

## GENETICA

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE: REPORTE DE CASO****AUTORES:**

Mario Alberto Aceves-Aceves<sup>1,3</sup>, Ingrid de María Salazar-Dávalos<sup>1,2</sup>, Alejandro Marín-Medina<sup>1,2</sup>, Diana García-Cruz<sup>1</sup>, Juan Paulo Valdovinos-Maravilla<sup>3</sup>, María Fernanda Romero-Morán<sup>1,2</sup>, Gerardo Rodríguez-González<sup>1,2</sup>, Sara Anabel Alonso-Barragán<sup>1,2</sup>, Mirna Gisel González-Mercado<sup>1,2</sup>, Nory Omayra Dávalos-Rodríguez<sup>1</sup>, José Juan Gómez-Ramos<sup>4</sup>, Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez<sup>1,2</sup>

- 1) IGH, CUCS, Universidad de Guadalajara; México;
- 2) División de Genética, CIBO, IMSS, Guadalajara, México;
- 3) División de Investigación, HE, CMNO, IMSS. Guadalajara, México;
- 4) Servicio de Urgencias, HGZ 89. IMSS. Guadalajara, México.

Autor correspondiente:

Dra. en C. Ingrid Patricia Dávalos Rodríguez

Sierra Mojada 800. Colonia Independencia. C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

Tel: +52 33 36189410. Correo electrónico: ingriddavalos@hotmail.com

**SUMMARY**

**Cornelia de Lange Syndrome is a multisystemic disorder, clinical and genetical heterogeneity, and characterized by neurological alterations, craniofacial features such as arched eyebrows, synophrys, anteverted nares, "carp" mouth, gastrointestinal and musculoskeletal alterations. Mutations in NIPBL (MIM 608667) in more than 50% of cases and in genes SMC1A (MIM 300040), SMC3 (MIM 606062), RAD21 (MIM 606462) and HDAC8 (MIM 300269) have been reported. We present a 11-year-old male patient whose typical clinical features lead us to diagnose CdLS.**

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es un desorden multisistémico, descrito por Brachmann en 1916 y por la Dra. Cornelia de Lange en 1933. SCdL tiene una incidencia de 1:10,000 a 1:30,000 recién nacidos vivos (5). El SCdL presenta heterogeneidad genética, se han descrito 5 tipos; En el SCdL1 (MIM #122470), las mutaciones pueden estar presentes en más del 50% en el gen NIPBL (MIM 608667) con locus génico en 5p13.2, este gen codifica la proteína delangina que tiene una función importante

en el desarrollo, también se ha descrito SCdL2 (MIM #300590) causado por mutaciones en el gen SMC1A (MIM 300040) con locus génico Xp11.22, el SCdL3 (MIM #610759) por mutaciones en el gen SMC3 (MIM 606062) con locus génico en 10q25.2, el SCdL4 (MIM #614701) por mutaciones en el gen RAD21 (MIM 606462) con locus génico en 8q24.11, genes que codifican para el complejo cohesina y el SCdL5 (MIM #300882), causado por mutaciones en el gen HDAC8 (MIM 300269) con locus génico en Xq13.1 (1,2,8).

Recibido: 12 de setiembre, 2017

Revisado: 25 de setiembre, 2017

Aceptado: 3 de octubre, 2017

El SCdL muestra un patrón de herencia autosómico dominante (SCdL1, 3, 4) o ligado al X (SCdL2, 5), la mayoría de individuos afectados tienen mutaciones de novo (1,8). El SCdL está caracterizado por alteraciones neurológicas, craneofaciales, gastrointestinal y musculoesqueléticas. En 2007 se describieron criterios diagnósticos para SCdL propuestos por Kline (4).

