

Síndrome Cornelia de Lange

Dres.: Broitman, D. Humberto*; Heredia, J. Fernando**; Campos, M. Daniel**

ABSTRACT

We present four cases of the "Cornelia de Lange Syndrom". From their we make a description of the fenotype of these children. We insist in the unknowledge of the ethiology of the syndrom, even if the genetic translocation is the most accepted, but it has not been proved.

We have payed attention in the fact that there is like a behavior fenotype that could be helpfull to modify the indifference of those children.

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.^(2, 12)

Brachmann en 1916 fue quien hizo la primera descripción^(1, 12); por ello algunos autores denominan al Síndrome Brachmann-De Lange.

Con posterioridad a 1933 existen numerosas publicaciones, especialmente en Europa; llegando en 1968 a haber alrededor de 240⁽¹²⁾. Ptacek y cols. publicaron (EE.UU.) un estudio con 12 pacientes, en 1963; hicieron un detenido análisis acerca de la etiología y clínica del síndrome, al cual denominaron Cornelia de Lange en honor a la doctora que hizo la primera publicación y para facilitar la denominación con respecto al nombre original.

En nuestro país la primera publicación aparece en 1968⁽¹⁰⁾, pero anteriormente ya había un caso presentado por los Dres. Ernesto Núñez y Alfonso Urrizola, en la Soc. de Pediatría de Concepción.

Se han efectuado estudios de prevalencia en Dinamarca y Australia, dándose valores que fluctúan entre 0,5 a 1,0 por 100.000 habitantes, respectivamente. Si bien es cierto que existen comunicaciones en pacientes adultos^(1, 12), el pronóstico de sobrevivencia es reservado, ya que la mayoría fallece antes

de los 5 años de vida; especialmente por afecciones respiratorias.⁽¹⁾

A pesar de la realización de estudios sistemáticos, desde el punto de vista genético, endocrinológico, acción de fármacos, radiaciones, infecciones cogestacionales y otros, éstos han sido negativos para explicar la etiología del síndrome.^(1, 2, 6, 9, 11, 12) Algunos autores ante la presencia de Tiroides Hipoplásicos han planteado como factor etiológico la insuficiencia tiroidea, pero el estudio de su función, ha resultado normal en series largas de casos.^(1, 2) Dada la constancia fenotípica de estos pacientes, se ha planteado la posibilidad de una trisomía o quizás de una traslocación genética esporádica, muy pequeña, no detectable con las técnicas actualmente en uso para el estudio cromosómico.^(2, 9, 11) Se han descrito algunas fallas cromosómicas, pero no constantes^(1, 5, 7, 8, 9); lo más frecuente es el cariograma normal.^(6, 9, 11, 12)

El fenómeno se produciría cuando el feto tiene un tamaño entre 8 y 10 mm, período en el cual ocurre la diferenciación de las extremidades.⁽²⁾

Existe una gran similitud entre todos los portadores del síndrome, lo cual avala la idea de una etiología común. Entre las características más relevantes se encuentran el retraso psicomotor y la falta de desarrollo pondoestatural, acompañado de una facie típica y malformación de las extremidades (especialmente las superiores).

El cráneo es microbraquiocefálico.

La facie se caracteriza por: cejas pobladas y xifofris, pestañas largas e incurvadas, cabello de implantación baja, nariz pequeña con anteversión de

*Becario Residente, Servicio Pediatría Hosp. Gmo. Grant Benavente.

**Médico Pediatra, Servicio Pediatría Hosp. Gmo. Grant Benavente.

los orificios debido a la hipoplasia de los cartílagos. La boca es característica, con los labios finos e incurvados hacia abajo, micrognatia, pabellones auriculares bien formados, pero de implantación baja. La facie, en general, es inexpressiva.

Las malformaciones oculares son frecuentes (atrofia óptica, exoftalmo, opacidad corneal, nistagmus).

La piel, seca, se caracteriza por el hirsutismo constante en brazos, dorso del tórax y región posterior del cuello; algunos llegan a tener bigote.

Las piezas dentarias son de aparición tardía e hipoplásica.

