



**Universidad
Zaragoza**



TRABAJO FIN DE GRADO

**PATOLOGÍA CARDIACA
EN EL
SÍNDROME CORNELIA DE LANGE**

Heart disease in Cornelia de Lange Syndrome

Departamento de Farmacología y Fisiología

Facultad de Medicina

2015-2016

Autor: Javier Romanos Pérez

Director: Dr. Juan Pié Juste

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Clínica del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	4
1.2. Bases moleculares del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	7
1.3. Criterios diagnósticos y de severidad del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	9
1.4. Patología cardíaca en el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	10
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	13
3.1. Criterios de selección de los pacientes	13
3.2. Historia clínica estándar	14
3.3. Criterios diagnósticos del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	17
3.4. Clasificación de severidad del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)	19
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSIÓN	24
6. CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

Resumen

El síndrome Cornelia de Lange es un trastorno congénito del desarrollo con una incidencia que oscila entre 1:10.000 a 1:30.000 nacidos vivos. De herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X, es esporádico en la mayoría de los casos. En la actualidad se conocen cinco genes causales del síndrome que codifican proteínas del complejo de cohesinas: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*. La clínica se caracteriza por: aspecto craneofacial distintivo, discapacidad intelectual, retraso de crecimiento y del desarrollo, malformaciones de las extremidades superiores, hirsutismo generalizado y afectación multisistémica. Aunque estos pacientes presentan una alta incidencia de malformaciones cardíacas no se considera esta patología como un criterio diagnóstico principal. En este trabajo se estudia por primera vez una población española de 148 pacientes con SCdL de los que 51 presentan patología cardíaca (34.46%). Las malformaciones congénitas más frecuentes son la estenosis pulmonar y los defectos septales, con una incidencia del 27.05% y 47.05% respectivamente. Estas cifras coinciden, con pequeñas diferencias, con los estudios de Selicorni en población italiana y Chatfield en población americana. Sin embargo, se observa por primera vez que el gen que más se asocia con cardiopatía congénita no es el *NIPBL* sino el *HDAC8*, aunque la baja casuística recogida recomienda aumentar el tamaño de la muestra. Además, a pesar de ser considerados como defectos menores, el foramen oval permeable y/o el ductus arterioso persistente cerrado espontáneamente, son alteraciones cardíacas muy prevalentes en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Cornelia de Lange, cardiopatías congénitas.

Abstract

Cornelia de Lange Syndrome is a congenital development disorder with an incidence between 1:10.000 – 1:30.000 live births. It is sporadic in the most cases, although there is some case with an autosomal dominant pattern of inheritance or X-linked. Nowadays, five genes which are known as cause of the syndrome encode proteins of the cohesin complex: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*. It is characterized by: distinctive craneofacial appearance, intellectual disability, growth retardation and development delay, upper limb deformities, generalized hirsutism and multisystemic affectation. Although these patients have a high incidence of cardiac malformations, this pathology is not considered as a main diagnostic criteria. In this paper, for the first time it is studied a Spanish population of 148 patients with CdLS of which 51 have heart disease (34.46%). Pulmonic stenosis and septal defects are the most frequent congenital malformations, with an incidence of 27.05% and 47.05% respectively. These numbers agree, with little differences, with studies of Selicorni in Italian population and Chatfield in American population. Nevertheless, for first time it is observed that gen most associated with congenital heart disease, it is not *NIPBL* but *HDAC8*, even though the low casuistry collection recommends increasing the sample size. Moreover, despite being considered as minor defects, patent foramen oval and/or ductus arteriosus closed spontaneously, are very prevalent cardiac disorders in these patients.

KEYWORDS: Cornelia de Lange Syndrome, congenital heart disease.

1. Introducción

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno congénito del desarrollo, que afecta a múltiples órganos y sistemas. Se ha descrito una transmisión autosómica dominante o ligada al X, aunque la mayoría de casos son esporádicos debido a mutaciones “de novo”. También se le conoce como síndrome de Amsterdam, BDLS, CdLS y síndrome de Lange. Fue en 1933 cuando la pediatra Cornelia Catharina de Lange estudió el caso de dos niñas con discapacidad intelectual y malformaciones y describió el síndrome. Sin embargo, ya en el año 1916 el Dr. Brachman había publicado el caso de la autopsia de un niño con dicho cuadro malformativo, motivo por el cual en la actualidad también se le conoce al síndrome como Brachman de Lange.^{[1] [2]}

Aunque la incidencia exacta del síndrome se desconoce debido a que los casos leves no son bien diagnosticados, o a la presencia de características poco comunes, se estima que probablemente oscila entre 1:10.000 a 1:30.000 de los recién nacidos vivos.^{[3] [4]}

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de retraso del crecimiento pre y post-natal, discapacidad intelectual con problemas neurológicos y del comportamiento, hirsutismo generalizado aunque más marcado en cara, espalda y extremidades, retraso del desarrollo, y malformaciones entre las cuales cabe destacar: un fenotipo craneofacial característico y anomalías de las extremidades superiores, que pueden ir desde manos pequeñas a un importante acortamiento en el tamaño del brazo. También, hay que describir la presencia de malformaciones y alteraciones en la función de diferentes órganos y sistemas, como en el caso del aparato digestivo, en el cual el reflujo gastroesofágico es muy frecuente. Además, se han observado alteraciones en corazón, ojos, oídos, sistema genitourinario o aparato musculoesquelético.^{[1] [5]}

1.1. Clínica del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

Apariencia craneofacial

Los rasgos faciales son los hallazgos más reconocibles y consistentes clínicamente en estos pacientes. La mayoría presentan microcefalia con un cuello corto, sinofridia con cejas arqueadas, frente hirsuta y pestañas largas y finas. Los pabellones auriculares son de implantación baja y rotados hacia atrás. La nariz es pequeña con un puente nasal ancho y deprimido y un filtrum alargado y prominente. Los rasgos orales típicos incluyen un labio

superior fino con comisuras orientadas hacia abajo, un gran paladar, dientes ampliamente separados y micrognatia. ^[3]



Figura 1: Características craneofaciales en el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) clásico. ^[6]

Afectación de las extremidades

Hay una gran variedad de alteraciones a nivel de las extremidades, aunque un hallazgo muy común son las manos y pies pequeños. Además, las malformaciones en las extremidades superiores se observan con más frecuencia que las alteraciones en extremidades inferiores. Se han descrito malformaciones como acortamiento desproporcionado del primer metacarpo, sindactilia y braquiclinodactilia del quinto dedo o pliegue palmar transversal unilateral. Sin embargo, un tercio de los pacientes presentan malformaciones más graves, como por ejemplo: oligodactilia, hipoplasia del cúbito o ausencia completa del antebrazo con una implantación de los dedos a nivel del codo. ^[1]