Clínicamente los pacientes presentan talla baja prenatal proporcionada, facies típica, hirsutismo, baja implantación de cabello, sinofridia, cejas arqueadas, ptosis palpebral, pestañas pobladas y largas, pabellones auriculares gruesos y displásicos, rotados posteriormente y de baja implantación, mesofacies aplanada, nariz corta con puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, prominente y marcado, labio superior delgado, boca en "carpa", paladar alto y micrognatia; alteraciones en extremidades como pies y manos pequeñas, braquidactilia, clinodactilia del 5to dedo, pliegue palmar único, pueden presentar oligodactilia, en miembros pélvicos se puede presentar sindactilia del segundo y tercer dedos del pie, además de retraso en el desarrollo, principalmente con afectación en el lenguaje y adquisición de nuevas habilidades, tienden a presentar alteraciones en el comportamiento

(4,9). El diagnóstico de SCdL es principalmente clínico y el tratamiento es sintomático e individualizado (7). En este trabajo se describe un caso masculino con características clínicas de SCdL.

## REPORTE DE CASO

Se trata de un masculino de 11 años de edad, producto de la segunda gesta, obtenido vía cesárea a las 36 SDG indicada por preeclampsia, con peso de 2.100 kg y talla de 47 cm (ambas por debajo del percentil 3). Padres no consanguíneos, aparentemente sanos, sin antecedentes familiares de afección similar. Al año de edad fue hospitalizado por infección de vías respiratorias, se realizó ultrasonograma renal que reveló leve ectasia renal derecha y litiasis renal izquierda, la cual se resolvió espontáneamente.

A los tres años de edad a la exploración física presentó talla, peso y PC por debajo de percentil 3 (<pc3), ausencia del lenguaje y retraso psicomotor, hipertriosis generalizada, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, nariz corta y narinas antevertidas, boca en "carpa" con labios delgados y comisuras hacia abajo, clinodactilia del quinto dedo, pliegue palmar único, sindactilia del 2do y 3er dedos del pie y criptorquidia bilateral. Cariotipo por bandeó GTG en linfocitos

de sangre periférica fue normal 46 XY. Valoración cardiológica normal. Se realiza orquidopexia, reportando hipotrofia del testículo derecho. A la edad de 5 años el paciente presentó peso de 10.6kg (<pc3), talla de 87 cm (<pc3) y perímetro cefálico de 43.5 cm (<pc3), retraso psicomotor, retraso del lenguaje, facies peculiar (figura 1). La evaluación radiológica muestra desproporción craneofacial, fosa occipital prominente, silla turca elongada, cuerpos vertebrales ovoideos, xifosis media dorsal, hiperlordosis lumbar, disminución de la distancia interpedicular, raíces acetabulares ligeramente horizontalizadas, coxa valga bilateral, escotaduras ciáticas ligeramente cerradas. Se realiza ultrasonograma renal, el cual reporta nefrocalcinosis. Actualmente el propositus de 11 años de edad continúa con valores somométricos de talla, peso y perímetro cefálico por debajo de percentila

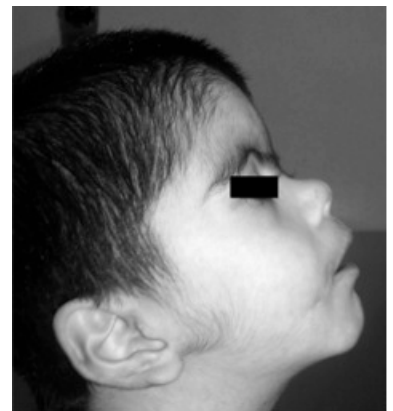


Figura 1. Paciente que presenta cejas arqueadas, sinofridia, puente nasal deprimido, filtrum largo, labios delgados con comisuras hacia abajo.

3, retraso del desarrollo, del lenguaje y psicomotor, presenta facies típica, hipertrichosis generalizada, características clínicas previamente mencionadas y alteraciones renales.

