

# SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

MC Gil<sup>(1)</sup>, MP Ribate<sup>(1)</sup>, FJ Ramos<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de Farmacología-Fisiología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

<sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza.

Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:1-12.

## RESUMEN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza sobre todo por un fenotipo facial distintivo, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor. La prevalencia es variable oscilando entre 1:62.000-1:45.000 nacimientos. En la actualidad, se conocen tres genes causales: *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3* que codifican proteínas reguladoras o estructurales del Complejo de Cohesinas. Las bases patogénicas del síndrome no están claras pero parecen relacionarse con problemas de regulación de la expresión génica y/o de la cohesión cromosómica. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado, y leve, pero el primero sólo ha sido hallado en pacientes con mutaciones en el gen *NIPBL*. En muchos de estos niños el reflujo gastroesofágico es un problema médico importante que puede causar alteraciones del comportamiento y en ocasiones requiere tratamiento quirúrgico. El retraso mental es de grado variable, siendo también más importante en pacientes con mutación en *NIPBL*.

**Palabras clave:** Síndrome Cornelia de Lange (SCdL). *NIPBL*. *SMC1A*. *SMC3*. Genes. Mutaciones.

## SUMMARY

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a clinically heterogeneous dominant disorder characterized by distinctive features including facial dysmorphism, limb malformations and growth and cognitive impairment. Prevalence estimates range from 1:45.000 to 1:62.000 livebirths. Currently, three causative genes are known: *NIPBL*, *SMC1A* and *SMC3*, which codify structural or regulatory proteins from the Cohesin Complex. Although the pathogenic bases of the syndrome remain unclear, it has been hypothesized that CdLS is related to anomalies in gene expression regulation and/or chromosome cohesion. Clinically, three phenotypes can be distinguished: severe, moderate and mild. The severe one has been only seen in patients carrying mutations in the *NIPBL* gene and many of these patients have gastroesophageal reflux, which may cause behaviour changes and needs surgical repair. Mental retardation is almost a constant feature of variable degree, although the more severe cases are patients with mutations in *NIPBL* as well.

**Key words:** Cornelia de Lange Syndrome (CdLS). *NIPBL*. *SMC1A*. *SMC3*. Genes. Mutations.

## INTRODUCCIÓN

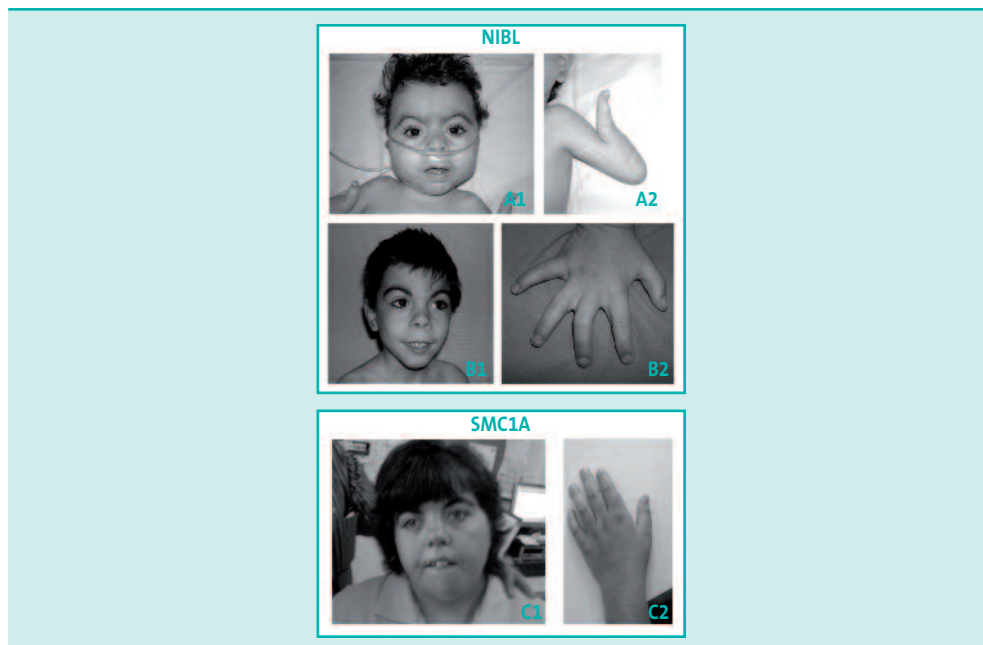
El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM # 122470 y 300590) es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor<sup>1,2</sup>. Fue descrito por primera vez en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en dos niñas<sup>3</sup>. Clínicamente se distinguen tres fenotipos el grave, el moderado, y el leve<sup>4</sup>. La prevalencia es variable según los estudios publicados, oscilando entre 1:62.000-1:45.000 nacimientos<sup>5</sup>. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existen casos familiares con un patrón de herencia dominante, incluyendo casos con mosaïcismo germinal<sup>6</sup>. En el año 2004 se describió el primer gen asociado al SCdL, denominado *NIPBL*<sup>7,8</sup>, y posteriormente se