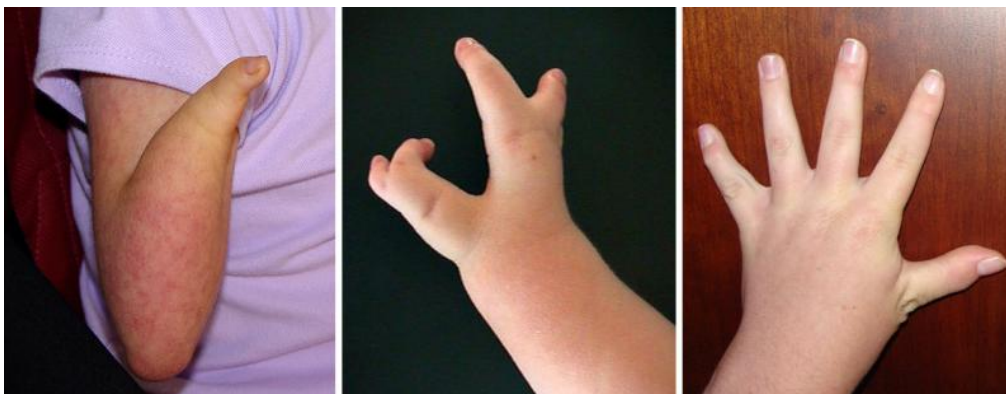


Figura 2. Rango de anomalías en las extremidades superiores en pacientes con SCdL. ^[6]

Fallo del crecimiento

Los pacientes suelen presentar retraso de crecimiento tanto intrauterino como postnatal. Los recién nacidos suelen estar por debajo del percentil 3, por lo que se han elaborado una serie de curvas especiales de crecimiento adaptadas a estos pacientes. ^[1]

Discapacidad intelectual

Aunque la discapacidad intelectual es muy variable, puede oscilar desde un cociente intelectual casi normal o borderline hasta una afectación profunda, lo más frecuente es que los pacientes no lleguen a un coeficiente intelectual de 50. ^[1]

Aparato digestivo

El reflujo gastroesofágico es una de las alteraciones más frecuentes, estando presente en más del 90% de los pacientes. Además, muchas veces puede ser causa de los cambios inexplicables en el comportamiento y humor. Asimismo, otras complicaciones derivadas como: esofagitis, broncoaspiración o neumonitis química, podrían ser evitadas mediante un diagnóstico y tratamiento precoz en el periodo neonatal. Por otra parte, la causa más frecuente de vómitos persistentes en los neonatos es la estenosis pilórica. Además, el desarrollo del esófago de Barret, la hernia diafragmática, la estenosis esofágica y la malrotación intestinal pueden ser también frecuentes. ^{[1][6]}

Sistema cardiovascular

Alrededor de un 25 a un 30% de los pacientes tienen cardiopatías congénitas. Las más frecuentes son los defectos septales y la estenosis pulmonar. ^{[1][6]}

Aparato genitourinario

Las malformaciones genitourinarias están presentes en más del 40% de los pacientes. Las anomalías estructurales del aparato urinario, el reflujo vesicoureteral, la dilatación de los cálices renales, el riñón displásico o las anomalías genitales son algunas de ellas. En los varones es frecuente la criptorquidia mientras que en las niñas es habitual la hipoplasia de los labios mayores. ^[1]

Sistema neurológico

En torno a un 23% de los pacientes presentan ataques epilépticos, que pueden ser controlados con la medicación adecuada. Los hallazgos neurorradiológicos más significativos

son la ventriculomegalia, el aumento del espacio subaracnoideo, y la atrofia de la sustancia blanca o hipoplasia del troncoencéfalo. ^[1]

Aparato auditivo

Un 60% de los individuos presentan hipoacusia de transmisión o neurosensorial, por lo que se recomienda comprobarla periódicamente. ^[1]

Sistema visual

La miopía, ptosis, nistagmo y blefaritis son algunos de los problemas oculares más frecuentes, habiéndose objetivado un cierto grado de ptosis en un 50% de los pacientes. También pueden presentar otros trastornos oculares menos frecuentes, como el glaucoma, la estenosis del conducto lacrimonasal, la microcórnea, el astigmatismo, la atrofia óptica, el coloboma del nervio óptico o el estrabismo. ^[1] ^[6]

1.2. Bases moleculares del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

El síndrome Cornelia de Lange se trata de un síndrome genético heterogéneo causado por una serie de mutaciones en los genes del complejo de las cohesinas. Este complejo está formado por componentes estructurales: SMC1A, SMC3, kleisinas RAD21/REC8, antígenos estromales SA1/SA2/SA3; y por factores reguladores que interaccionan con los anteriores, entre los que se encuentran NIPBL, MAU-2, PDS5 y ESCO2, aunque existen muchos más. ^[1]

Todos estos genes codifican proteínas que están implicadas en diversas funciones como son la segregación de cromátidas hermanas, la reparación del DNA y la regulación de la expresión génica entre otras. ^[3]

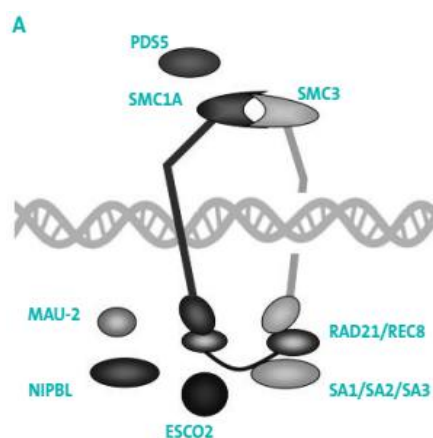


Figura 3. Representación del anillo de cohesinas incluyendo al ADN.

A día de hoy, se han identificado mutaciones en cinco genes (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *HDAC8*) del complejo de cohesinas como responsables del síndrome, y aunque las bases patogénicas no están todavía claras, parece que sobre todo se relacionan con problemas en la regulación de la expresión génica.