El cuello es corto y el tórax cilíndrico.

Entre las extremidades, las superiores son las que con mayor frecuencia presentan malformaciones. Estas se caracterizan por micromelia y se presentan casos de focomelia y sindactilia; el pliegue simio, la clinodactilis del primer dedo y la implantación alta del pulgar son la regla.⁽²⁾

La hipertomía se describe siempre en el período de recién nacido.

El llanto es de tono bajo y monótono.^(1, 10)

Se acompaña a veces de otras malformaciones tales como: cardíacas, intestinales, hipoplasia genital, hemangiomas, etc.^(1, 2, 10) El retardo del crecimiento es constante y está manifestado desde el nacimiento. El desarrollo mental es escaso y casi nunca pasa más allá de un CI de 50^(1, 3, 4, 7, 8, 10); hay descripciones aisladas en la literatura de portadores del síndrome con inteligencia mediana o normal.⁽⁴⁾

Johnson logró obtener un fenotipo de la conducta de estos niños. Demostró que son incapaces de distinguir ni establecer relaciones con nadie, incluyendo a sus padres. Esto tiene gran utilidad para orientar a la familia, en el sentido de no esperar reciprocidad en la entrega de cariño.⁽³⁾

La estimulación vestibular y los movimientos bruscos son capaces de provocarles sonrisas de corta duración; esto podría ser útil en la búsqueda de técnicas que modifiquen la conducta de estos niños portadores del síndrome.

Ficha 769.888, sexo femenino. Nace el 15 de abril 1978, con talla de 41 cms. y peso de 1.440 grs., en un embarazo normal de 40 semanas de gestación. El parto es en nalgas y tiene Apgar 1 al minuto y 6 a los 10 minutos.

Sin antecedentes familiares de importancia; no hay consanguinidad. Padres jóvenes (madre 17 años, padre 18 años).

Examen físico: microbraquiocefálico, orificios nasales en anteversión, xinofris, hipertricosis, piel seca, paladar alto, labios finos e incurvados hacia abajo; pabellones auriculares bien

formados y de implantación baja, micrognatia. En manos hay líneas simeanas bilaterales con implantación alta de los pulgares, hay franca hipertomía.

Al tercer día de vida presenta ictericia, la cual es leve y transitoria, la bilirrubinemia libre alcanzó cifra máxima de 4,75 mgrs.%. Se practicó punción lumbar, cuyo examen citoquímico fue normal.

El examen de cariograma, con técnica de bandeado fue normal. Inició la succión a los 5 días de vida; fue dado de alta a los 17 días sin ningún progreso pondo estatural; a los 5 meses de edad está vivo, pero con muy escaso desarrollo, no sonríe. (Foto 1)



Ficha 668.973, sexo masculino. Nace el 5 de Noviembre 1973, talla de 43 cms. y peso de 2.000 grs. en un embarazo normal de 40 semanas de gestación. El parto es de vértice y tiene Apgar 5 al minuto y 9 a los 10 minutos.

Sin antecedentes familiares, no hay consanguinidad; madre 35 años, padre 48 años.

Examen físico: microbraquiocefálico; hay presencia de xinofris, pabellones auriculares de implantación baja, orificios nasales en anteversión, labios finos e incurvados hacia abajo, micrognatia, piel seca e hipertricosis. Presenta focomelia de ambas extremidades: normales hasta el codo (bilateral), para luego continuar en un antebrazo incompleto, terminando en un apéndice que simula un dedo. En lado izquierdo este apéndice posee uña, no así a derecha.

Presentó ictericia leve, transitoria. El examen oftalmológico es normal. Es dado de alta a los 40 días de edad y fallece en su domicilio días después. (Foto 2)



Ficha 648.989, sexo masculino; nace el 29 de Diciembre 1972, con talla de 38 cms. y peso de 1.500 grs., producto de un embarazo

sano y de 40 semanas de gestación; el período es en nalgas y tiene Apgar 3 al minuto y 7 a los 10 minutos.