identificaron dos genes más el *SMC1A*<sup>9,11</sup> y el *SMC3*<sup>10</sup>. Todos ellos tienen en común el codificar proteínas implicadas en el Complejo de Cohesinas, y han dado lugar a un nuevo tipo de enfermedades denominadas “Cohesinopatías” que por el momento incluyen al SCdL y al Síndrome de Roberts/SC focomelia<sup>10</sup>.

## CLÍNICA

Los pacientes con SCdL presentan un fenotipo característico en el que destaca una facies peculiar, alteraciones en las extremidades y retraso del desarrollo pre y postnatal con retraso psicomotor/mental (Figura 1). Además, presentan malformaciones congénitas que afectan a distintos órganos o sistemas, que a continuación desarrollamos.

**Figura 1.** Fotos de pacientes con SCdL. Los pacientes A y B, tienen mutaciones en el gen *NIPBL* y una clínica grave y moderada respectivamente. El paciente C, presenta una mutación en el gen *SMC1A* y una clínica leve.



Los rasgos craneofaciales en el SCdL incluyen microcefalia, sinofridia con cejas arqueadas, pestañas largas y finas, nariz pequeña con puente nasal deprimido y ancho, narinas antevertidas y un filtrum alargado y prominente. Presentan además un labio superior fino con comisuras orientadas hacia abajo, paladar elevado, diastema dentario y micrognatia (**Figura 1**). Los pabellones auriculares son de implantación baja y rotados hacia atrás. El seguimiento de los individuos con sospecha de SCdL es importante ya que algunos hallazgos clínicos pueden pasar inicialmente desapercibidos<sup>12</sup>.

Estos pacientes presentan un hirsutismo generalizado, que se aprecia sobretodo en la cara, espalda y extremidades. Además, suelen tener un cuello corto con una implantación baja de la línea posterior del cabello.

Las alteraciones en las extremidades son frecuentes y pueden ayudar en el diagnóstico de SCdL. La mayoría de los pacientes presentan manos y pies pequeños<sup>13</sup>. Además se ha descrito acortamiento desproporcionado del primer metacarpo, así como sindactilia y braquiclinodactilia del quinto dedo y pliegue palmar transversal unilateral. Un tercio de estos pacientes presentan malformaciones graves de las extremidades superiores, que van desde la oligodactilia hasta la hipoplasia del cúbito o la ausencia completa de antebrazo, con una implantación de los dedos a nivel del codo (**Figura 1**)<sup>12</sup>. Las extremidades inferiores se afectan con menor frecuencia, siendo la alteración más común una sindactilia parcial del segundo y tercer dedo<sup>13</sup>.

Otro de los hallazgos más habituales en pacientes con SCdL es el retraso psicomotor/mental. El rango de éste es muy amplio y puede ir desde un cociente intelectual (CI) normal o *borderline*

con problemas de aprendizaje, hasta una deficiencia mental profunda. Todas las áreas del desarrollo intelectual suelen estar afectadas, pero la del lenguaje es la más importante. La memoria visual/espacial suelen estar respetadas. Los problemas de comportamiento son frecuentes, destacando la hiperactividad y déficit de atención, agresividad, episodios de autolesiones, timidez extrema, perseverancia, comportamiento obsesivo compulsivo y depresión, y necesitan de un seguimiento continuo<sup>12</sup>.

Es también muy común el retraso de crecimiento intrauterino y postnatal. Los recién nacidos con SCdL suelen tener un peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3, habiéndose desarrollado curvas de crecimiento específicas para este síndrome. Los problemas de alimentación en los primeros meses o años de vida (muchos necesitan sonda nasogástrica) contribuyen a la persistencia de este problema.