GEN	CROMOSOMA	FRECUENCIA
<i>NIPBL</i>	5p13	80% (incluyendo 23% mosaicismo)
<i>SMC1A</i>	Xp11.2	≈ 5%
<i>SMC3</i>	10q25	1-2%
<i>HDCA8</i>	Xq13.1	4%
<i>RAD21</i>	8q24.1	<1%

Tabla 1: Genes implicados en SCdL y frecuencia de pacientes con mutación en dichos genes

Hasta la fecha, se ha descrito que en torno a un 80% de los pacientes con síndrome Cornelia de Lange presentan mutaciones en el gen *NIPBL*, incluyendo el 23% de casos con mosaicismo. Alrededor de un 5% de los pacientes presentan mutaciones en el gen *SMC1A* localizado en Xp11.2 y entre un 1 y un 2% en el gen *SMC3* situado en 10q25. Mutaciones del gen *HDAC8*, localizado en el cromosoma Xq13.1, han sido encontradas en aproximadamente un 4% de los pacientes. Las mutaciones en *RAD21*, localizado en el cromosoma 8q24.1, causan una cohesinopatía que presenta hallazgos similares al SCdL y que afectan a menos de un 1% de los pacientes. ^{[1] [5] [6]}

En general, se admite que existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo del síndrome. Las mutaciones “*nonsense*, *splice site* y *frame shift*” que conducen a una proteína *NIPBL* truncada y no funcional, así como las mutaciones que tienen lugar en el dominio HEAT, suelen asociarse a fenotipos más graves con: rasgos faciales típicos, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual severa, grave retraso del crecimiento y alteraciones en las extremidades y otros órganos. Por el contrario, las mutaciones “*missense*” que afectan al gen *NIPBL*, las mutaciones de los genes *SMC1A* y *SMC3*, y las deleciones que no afectan al marco de lectura suelen corresponderse con un fenotipo más leve, siendo común la ausencia de alteraciones mayores en las extremidades y una afectación menos grave del crecimiento y el desarrollo. ^[5]

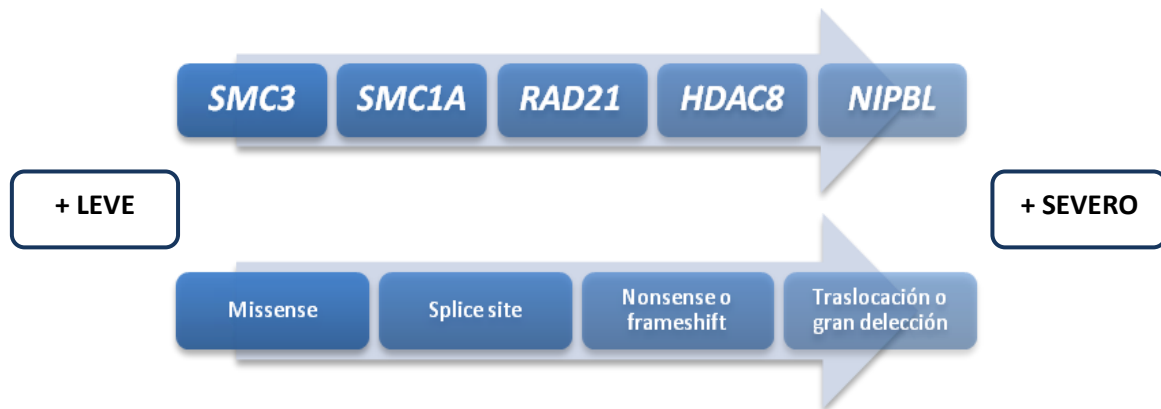


Figura 4: Correlación genotipo-fenotipo de más leve a más severa en el SCdL

Sin embargo, se han observado diferencias en el fenotipo clínico entre pacientes no emparentados que comparten las mismas mutaciones. Estas observaciones hacen pensar y sugieren que existen otros factores, ya sean genéticos y/o ambientales, que probablemente influyen en la expresión del fenotipo. ^[5]

1.3. Criterios diagnósticos y de severidad del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

En el año 2007, Kline et al. propusieron un sistema de diagnóstico basado en unos criterios clínicos mínimos. Así pues, se considera que un individuo tiene síndrome Cornelia de Lange si presenta:

1. Sinofridia + 3 criterios secundarios de la misma categoría + los criterios necesarios de al menos 2 de las categorías de crecimiento, desarrollo o comportamiento.
2. Sinofridia + 3 criterios secundarios de la misma categoría + los criterios necesarios de al menos 3 de las otras 6 categorías, teniendo que ser una de ellas crecimiento, desarrollo o comportamiento.

Este sistema de diagnóstico descrito por Kline et al. se desarrollará con mayor amplitud en el apartado de material y métodos. ^[7]

Una de las características de este síndrome es su gran variabilidad en el grado de afectación y la extraordinaria riqueza de síntomas. Por ello, se han intentado crear unos criterios de severidad en función del grado de afectación. Fueron Gillis et al. quienes desarrollaron la primera clasificación de este tipo, siendo la que se utiliza actualmente. Estos criterios de

severidad tienen en cuenta la reducción de las extremidades, el desarrollo y habilidades cognitivas y el crecimiento; y permiten dividir a los pacientes en tres clases, la leve, la moderada y la grave. Al igual que en el caso anterior serán expuestos más profundamente en el apartado de material y métodos. ^[8]

1.4. Patología cardíaca en el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

Este apartado se centra en el tema que va a ser tratado a lo largo de este trabajo, la patología cardíaca en pacientes con síndrome Cornelia de Lange (SCdL). En España todavía no se ha realizado ningún estudio sobre esta cuestión, pero los diferentes trabajos publicados en otros países muestran una prevalencia muy variable de las malformaciones cardíacas. Tanto es así, que se ha informado de una frecuencia del 13 al 70% de cardiopatía congénita. Además, no se ha visto que ningún patrón específico se correlacione con la enfermedad y la presencia de patología cardíaca congénita no es considerada como un criterio diagnóstico principal. ^{[9][10]}

Por otro lado, hay que resaltar que en los pacientes con síndrome Cornelia de Lange pueden estar presentes cardiopatías congénitas desde el momento del nacimiento, pero también es posible el desarrollo de otras patologías cardíacas con el paso de los años. Como explican Selicorni et al. en su artículo del 2009, en el que relata, que al menos, el 2% de los pacientes desarrollaron una degeneración de la válvula aurículo-ventricular después de los 10 años de edad, presentando previamente una ecocardiografía normal. ^[9]

También, hay que destacar que existen cardiopatías congénitas que no son las malformaciones cardíacas propiamente dichas como la estenosis pulmonar o los defectos septales. Selicorni et al. hacen referencia a la presencia de una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva en dos de los 87 pacientes de la cohorte estudiada. ^[9]

Como ya se ha comentado anteriormente la prevalencia varía en función de los diferentes estudios. En el publicado por Jackson et al. que incluía a 310 pacientes, un 25% de ellos presentaba un defecto cardíaco. Según otro estudio, llevado a cabo por Chatfield et al., se encontró que 98 de 337 pacientes presentaban un defecto cardíaco estructural (29%). Además, 161 pacientes (48%) presentaban hallazgos menores, como murmullos no significativos y persistencia de la circulación fetal ^[10]. En otro estudio presentado por Selicorni et al., se exponía una prevalencia del 33,3% de las cardiopatías. ^[9]

Hay coincidencia, sin embargo, en cuáles son las cardiopatías congénitas más frecuentes. Según Chatfield et al, la estenosis pulmonar y estenosis pulmonar periférica, el defecto septal

ventricular y el defecto septal auricular son las malformaciones más frecuentes. Menor incidencia tendrían la coartación de aorta, el arco hipoplásico, las anomalías de la válvula aórtica y los defectos severos/cianóticos ^[10]. Según Selicorni et al. la estenosis pulmonar es la malformación más frecuente, presentándose en 12 de los 28 pacientes de su cohorte. A continuación estarían el defecto septal auricular y el defecto septal ventricular, encontrándose en 4 de 8 pacientes. ^[9]