Los padres tienen: 24 años la madre y 29 el padre; hay antecedentes de consanguinidad: el padre, del niño, es tío de su señora. Un hermano anterior tiene rasgos de síndrome: xinoftis, doble hilera de pestañas, micromelia, ausencia de eminencia hipotenar y escaso desarrollo estatural. (82 cms., a los 2 años 7 meses).

No se logró efectuar cariograma en ninguno de los niños. Examen físico: microbraquiocefálico, doble hilera de pestañas, xinoftis, pabellones auriculares de implantación baja, nariz con orificios en anteversión, labios finos e incurvados hacia abajo, piel seca, hirsutismo; micromelia. Presentó soplo sistólico, cuya etiología no se pudo precisar, y que cedió espontáneamente; presentó crisis de cianosis hasta su fallecimiento, a la edad de 4, 5 meses. (estuvo siempre hospitalizado)

Durante su hospitalización presentó cuadros infecciosos a repetición, de tipo O.R.L.

El examen oftalmológico fue normal. En los dos últimos meses presentó mericismo notable; incluso es sorprendido metiéndose los dedos a la boca. La causa del fallecimiento fue bronconeumonía por aspiración.

Se le efectuaron punciones subdurales, con resultados negativos: el estudio citoquímico del LCR fue normal. (Foto 3)



Ficha 657.804, sexo femenino; nace el 15 de Mayo 1973, con talla de 42 cms. y peso de 1.900 grs., producto de un embarazo sano de 40 semanas de gestación; el parto es en nalgas, con Apgar 7 al minuto y 9 a los 10 minutos. No hay antecedentes de consanguinidad, la madre tiene 39 años y el padre 29 años.

Examen físico: presenta xinoftis, doble hilera de pestañas, nariz con orificios en anteversión, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia; la piel seca está impregnada de meconio, hirsutismo. Ictericia leve, transitoria.

Presentó microglosia adherida al piso bucal y hendidura labial izquierda.

Los dermatoglifos señalan la existencia de arcos en tienda y el cariograma practicado fue normal.

Fallece a la edad de 3 meses con el diagnóstico de marasmo. (pesaba 1.300 grs., 600 grs. menos que al nacer)

COMENTARIO

Se describen 4 casos de Cornelia de Lange, cuyo diagnóstico fue hecho exclusivamente en base a la clínica. Todos ellos tienen severo retardo del crecimiento intrauterino, en embarazo de término. Las características fenotípicas se describen en los

Gráficos 1 y 2; coincidiendo plenamente con la descripción de la literatura.

Llama la atención la presencia de Ictericia leve transitoria en los 4 casos, hecho no consignado en la literatura revisada. El hecho que tres de cuatro hayan tenido un parto en nalgas, podría deberse a la reducida talla de éstos niños.

GRAFICO 1

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE

	769888	668973	648989	657804
SEXO	♀	♂	♂	♀
SEMS. DE GESTACION	40	40	40	40
PARTO	P	V	P	P
TALLA CMS.	41	43	40	44
PESO GMS.	1450	2000	1480	1900
CARNEO GMS.	27	?	30	31
CARIOGRAMA	N	-	-	N
CONSANGUINIDAD	-	-	-	-
EDAD FALLECIMIENTO	Vivo	1,5 ms	4,5 ms	3 ms

P: Podálica
V: Vértice
N: Normal

GRAFICO 2

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE

	769888	668973	648989	657804	CASOS ESTUDIO	SMITH 1976
TALLA BAJA AL NACER	+	+	+	+	100	100
HIPERTONIA INICIAL	+	+	+	+	75	100
GRITO TIPICO	+	+	+	+	75	100
MICROBRAQUIOCEFALIA	+	+	+	+	100	93
XINOFTIS CEJAS POBLADAS	+	+	+	+	100	99
PESTAÑAS LARGAS INC.	+	+	+	+	100	100
NARIZ PEQUEÑA DRIF. FRONT.	+	+	+	+	100	100
LABIOS TIPICOS	+	+	+	+	100	100
PIEL SECA	+	+	+	+	100	64
HIRSUTISMO	+	+	+	+	100	97
MICROMELIA	+	s/e	?	?	50	69
FOCORNELIA Y OJIGOD.	+	s/e	-	-	50	30
CLINOACT. MENIQUE	+	s/e	?	?	50	69
PLIEGUE SIMIO	+	s/e	-	?	25	84
IMPLANTACION ALTA DEL PULGAR	+	s/e	-	-	75	81
OREJAS BAJAS	+	+	+	+	100	-
ICTERICIA TRANSITORIA	+	+	+	+	75	-
MICROGNATIA	+	+	+	+	100	97
CUELLO CORTO	+	+	?	?	75	-

- : Presente
s/e Focornelia ext. sup.

