad de los hallazgos en tipo I o clásico y tipo II o leve. En el tipo I, los pacientes se caracterizan por presentar restricción del crecimiento intrauterino, retraso psicomotor y

malformaciones de gran magnitud que producen discapacidades severas o la muerte. En el tipo II o forma leve, se presentan características faciales y defectos esqueléticos similares a las del tipo I; exceptuando que los problemas funcionales del síndrome pueden desarrollarse a lo largo del tiempo o expresarse parcialmente con anomalías menos severas.

Existen casos relacionados con exposición a agentes teratógenos, delección del ADN mitocondrial o anomalías cromosómicas, por lo que se ha propuesto considerarlo como SCDL tipo III.^{3,5,6}

El grado de severidad del síndrome varía mucho e incluso algunos pacientes llegan a su diagnóstico durante la adolescencia. Se ha descartado a algún factor de riesgo en el desarrollo de este síndrome y es importante su diagnóstico temprano para proveer a estos niños de programas de apoyo y manejo.

CASO CLÍNICO

Se trata de lactante femenino de 13 meses, única hija de padres no consanguíneos sin antecedentes familiares de patologías malformativas, ni de uso o abuso de potenciales teratógenos durante su gestación. Madre fallece a los 20 años por cáncer anal. El embarazo fue controlado en 7 oportunidades, complicada en el III trimestre con amenaza de parto pretérmino y preeclampsia. El parto fue por vía vaginal a las 36 semanas de gestación, con peso de nacimiento de 2,400grs y se desconoce su talla de nacimiento. En su evolución presentó retraso ponderoestatural y del desarrollo psicomotor. Se le diagnostica cardiopatía congénita al mes de vida.

Paciente acude a consulta del servicio de pediatría del Hospital "Dr. Ángel Larralde" Valencia, Venezuela, por presentar desde hace 8 días, tos húmeda emetizante, no cianotizante, ni ruborizante, concomitantemente con fiebre cuantificada de 39°C de predominio vespertino, un aumento del vello en la cara y dorso de ambos pies.

Al examen físico la lactante presenta 39°C, peso de 4.1kg y talla de 64 cms. Se evidenció retraso ponderoestatural y talla baja. Sus rasgos faciales eran toscos, con frente estrecha, sinofris con cejas muy pobladas y pestañas largas, fisuras palpebrales hacia abajo, nariz corta y ancha con narinas antevertidas, aumento de vello corporal, principalmente en la cara, e implantación baja del cuero cabelludo, pabellones auriculares de implantación

¹Escuela de Medicina, Universidad de Carabobo, ²Médico Cirujano.

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias al Dr. Wilmer Rangel Becerra, Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela, número telefónico: 02-414-4132390. Correo electrónico: wilmer_rangel_9@hotmail.com

Artículo recibido el 24 de junio de 2010

Artículo aceptado para publicación el 05 de abril de 2011

Este artículo podrá ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y en www.hgculiacan.com



Imagen 1. Lactante con Síndrome de Cornelia de Lange

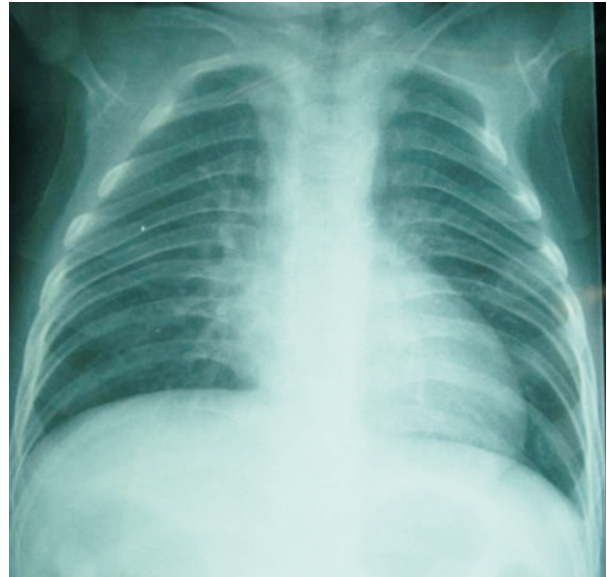


Figura 2. Neumonía basal derecha. Se evidencia una consolidación pulmonar con broncograma aéreo.