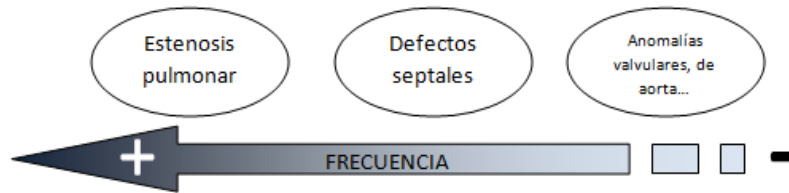


Figura 5: Frecuencia de las cardiopatías congénitas

Según un estudio de Schrier et al. de 2011 en el que se analiza las causas de muerte en una cohorte de 295 pacientes, se describe que en un total de 30 la causa de la muerte estaba relacionada con patología cardíaca congénita (10%). Distribuidos por grupos de edad había 5 casos desde el nacimiento hasta el día 28 de vida, 14 hasta el año de vida, 9 entre el año y los 18 años y 2 en la edad adulta. ^[11]

Según un estudio de Chatfield et al. de 2013, no hay diferencia en la prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas entre pacientes con mutaciones missense o in-frame deletion y pacientes con mutaciones que provocan una proteína NIPBL truncada. Sin embargo, se observa una asociación entre malformaciones cardíacas congénitas y severidad del fenotipo, siendo estas más frecuente en los fenotipos moderados y severos que en los fenotipos leves. Además, las malformaciones más complejas y los defectos cianóticos aparecen con mucha más frecuencia, casi exclusivamente, en los fenotipos moderados y severos. ^[10]

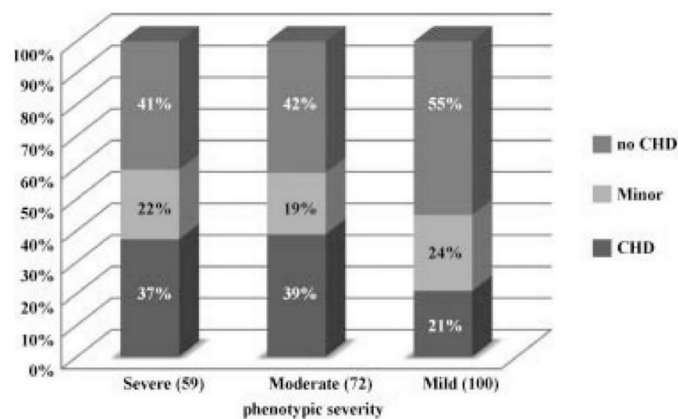


Figura 6. Relación entre la gravedad del fenotipo y la presencia de

2. Objetivos

1. Estudiar la prevalencia de cardiopatía en pacientes diagnosticados de Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) en la población española a partir de una muestra de 148 individuos extraída de la base de datos de la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
2. Describir cuáles son las patologías cardíacas más prevalentes en esta muestra de pacientes españoles con Síndrome Cornelia de Lange (SCdL).
3. Establecer relaciones genotipo-fenotipo entre gen afectado y cardiopatías congénitas.

3. Material y métodos

3.1. Criterios de selección de los pacientes

Para la realización del trabajo, los pacientes han sido obtenidos de la base de datos de la Unidad de Genética Clínica y Genómica funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, que consta de 175 historias clínicas de individuos diagnosticados de síndrome Cornelia de Lange, siguiendo los criterios diagnósticos de Kline et al. del año 2007. Las historias clínicas pertenecen a pacientes de toda España, no solamente de la ciudad de Zaragoza y/o alrededores, al ser éste un centro de referencia de este síndrome.

A continuación, se escogieron aquellas historias clínicas en las cuales existía al menos un estudio cardiaco del paciente.

En lo que respecta a la valoración cardiaca de los pacientes fue llevada a cabo por cardiólogos experimentados e incluyó al menos un estudio de la anatomía cardiaca mediante Ecocardiografía-doppler, una historia cardiaca familiar y un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se analizaron diferentes variables como edad, sexo, presencia de retraso del crecimiento intrauterino, tipo de parto, peso al nacimiento, necesidad de ingreso al nacimiento, otras características clínicas (retraso ponderoestatural, retraso psicomotor, anomalías en las extremidades, reflujo gastroesofágico, hiperactividad, hipoacusia) y mutación encontrada.

También se documentó la necesidad de intervención quirúrgica de la cardiopatía o no y si el paciente había fallecido.

Aquellos pacientes en los que se detectaron foramen oval o ductus permeable en el periodo neonatal, y que en estudios posteriores aparecían cerrados de manera espontánea, se consideraron como defectos cardiacos menores y no se incluyeron en el grupo de pacientes con cardiopatías congénitas. Así mismo, la presencia de un soplo cardiaco con Ecocardiograma normal tampoco fue considerada como patológica.

3.2. Historia clínica estándar

En la Unidad de Genética Clínica y Genómica funcional de donde se han obtenido los datos de los pacientes necesarios para la elaboración del trabajo, se utiliza un modelo de historia clínica común para todas las personas que acuden a dicho servicio, rellenándose con los datos procedentes de la exploración física, pruebas complementarias y estudio genético.

Se adjunta modelo estándar de historia clínica del paciente sin rellenar.

ESTUDIO MOLECULAR DEL SINDROME DE CORNELIA DE LANGE Facultad de Medicina – Universidad de Zaragoza		
HOJA DE DATOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS		
PACIENTE:		
Apellidos:	Nombre:	Sexo:
Fecha nacimiento:	Edad:	E-mail:
Dirección:	Teléfono:	
Grupo étnico:		
Edad de diagnóstico del síndrome:		Centro procedencia:
Profesional remitente:		E-mail:
Teléfono:		
<i>(Incluir informes médicos previos disponibles)</i>		
<hr/>		
<u>Historia personal:</u>		
Embarazo:		
Parto:		
Periodo neonatal:		
Desarrollo psicomotor:		
<u>Historia familiar:</u> (Preferible árbol genealógico)		

Figura 7: Modelo de historia clínica. Ficha de datos clínico-epidemiológicos

CENTRO DE REFERENCIA CORNELIA DE LANGE F. CARDIOLOGIA PEDIATRICA	
Paciente:	
NHC:	
Fecha:	Edad:
1. Ecocardiografías previas:	Sí/No
Resultados:	
2. Electrocardiogramas previos:	Si/No
3. ¿Tiene o ha tenido alguna alteración cardíaca?:	Si/No
4. ¿Cuál es el tratamiento y/o seguimiento que lleva actualmente?:	
5. ¿Ha requerido corrección quirúrgica?:	Si/No
6. Diagnóstico cardiológico:	
7. Recomendaciones terapéuticas:	
8. Observaciones:	