## DISCUSIÓN

El paciente presenta criterios clínicos de SCdL, acorde a Kline (4), cumple con la categoría facial con criterio principal (sinofridia, cejas arqueadas) y criterios secundarios (pestañas largas, nariz corta, narinas antevertidas, puente nasal deprimido, labios delgados) y criterios principales de la categoría de crecimiento (talla, peso y perímetro cefálico  $<p3$ ), de la categoría de desarrollo (retardo en el desarrollo y del lenguaje, dificultades de aprendizaje, retraso psicomotor), de la categoría de comportamiento y de la categoría de musculoesquelética (pliegue palmar único, clinodactilia de 5° dedo), y de categoría de piel (hipertrichosis generalizada), además antecedente de orquidopexia por criptorquidia bilateral y alteraciones renales. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico es principalmente clínico, con la presencia de signos y síntomas específicos, y retraso en el desarrollo neurológico (4,7). Se requiere la presencia de hallazgos faciales, específicamente la presencia de sinofridia con

cejas arqueadas, y tres o más características de la facies típica, como pueden ser pestañas largas, nariz corta con narinas antevertidas, filtrum prominente y largo, puente nasal deprimido o ancho, micrognatia o mentón cuadrado, labios delgados con comisuras hacia abajo, paladar alto o dientes ausentes o ampliamente espaciados, el paciente debe cumplir también con dos o tres criterios de las otras seis categorías, cumpliendo por lo menos con criterios que involucren una de las tres áreas mayores, crecimiento, desarrollo y comportamiento (4). El abordaje de los pacientes con SCdL debe ser multidisciplinario, enfocado a la prevención y tratamiento de complicaciones tratables, siendo necesario un manejo interdisciplinario e individualizado, los aspectos de tratamiento dependerán de las alteraciones que presenten, para optimizar los resultados de las diferentes terapias es necesario la realización del diagnóstico temprano y oportuno de las complicaciones tratables así como su prevención. Se debe procurar una optimización del desarrollo potencial y evaluación médica periódica (7). Cuando se realiza el diagnóstico clínico de estos pacientes se recomienda realizar valoración neurológica, cardiológica, nefrológica, oftalmológica, auditiva, gastrointes-

tinal y endocrinológica, además de valorar el desarrollo del paciente en la infancia, terapia del lenguaje y ocupacional, seguimiento del crecimiento del paciente y soporte familiar (4, 6, 7). El conocimiento y atención del Síndrome Cornelia de Lange ayuda a realizar un diagnóstico oportuno y tratar en forma temprana las complicaciones (3).

## RESUMEN

El síndrome Cornelia de Lange es un desorden multisistémico, con heterogeneidad clínica y genética, caracterizado por alteraciones neurológicas, alteraciones craneofaciales principalmente cejas arqueadas, sinofridia, narinas antevertidas, filtrum largo, boca en "carpa", alteraciones gastrointestinales y musculoesqueléticas. En el SCdL se pueden presentar mutaciones en el gen NIPBL (MIM 608667) en más del 50% de los casos y en los genes SMC1A (MIM 300040), SMC3 (MIM 606062), RAD21 (MIM 606462) y HDAC8 (MIM 300269). Se presenta un paciente masculino de 11 años de edad, cuyos datos clínicos permitieron efectuar el diagnóstico de SCdL.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. en C. Mario Salazar Páramo la revisión del manuscrito.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Dave U, Shetty D. Mutational screening and prenatal diagnosis in Cornelia de Lange syndrome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;(1): 27-31.
2. Harakalova M, van den Boogaard MJ, Sinke R, van Lieshout S, van Tuil MC, Duran K, Renkens et al. X-exome sequencing identifies a HDAC8 variant in a large pedigree with X-linked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face. *J Med Genet*. 2012;49(8):539-543.
3. Hosseininejad SM, Bazrafshan B, Alaei E. A case report of Cornelia de Lange syndrome in Northern Iran; a clinical and diagnostic study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):SD03-SD06.
4. Kline, A. D., Krantz, I. D., Sommer, A., Kliewer, M., Jackson, L. G., FitzPatrick, D. R., Levin A.V., Selicorni, A. (2007). Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(12):1287-1296.
5. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID & Musio A. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1589-1596.
6. Mehta DN, Bhatia R. Cornelia De-Lange Syndrome: A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2013;2:115-118.
7. Mikolajewska, E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome—review of the literature. *Adv Clin Exp Med*.;22(4):571-577.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore,MD), sep 2017, disponible en <http://omim.org/>
9. Parisi L, Di Filippo T, Roccella M. Behavioral phenotype and autism spectrum disorders in Cornelia de Lange syndrome. *Mental Illn*. 2015;7(2):5988.