Desde el punto de vista neurológico se sabe que alrededor del 23% de estos pacientes presentan ataques epilépticos, que se controlan en la mayoría con un tratamiento adecuado. Hay pacientes con neuropatía periférica y una alta tolerancia al dolor. Puede existir inicialmente una tendencia a la hipertensión, pero es más frecuente la presencia de hipotonía; los reflejos suelen ser normales. Las alteraciones del sueño también suelen ser frecuentes. Los hallazgos neuroradiológicos más significativos son ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo (cisternas basales), atrofia de la sustancia blanca, principalmente a nivel de lóbulos frontales, o hipoplasia del tronco encefálico.

Dentro de las alteraciones del aparato digestivo el reflujo gastroesofágico (RGE) es muy frecuente en estos pacientes (>90%) y a menudo re-

quiere intervención quirúrgica<sup>12</sup>. El desarrollo del esófago de Barrett, la hernia diafragmática y la estenosis esofágica también son frecuentes<sup>1</sup>. Además, se han descrito algunos casos de estenosis pilórica, malrotación y un aumento del riesgo de formación de vólvulos<sup>12</sup>. Es importante destacar que el RGE puede ser la causa de cambios inexplicables en el comportamiento y el humor de estos pacientes.

El 25% de los pacientes presentan cardiopatía congénita, siendo las más comunes la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interventricular. Menos frecuentes son los defectos del canal atrioventricular, la tetralogía de Fallot o la coartación de la aorta<sup>12</sup>.

Más del 40% de los individuos presentan malformaciones genitourinarias, entre las que se encuentran las anomalías estructurales del tracto urinario, el reflujo vesiculouretral, la dilatación de los cálices renales o el riñón displásico. Un alto porcentaje de estos pacientes presentan anomalías genitales. En los varones es habitual la criptorquidia, también puede existir hipospadias o micropene. En las niñas es frecuente la hipoplasia de labios mayores. Los cambios puberales suelen producirse a la edad correspondiente o con sólo un ligero retraso<sup>12,13</sup>.

En el aparato auditivo se ha observado que la presencia de estenosis auditiva externa predispone a episodios frecuentes de otitis media y sinusitis. El 60% de los pacientes con SCdL presentan pérdida de audición, neurosensorial o de transmisión, por lo que se recomienda comprobarla periódicamente<sup>12</sup>.

A nivel oftalmológico, los hallazgos más comunes son la miopía, ptosis y blefaritis. Existen otros menos frecuentes como la obstrucción del conducto nasolacrimal, la microcornea o el nistagmus<sup>12</sup>.

### CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Dada la gran heterogeneidad clínica que presenta el SCdL se han propuesto distintas formas de clasificación dependiendo del grado de afectación de los pacientes. De todas ellas, la más utilizada es la propuesta por Gillis en el año 2004, que considera tres formas de SCdL, la leve, la moderada y la grave (Tabla 1). Esta clasificación se basa en la valoración de tres parámetros fenotípicos: el grado de reducción de las extremidades, el nivel de desarrollo y de las habilidades cognitivas y el percentil de crecimiento. Según esto, la forma leve se caracterizaría

**Tabla 1.** Clasificación de las distintas formas del SCdL según la gravedad de los rasgos fenotípicos (Modificada de Gillis *et al*, 2004<sup>4</sup>).

PARÁMETROS	CLASE I (Leve)	CLASE II (Moderada)	CLASE III (Grave)
Reducción en las extremidades	No reducción	Alteraciones parciales, oligodactilia (>2 dedos en cada mano)	Alteraciones graves ≤2 dedos en manos
Desarrollo y habilidades cognitivas	Retraso motor <2 años Presentan capacidad de habla y comunicación	Retraso motor >2 años, habla y comunicación limitada	Retraso motor profundo, pérdida significativa de la comunicación
Crecimiento*	> percentil 75	Entre el percentil 25-75	<percentil 25