Figura 8: Modelo de historia clínica. Ficha de cardiología

	HALLAZGOS CLÍNICOS	RESPONDA SI/NO o DESCRIPCIÓN BREVE
	Sexo	
	Edad	
	Fecha de nacimiento	
CRÁNEO	Microcefalia	
	Braquicefalia	
	Línea de inserción del cabello anterior baja	
	Edad de cierre de la fontanela anterior	
	Otras	
OJOS	Cejas arqueadas	
	Sinofridia	
	Pestañas largas	
	Ptosis	
	Miopía	
	Obstrucción del conducto lacrimonasal	
	Otros	
NARIZ	Puente nasal deprimido	
	Narinas antevertidas	
	Filtrum largo y liso	
BOCA	Labio superior delgado	
	Boca en carpa	
	Paladar alto	
	Paladar hendido	
	Anomalías dentales	
	Micrognatia	
	Otros	
OTORRINO	Hipoacusia/sordera	
	Otitis/sinusitis/amigdalitis de repetición	
CUELLO	Línea de inserción de cabello posterior baja	
CARDIOVASCULAR	Cardiopatía congénita	
PULMONAR	Apneas	
	Infecciones respiratorias recurrentes	
	Otras	
GASTROINTESTINAL	Reflujo gastroesofágico	
	Problemas con la alimentación/succión	
GENITOURINARIO	Malformaciones renales	
	Reflujo vesicoureteral	
	Malformaciones uterinas/ovarios	
	Criptorquidia	
	Hipo/epispadias	
	Otros	

	HALLAZGOS CLÍNICOS	RESPONDA SI/NO o DESCRIPCIÓN BREVE
EXTREMIDADES	Manos pequeñas	
	Inserción proximal del pulgar	
	Clinodactilia del 5º dedo	
	Pliegue palmar único	
	Pies pequeños	
	Sindactilia de los dedos del pie	
	Defectos de reducción de extremidades	
	Limitación para el movimiento de los codos	
	Otros	
PIEL	Hirsutismo	
	Cutis marmorata	
	Otros	
SNC	Anomalías estructurales en SNC (ECO, TC, RNM)	
	Convulsiones	
	Otras	
MENTAL/COGNITIVO	Discapacidad intelectual	
	Alteraciones del comportamiento/personalidad	
DESARROLLO	Desarrollo del lenguaje	
	Edad de la primera palabra	
	Desarrollo motor	
	Edad sentarse solo	
	Edad caminar solo	
DATOS ANTROPOMÉTRICOS	Nacimiento	
	Edad gestacional	
	Peso al nacer (g)	
	Longitud al nacer (cm)	
	Perímetro cefálico (cm)	
	Datos actuales	
	Edad de la valoración	
	Peso (kg)	
	Talla (cm)	
Perímetro cefálico (cm)		
DATOS GENÉTICOS	Gen afectado	
	Mutación/variante	
	Efecto en la proteína	
SEVERIDAD CLÍNICA		

Tabla 2 y 3: Ítems recogidos en el modelo de historia

3.3. Criterios diagnósticos del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

A la hora de diagnosticar a los pacientes con síndrome de Cornelia de Lange se siguen una serie de criterios diagnósticos descritos y propuestos por Kline et al. en el año 2007. Se considera que un individuo tiene síndrome Cornelia de Lange si presenta:

1. Sinofridia + 3 criterios secundarios de la misma categoría + los criterios necesarios de al menos 2 de las categorías de crecimiento, desarrollo o comportamiento.
2. Sinofridia + 3 criterios secundarios de la misma categoría + los criterios necesarios de al menos 3 de las otras 6 categorías, teniendo que ser una de ellas crecimiento, desarrollo o comportamiento.

Categoría craneofacial: criterio principal + 3 o más criterios secundarios

- Criterio principal: Sinofridia (cejas finas y arqueadas)
- Criterios secundarios:
 - Pestañas largas
 - Nariz pequeña y narinas antevertidas
 - Filtrum largo y prominente
 - Puente nasal ancho y deprimido
 - Barbilla pequeña y cuadrado
 - Labios finos y comisuras hacia abajo
 - Paladar elevado
 - Diastema

Categoría crecimiento: 2 o más criterios principales

- Peso menor del percentil 5 según la edad
- Altura o talla menos del percentil 5 según la edad
- Perímetro cefálico menor del percentil 5 según la edad

Categoría desarrollo: 1 o más criterios principales

- Retraso del desarrollo o mental
- Dificultades de aprendizaje

Categoría comportamiento: 2 o más criterios principales

- Déficit de atención ± hiperactividad
- Comportamiento obsesivo compulsivo
- Ansiedad
- Agresividad
- Comportamiento autolesivo
- Timidez extrema
- Rasgos autistas

Categoría extremidades: 1 criterio principal + 0/2/3 o más criterios secundarios

- Criterio principal:
 - Defectos de reducción con ausencia de antebrazo (si este está presente no se necesitan más criterios secundarios)
 - Manos y/o pies pequeños u oligodactilia (+ 2 o más criterios secundarios)
 - Ninguna de las anteriores (+ 3 o más criterios secundarios)
- Criterios secundarios
 - Clinodactilia del 5º dedo
 - Línea palmar anormal
 - Extensión anormal de codo
 - 1º metacarpiano corto/localización proximal de los pulgares
 - Deformidades en los dedos de los pies
 - Sindactilia en el 2º y 3º dedo del pie
 - Escoliosis
 - Pectus excavatum
 - Displasia o dislocación de cadera

Categoría neurosensorial/piel: 3 o más criterios principales

- Ptosis
- Malformaciones en el conducto lacrimal o blefaritis
- Miopía $\geq 6,00$ D
- Malformaciones oculares mayores o pigmentación peripapilar
- Sordera o pérdida de audición
- Epilepsia
- Cutis marmorata

- Hirsutismo generalizado
- Mamas y/u ombligo pequeño
- Malrotación/malformación intestinal

Categoría otros sistemas: 3 o más criterios principales

- Hernia diafragmática
- Reflujo gastroesofágico
- Fisura palatina
- Defectos cardíacos congénitos
- Micropene
- Hipospadias
- Criptorquidia
- Malformaciones en el tracto renal o urinario

3.4. Clasificación de severidad del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)

La expresión fenotípica de los pacientes con síndrome Cornelia de Lange es muy variable, de tal modo que se ha utilizado la clasificación de severidad propuesta por Gillis en 2004 para valorar a los pacientes de la Unidad y clasificarlos en función de la misma.