La conducta autoagresiva de estos niños se pudo apreciar en el caso 3, quien se auto provocaba vómitos con la acción de meterse los dedos a la boca; llegando a fallecer por cuadro de bronconeumonía secundario a aspiración.

El desarrollo pondoestatural y psicomotor en todos ellos fue prácticamente nulo.

En un solo caso antecedentes de consanguinidad (no se logró cariograma) y un hijo anterior del mismo

matrimonio adolece de deficiente desarrollo estatural e intelectual, los signos del fenotipo de este síndrome estaban menos marcados en este niño.

En dos casos que se logró practicar cariograma, éstos fueron normales, incluyendo un caso portador además de un labio leporino simple.

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.

RESUMEN

Se describen 4 casos de Cornelia de Lange, en base a los cuales se hace una descripción del fenotipo de estos niños; se destaca la falta de una explicación etiológica aun para este síndrome, aunque la traslocación genética es la más aceptada, aunque aún no ha podido ser demostrada.

Se llama la atención sobre la existencia de un fenotipo de conducta que podría ayudar a modificar la actitud indiferente de estos niños.

AGRADECIMIENTOS

Damos nuestros sinceros agradecimientos a los profesores de la Universidad Concepción, Sres. GUIDO CEA B. y SERGIO MANCINELLI P. del Instituto Central de Biología y del Departamento de Fisiopatología del Instituto de Ciencias Médico Biológicas, por los cariogramas efectuados.

REFERENCIAS

- ¹ *Miralles Garcia, J. M.; Salazar Alonso-Villalobos, V.; De Castro Del Poso, S.*: Síndrome Cornelia de Lange o Typus degenerativus amstelodamensis. Rev. Clin. Esp. 179: 138, 1975.
- ² *Ptacek Et AL.*: The Cornelia de Lange Syndrome. J. Pediat. 63: 1.000, 1963.
- ³ *Johnson, H. G.; Elkman, P.; Friesen, W.*: A behavioral phenotype in the Lange Syndrome. Ped. Res. 10: 849, 1976.
- ⁴ *Bente, B.*: Epidemiology of Cornelia de Lange syndrome. Acta Paed Scand. 65: 631, 1976.
- ⁵ *Bente, B.*: Familial occurrence of Cornelia de Lange syndrome. Acta Paed. Scand. 63: 225, 1974.
- ⁶ *Hartz, Z. H.; Juslow, R. I.; Gómez, H.*: The de Lange syndrome. Am. J. Dis Child. 109: 325, 1965.
- ⁷ *Falek, A.; Schmidt, R.; Jarvis, J. A.*: Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. Pediatrics 37: 92, 1966.
- ⁸ *Jarvis, J. A.; Smitson, C. W.*: de Lange syndrome. The Amsterdam type of mental defect with congenital malformations. J. Pediatr. 63: 634, 1963.
- ⁹ *Sachdeva, S.; Smith, G. F.*: Chromosome in the de Lange syndrome. Lancet 1: 829, 1973.
- ¹⁰ *Oroz, J.; Duarte, J.*: Síndrome Cornelia de Lange. Pediatría (Chile) 11: 125, 1968.
- ¹¹ *Hienz, H. A.*: Cromosomas. Ed. Alhambra, 1971.
- ¹² *Berg, J. M. ET AL.*: The de Lange syndrome. Institute for research into mental retardation. Pergamon press, 1970.
- ¹³ *Smith, D. W.*: Recognizable patterns of human malformation. W. B. Saunders Company, 1976.