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

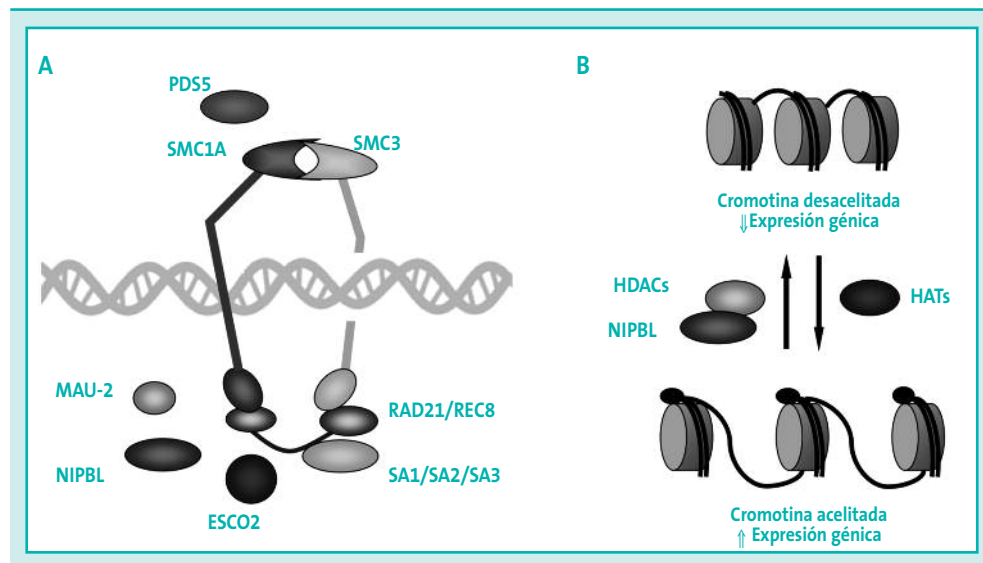
por no presentar reducción de las extremidades, tener capacidad de comunicación y habla y un retraso del crecimiento mínimo. En la forma moderada habría defectos en las extremidades parciales (oligodactilia), con una capacidad de habla y comunicación limitadas y un retraso del crecimiento más acentuado. Por último, la forma grave presentaría defectos importantes de las extremidades y un retraso significativo del crecimiento y del desarrollo psicomotor<sup>4</sup>.

### BASES MOLECULARES DEL SCDL

Actualmente se conocen tres genes relacionados con el SCDL: *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*<sup>7-10</sup>.

El gen *NIPBL* codifica un factor regulador del complejo de las Cohesinas y los genes *SMC1A* y *SMC3* codifican las subunidades estructurales que constituyen su núcleo central (Figura 2A). El complejo proteico de las Cohesinas tiene forma de anillo constituido por los componentes estructurales: *SMC1A* y *SMC3*, las kleisinas *RAD21/REC8* y los antígenos estromales *SA1/SA2/SA3*<sup>14</sup>. Con él interactúan distintos factores reguladores como: *NIPBL*, *MAU-2*, *PDS5*, y *ESCO2* (Figura 2A). Esta máquina proteica parece tener un papel fundamental en la cohesión cromosómica durante la replicación y reparación del ADN y en la segregación coordinada de las cromátidas hermanas<sup>15</sup>.

**Figura 2. A.** Representación del anillo de Cohesinas incluyendo al ADN. Se distinguen las proteínas estructurales: *SMC1A* y *SMC3*, kleisinas *RAD21/REC8* y los antígenos estromales *SA1*, *SA2* y *SA3*, y las proteínas reguladoras: *NIPBL*, *MAU-2*, *PDS5*, y *ESCO2*. **B.** Representación de la remodelación de la cromatina por acetilación/desacetilación de los nucleosomas (cilindros) mediada por las histonas acetiltransferasas (HATs) y las histonas desacetilasas (HDACs). Los nucleosomas acetilados (círculo negro) facilitan la expansión de la cromatina y la expresión génica. Los nucleosomas desacetilados favorecen la compactación de la cromatina y disminuyen la expresión génica. Los últimos hallazgos sugieren que *NIPBL* interviene en el reclutamiento de las desacetilasas HDAC1 y HDAC3, favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica.



Aunque se conocen las funciones estructurales de las proteínas SMC1A y SMC3, no está clara la actividad reguladora de NIPBL. Se acepta que es una adherina que podría estimular la hidrólisis del ATP de los dominios cabeza de las subunidades SMC. Esto facilitaría la apertura del anillo de Cohesinas, permitiendo el paso del ADN, y el ensamblaje de esta máquina proteica a los cromosomas<sup>16</sup>. Según todo esto, las manifestaciones del SCdL podrían deberse a defectos en la cohesión debidos al mal funcionamiento del anillo de Cohesinas. Sin embargo existen todavía dudas, porque la mayor parte de los pacientes con SCdL presentan defectos leves en la cohesión de las cromátidas hermanas<sup>17,18</sup>.