PARÁMETROS	CLASE I (LEVE)	CLASE II (MODERADA)	CLASE III (GRAVE)
Defectos por reducción en las extremidades superiores	No reducción	Alteraciones parciales, oligodactilia (> 2 dedos en cada mano)	Alteraciones graves (\leq 2 dedos en manos)
Crecimiento*	> percentil 75	Entre el percentil 25-75	< percentil 25
Desarrollo y habilidades cognitivas	Retraso < 2 años en alcanzar los hitos motores normales de los estándares. Capacidad de habla y comunicación presente.	Retraso > 2 años en alcanzar los hitos motores normales de los estándares. Habla y comunicación limitada.	Retraso profundo en alcanzar los hitos motores. Pérdida significativa de la comunicación.

*Los percentiles de talla, el peso y el perímetro cefálico están referidos a las curvas estándar específicas del SCdL

Tabla 4: Clasificación de las distintas formas del SCdL según los rasgos fenotípicos

4. Resultados

A continuación, se presentan una serie de tablas en las que se adjuntan los resultados obtenidos del estudio de las 175 historias clínicas de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) existentes en la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Facultad de Medicina.

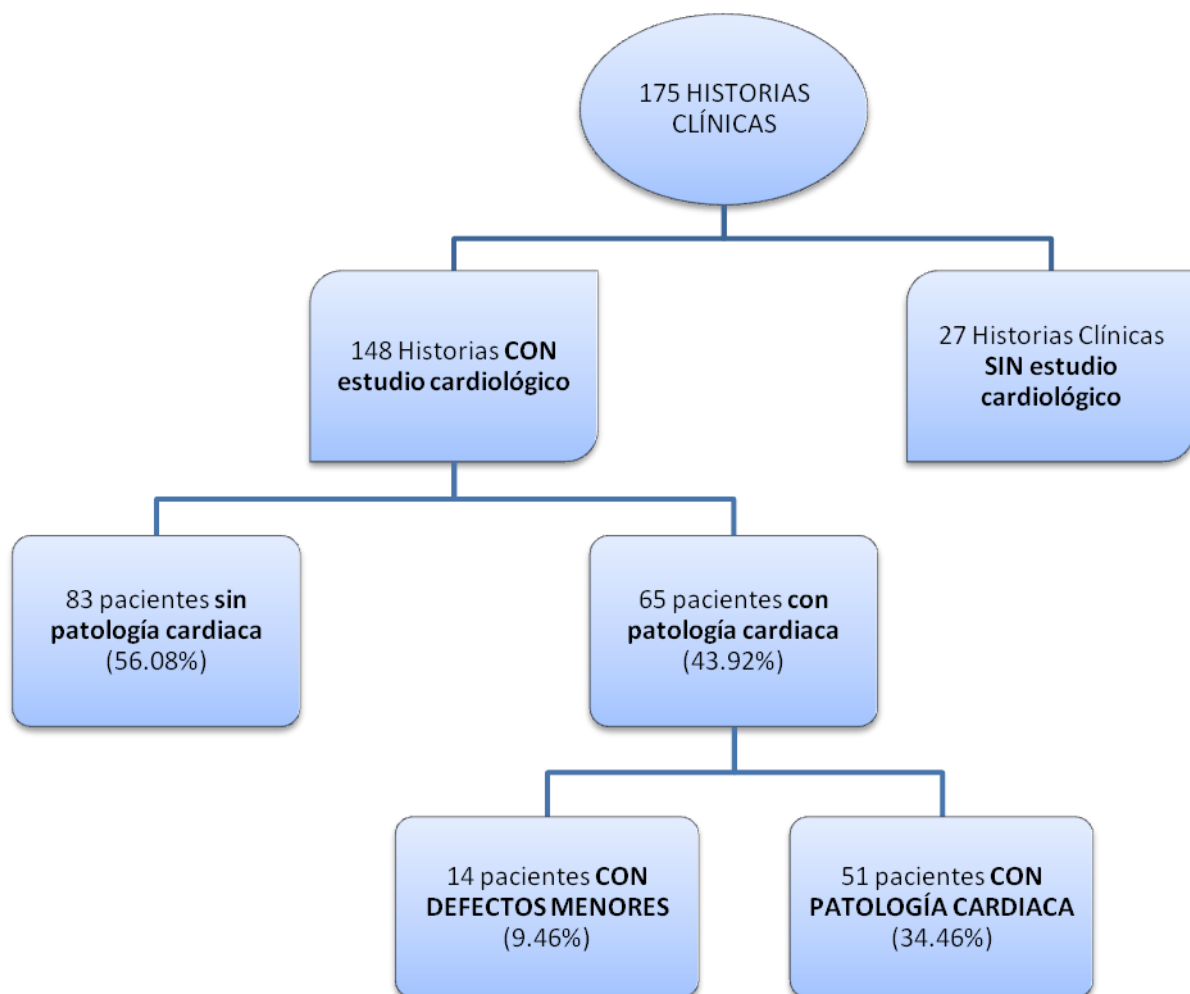


Figura 9. Esquema-resumen resultados presencia de patología cardíaca

CARDIOPATÍAS	Número total de pacientes 51/148 (34,5%)	% respecto del total de cardiopatías
Estenosis Pulmonar/Estenosis Pulmonar Periférica aislada	8	15.68%
Defecto Septal Auricular aislado	7	13.71%
Defecto Septal Ventricular aislado	6	11.76%
Ductus Arterioso Persistente aislado	5	9.8%
Coartación de Aorta aislada	4	7.84%
Miocardopatía Hipertrófica	3	5.88%
Defecto Septal Ventricular + Defecto Septal Auricular	2	3.92%
Defecto Septal Auricular + Ductus Arterioso Persistente	2	3.92%
Válvula Aórtica Bicúspide	2	3.92%
Defecto Canal Aurículo-ventricular	1	1.96%
Defecto Septal Auricular + Estenosis Pulmonar + Ductus Arterioso Persistente + Estenosis Pulmonar Periférica	1	1.96%
Doble Salida Ventrículo Derecho + Atresia Pulmonar	1	1.96%
Defecto Septal Auricular + Defecto Septal Ventricular + Estenosis Pulmonar	1	1.96%
Retorno Venoso Pulmonar Anómalo Parcial + Defecto Septal Auricular + Defecto Septal Ventricular + Ductus Arterioso Persistente	1	1.96%
Dilatación Aorta Ascendente	1	1.96%
Retorno Venoso Pulmonar Anómalo Parcial	1	1.96%
Defecto Septal Auricular + Estenosis Pulmonar	1	1.96%
Coartación de Aorta + Defecto	1	1.96%

Septal Ventricular		
Estenosis Pulmonar + Insuficiencia Mitral + Insuficiencia Aórtica	1	1.96%
Defecto Septal Auricular + Estenosis Pulmonar + Ductus Arterioso Persistente	1	1.96%
Defecto Septal Auricular + Estenosis Pulmonar + Coartación de Aorta + Estenosis Pulmonar Periférica	1	1.96%