En las extremidades presentaba cúbito valgo, acortamiento de las falanges distales, pulgares digitalizados y cuarto pliegue en los dedos meñiques. Cardiopulmonar: soplo holosistólico grado II/IV. Ruidos respiratorios disminuidos en hemitorax derecho con crepitantes y roncus dispersos del mismo lado. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, hernia umbilical, hígado palpable. El examen neurológico muestra un paciente hipoactivo e hiporreactivo. **(Imagen 1)**

En los exámenes de laboratorio se evidencia una leucocitosis (19,500 /mm³) con neutrofilia (67%), Proteína C Reactiva positiva (12.8 mg/dl), velocidad de sedimentación globular positiva (25 mm/h) y alteraciones en la radiografía de tórax. **(Figura 2)**

En base a las características clínicas y paraclínicas, se establecieron los diagnósticos de neumonía basal derecha, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar moderada) y Síndrome Cornelia de Lange.

DISCUSIÓN

Dados los hallazgos de talla baja, retardo mental, microcefalia, dismorfias faciales, como frente estrecha, sinofris con cejas muy pobladas y pestañas largas, nariz corta y ancha con narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior delgado, aumento de vello corporal principalmente en la cara, implantación baja del cuero cabelludo, además de las alteraciones en las extremidades, se realizó el diagnóstico de Síndrome Cornelia de Lange tipo II.⁶ Asimismo, por la presencia de talla baja, retraso mental, microcefalia, nariz corta, filtrum largo, labio superior delgado, podría sospecharse el diagnóstico de Síndrome Alcohol Fetal (SAF),⁷ sin embargo los individuos con este cuadro presentan fisuras palpebrales pequeñas, a diferencia de esta paciente, en quien son largas. Además, en los afectados con SAF no se encuentra sinofris o hirsutismo, algo muy característico de esta paciente. Por otra parte, para este diagnóstico faltaría el antecedente de ingesta de alcohol por la madre durante el

embarazo, aunque éste es un dato que muchas veces es negado frente a la existencia de él.

El Síndrome Cornelia de Lange se caracteriza por presentar hallazgos faciales característicos como se hizo mención anteriormente, entre las que destacan microbraquicefalia, baja implantación del cabello y las orejas, sinofridia, pestañas largas, puente nasal deprimido, narinas antevertidas y labios finos. El diagnóstico diferencial en este caso se establece con retardo del crecimiento intrauterino y alteraciones en las extremidades superiores, las que destacan: síndrome de Grebbe, Síndrome de Child, Síndrome de Roberts y Síndrome de TAR, ninguno de los cuales presentan estas características fenotípicas.

El análisis de la literatura actual es rico en la descripción del fenotipo de estos pacientes, pero la etiología permanece en la oscuridad, siendo la traslocación genética la más aceptada; hecho aún no comprobado debido posiblemente a deficiencias en las técnicas, actualmente en uso para el estudio de los cromosomas.

La repercusión de esta enfermedad en el ámbito familiar puede tener consecuencias devastadoras. Hoy en día existen varias organizaciones internacionales dedicadas al estudio y manejo de estos pacientes que canalizan recursos y colaboración a familias de estos niños con pocos recursos.⁷

Son requeridos el inicio de un manejo completo y seguro del paciente con la intervención multidisciplinaria que abarca ayuda médica, asesoramiento familiar y estimulación psicomotora adecuada, para producir un mejor desempeño del niño y brindar una mejor calidad de vida, lo cual depende del diagnóstico temprano y certero de dicha patología.

Referencias

1. Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *American Journal of Med Genet* 1993;47: 959-964.
2. Borck G, Redon R, Sanlaville D, Rio M, Prieur M, Lyonnet S, Vekemans M, Carter NP, Munnich A, Colleaux L, Cormier-Daire V. NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet* 2004;41:128.
3. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome. En: Cassidy S, Annanson J (eds.) *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley- Niss; 2001.pp.85-102.
4. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A, Kline AD, Li H-H, Devoto M, Jackson LG, Krantz ID. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genes* 2004;75:610-623.
5. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 2004;47:940-946.
6. Leroy JG, Persijn J, Van de Weghe V, Oostra A, De Bie S, & Craen M. On the variability of the Brachmann-de Lange syndrome in seven patients. *Am J Med Genet* 1993;47:983-991.
7. Cebrian-Carretero JL, Lopez-Arcas-Calleja JM. Gastroesophageal reflux diagnosed by occlusal splint tintion. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Jan 1;11(1):26-8.