Tabla 5: Tipo y frecuencia de cardiopatías congénitas en pacientes con SCdL

DEFECTOS CARDÍACOS MENORES	Número de pacientes (respecto al total de pacientes)	% respecto de pacientes con anomalías cardíacas
Foramen Oval Permeable cierre espontáneo	12 (8.1%)	18.46% (12/65)
Ductus Arterioso Persistente + Foramen Oval Permeable cierre espontáneo	2 (1.3%)	3.07% (2/65)
Total defectos menores	14/148 (9.46%)	14/65 (21.53%)

Tabla 6: Tipo y frecuencia de defectos cardíacos menores

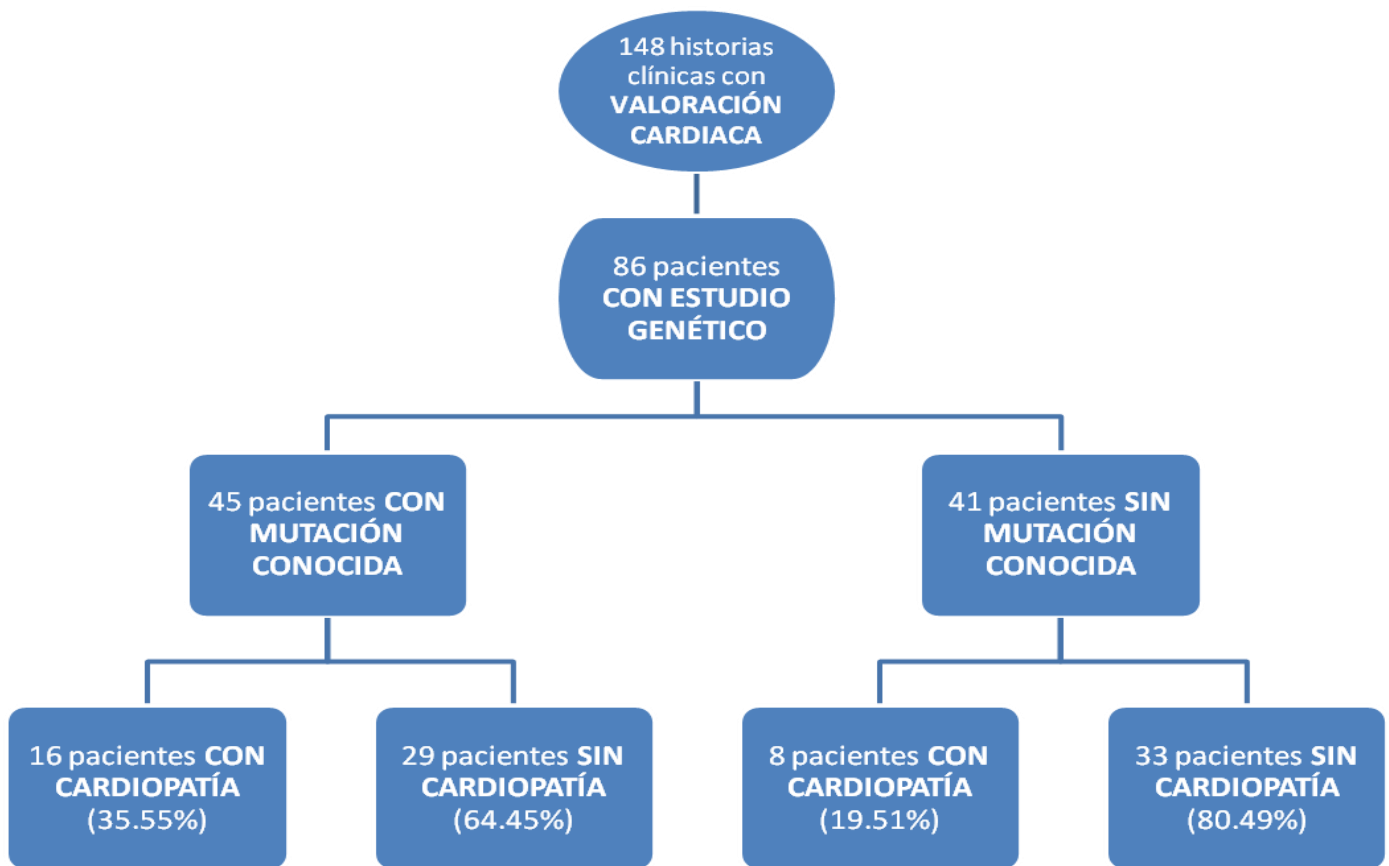


Figura 10. Resultados estudio genético y presencia de cardiopatía

Genes afectados	Pacientes con cardiopatía	Pacientes sin cardiopatía	Total pacientes con mutación conocida
NIPBL	11	22	33
SMC1A	2	5	7
HDAC8	3	2	5
	Total: 16	Total: 29	45

Tabla 7: Genes y relación con la presencia o no de cardiopatía

5. Discusión

En este estudio se partió de las historias clínicas de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) recogidas en la Unidad de Genética Clínica y Genómica funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Del total de 175 historias revisadas solo 148 (84.57%) presentaban un estudio cardiaco completo, siendo estas las elegidas para la realización de este trabajo.

Como ya se ha dicho en el primer apartado de material y métodos, son pacientes que procedían de toda España. Hasta el momento, se habían realizado estudios sobre patología cardiaca en poblaciones norteamericana o italiana, pero no se había llevado a cabo ninguno en nuestro país. Se puede considerar, por tanto, este estudio como el primer trabajo de estas características en población española.

De todos los pacientes con síndrome Cornelia de Lange seleccionados, 83 de 148 no presentaban ningún tipo de defecto cardíaco (56.08%), mientras que 65 de 148 tenían defectos cardíacos menores y/o mayores (43.92%). La recogida de información fue realizada por un cardiólogo experto en el síndrome.

En 14 de los 65 afectados se detectó un foramen oval permeable y/o un ductus arterioso persistente, cerrado espontáneamente, lo que suponía un 9.46% (14/148) del total. Como ya se ha comentado previamente en el apartado de material y métodos, estas dos anomalías se consideraron como defectos cardíacos menores y, como consecuencia, no se incluyeron en el total de pacientes con cardiopatía congénita.

Comparando este número de pacientes (14/65) con defectos menores con los existentes en la literatura, se puede decir que es similar al descrito en el artículo de Selicorni et al. y un poco inferior al dado por Chatfield et al. En el primer caso se describía en 8 de los 87 pacientes (9.19%) y en el segundo, estaba presente en 55 de los 337 (16.32%). Es posible que la diferencia de porcentaje un poco mayor en el artículo de Chatfield et al. se deba al mayor número de participantes del estudio.

Así pues, son 51 pacientes los que realmente se puede considerar que presentan una cardiopatía o defecto mayor. Este número de afectados supone una prevalencia de cardiopatías del 34.46% (51/148) en nuestro grupo de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange.

Aun cuando la bibliografía recoge una gran variabilidad de valores, nuestras cifras son similares a las de los últimos estudios publicados sobre el tema. Así, para Selicorni et al. en el año 2009 y en población italiana el porcentaje de pacientes con SCdL y cardiopatía era del 33.3%, mientras que para Chatfield et al. en el año 2012 y en población norteamericana era del 29%. Todos estos datos son muy parecidos a los encontrados en el grupo de pacientes españoles y confirman la importancia de la patología cardíaca en esta enfermedad.

De los 51 pacientes que presentaban una cardiopatía congénita, 10 de ellos requirieron una intervención quirúrgica para corregir el defecto existente (19.60%). Estos datos contrastan con los de Selicorni en los que solo 2 de 29 pacientes (6.9%) necesitaron cirugía correctora. De todas maneras, su grupo era menor y con una patología cardíaca menos variada que la nuestra.

En 24 de 51 (47.05%) pacientes con cardiopatía congénita se objetivaron defectos septales, repartidos en: 13 con defectos septales auriculares, 7 con defectos septales ventriculares y 4 con ambos tipos de defectos. La siguiente patología en frecuencia fue la estenosis pulmonar que estuvo presente en 14 de los 51 pacientes (27.05%), 8 en solitario y 6 con otra patología cardíaca asociada.

Los resultados anteriores permiten afirmar que los defectos septales y la estenosis pulmonar son las cardiopatías más frecuentes en nuestra muestra. Estos datos coinciden globalmente con los encontrados por Selicorni et al. y Chatfield et al., que describen la estenosis pulmonar y los defectos septales como las malformaciones más prevalentes. Sus datos revelan que el 41.37% (12/29) y el 30.61% (30/98) de los pacientes con patología cardíaca tenían estenosis pulmonar y que el 27.58% (8/29) y el 45.91% (45/98) tenían defectos septales. Sin embargo, en ninguno de estos artículos se describe que los defectos septales auriculares predominen sobre los ventriculares.

En 10 de 51 (19.60%) de los individuos con cardiopatía congénita se detectó ductus arterioso persistente, presentándose en 5 pacientes de manera aislada y en otros 5 junto con otra patología. Por tanto, se trata de la tercera malformación en frecuencia. Hay que destacar, la diferencia con los otros casos de ductus arterioso persistente considerados defectos menores, porque se produjo el cierre espontáneo.

En 6 de 51 (11.76%) de los casos se describió la presencia de coartación de aorta, 4 de manera aislada y 2 de manera conjunta. Cifras ligeramente inferiores a las encontradas por Chatfield et al. que describe la coartación en 16 de los 98 individuos afectados (16.32%).

Por último en 3 de los 51 pacientes (5.88%) se desarrolló una miocardiopatía hipertrófica. Esta patología solo es citada por Selicorni en uno de sus pacientes (3.44%).

En 86 de los 148 pacientes (58.1%) que presentaban al menos una valoración cardíaca se realizó el estudio genético, detectándose la mutación en 45 de ellos. El gen más frecuentemente afectado fue *NIPBL* (73.3%), seguido de *SMC1A* (15.6%) y *HDAC8* (11.1%). En un 35.54% de los pacientes con mutación confirmada se objetivó la presencia de una cardiopatía congénita, frente al 19.5% en los que la mutación fue negativa. Sin embargo, de todos estos datos, el más sorprendente, fue que el gen afectado que más se asocia con la cardiopatía congénita es el *HDAC8*, aunque la baja casuística recogida recomienda ser cauto y realizar nuevas observaciones.

Solamente en el artículo publicado por Chatfield et al. se analizaron conjuntamente los resultados genéticos. Sin embargo, este trabajo fue publicado en el año 2012, antes de que se conocieran las mutaciones en *HDAC8* y *RAD21*. Por tanto, solamente se describen mutaciones en *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*. Según esto, el gen más frecuentemente afectado fue el *NIPBL*, describiéndose en 40 pacientes, mientras que solo 5 presentaron mutaciones en *SMC1A* o *SMC3*.

Finalmente, la alta prevalencia de la patología cardíaca en pacientes con Síndrome Cornelia de Lange, pone de manifiesto la importancia de las cardiopatías dentro del conjunto de alteraciones que padecen estos pacientes. Por lo que podría ser adecuado, dar más importancia a la patología cardíaca en los criterios diagnósticos del síndrome, creando una categoría especial separada de "otros sistemas".

6. Conclusiones

La elaboración del presente trabajo nos ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia de cardiopatías en nuestra muestra de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange es del 34.56% (51/148). Esta cifra es similar a las descritas en los dos últimos artículos publicados sobre patología cardíaca por Selicorni et al. y Chatfield et al. que mostraban una prevalencia del 33.3% y del 29%, respectivamente. Por consiguiente, se puede considerar que la prevalencia de cardiopatías en la población española con Síndrome Cornelia de Lange es similar, a la italiana y norteamericana.
2. Las malformaciones congénitas más frecuentes son la estenosis pulmonar y los defectos septales, presentando un frecuencia del 27.05% y del 47.05% respectivamente. Estos datos coinciden con los dados por Selicorni et al. y Chatfield et al. Por lo tanto, podemos afirmar que la estenosis pulmonar y los defectos septales son las malformaciones más prevalentes en el Síndrome Cornelia de Lange.
3. Sorprendentemente y aunque será necesario recoger una mayor casuística, el gen afectado que más se asocia con cardiopatía congénita es el *HDAC8*.
4. A pesar de ser considerados como defectos menores, el foramen oval permeable y/o el ductus arterioso persistente cerrado espontáneamente, son alteraciones cardíacas muy prevalentes en estos pacientes.

Bibliografía

1. Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatri*. 2010; 1: 1-12.
2. Cheung, K. et al. Cornelia de Lange Syndrome. *J Hand Surg Am* 2015; 40: 2501-2503
3. Liu J, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome, cohesin and beyond. *Clin Genet* 2009 October; 76 (4): 303-314.
4. Genetics Home Reference [Homepage on the Internet]. Bethesda: c1993-2016 [updated September 2015; cited April 2016]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cornelia-de-lange-syndrome#statistics>
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: 1589-1596.
6. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome Gene Reviews [Libro en internet]. Seattle: University of Washington; 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
7. Kline AD, Krantz ID, Sommer A et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 1287 – 96.
8. Gillis LA, McCallum J, Kaur M et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 2004; 75: 610 – 23.
9. Selicorni A, Colli AM, Passarini A et al. Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2009; 149A: 1268 – 1272.
10. Chatfield KC, Schrier SA, Li J et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange Syndrome: Phenotype and Genotype Analysis. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A (10): 2499 – 2505.
11. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange Syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet Part A*. 2011; 155A: 3007 – 3024.