Recientemente se ha demostrado la interacción de NIPBL con las histonas desacetilasas 1 y 3 (HDAC1 y HDAC3) y su relación con la desacetilación de los nucleosomas de la cromatina. Los nucleosomas acetilados facilitarían la expansión de la cromatina y la expresión génica, mientras que la desacetilación de los nucleosomas tendría el efecto contrario. El hallazgo de que NIPBL interviene en el reclutamiento de las desacetilasas HDAC1 y HDAC3, sugiere que podría favorecer la compactación de la cromatina y la inhibición génica (Figura 2B)<sup>19</sup>.

De los tres genes causales del SCdL el más importante cuantitativamente es NIPBL. Este gen está localizado en la región 5p13-14 y presenta una gran heterogeneidad alélica. Se conocen 144 mutaciones diferentes que afectan aproximadamente al 45 % de los pacientes conocidos<sup>4,7,8,20,21</sup>. De éstas, el 34,5% cambian el marco de lectura, el 23,6% cambian un aminoácido, el 18,8% producen codones de *stop*, el 16% afec-

tan a las secuencias de corte y empalme y el 6,2% incluye al resto. La localización de estas mutaciones en la secuencia del gen muestra una distribución peculiar. Las mutaciones puntuales, de cambio de aminoácido, se concentran en el extremo carboxi terminal, en la llamada región HEAT-repeat (43,3%), mientras que las mutaciones más graves que producen truncamiento de la proteína son más frecuentes en la región N-terminal<sup>22</sup>. Curiosamente, el fenotipo de los pacientes con la misma mutación no siempre es el mismo, encontrándose, a veces, grandes diferencias fenotípicas (Figura 1). Todo ello ha sugerido la influencia de otros factores, genéticos o no genéticos, en la etiología del síndrome<sup>4,17,20,21</sup>.

El segundo gen causal más frecuente del SCdL es el SMC1A que está localizado en el cromosoma Xp11.2<sup>9</sup>. De éste, se conocen 11 mutaciones diferentes que afectan aproximadamente al 5% de los pacientes<sup>9-11</sup>. La herencia de este gen está ligada al cromosoma X y han sido descritos casos familiares con madres e hijos varones afectados<sup>9</sup>.

En el año 2007 Deardorff *et al.*, tras revisar una muestra de más de 100 pacientes NIPBL y SMC1A negativos localizó una mutación en un nuevo gen, el SMC3 localizado en el cromosoma 10q25, pero la falta de nuevos casos sugiere una incidencia muy baja del mismo<sup>10</sup>.

Sorprende que todas las mutaciones encontradas en los genes SMC1A y SMC3 sean mutaciones puntuales de cambio de aminoácido o pequeñas deleciones que no afectan al marco de lectura, ésto ha llevado a proponer la hipótesis de que las mutaciones más graves en estos genes podrían ser incompatibles con la vida<sup>15</sup>.

Actualmente cerca del 50% de pacientes con un fenotipo compatible con SCdL no tienen mutación en ninguno de los genes conocidos, por lo que se sospecha la existencia de otros genes hasta la fecha no identificados.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Recientemente, Kline ha propuesto un sistema de diagnóstico basado en unos criterios clínicos mínimos (Tabla 2)<sup>12</sup>, en el que un individuo se considera que tiene el SCdL si presenta:

1. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial) más tres criterios secundarios de esta categoría y más los criterios necesarios (indicados en Tabla 2) de dos de las categorías de crecimiento, de desarrollo físico o de comportamiento.
2. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial), más tres criterios secundarios de esta categoría y más los criterios necesarios (indicados en Tabla 2) de tres de las otras seis categorías, teniendo en cuenta que una de ellas tiene que ser de la categoría de crecimiento, desarrollo físico o comportamiento.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO

Aunque la herencia del SCdL es dominante, la mayoría de los casos son esporádicos (99%) debido a la baja probabilidad de reproducción de los individuos afectados. Los casos familiares de padres sanos parecen explicarse por la existencia de un mosaicismo germinal<sup>4,6</sup>. Puede ser recomendable el diagnóstico prenatal

cuando exista algún hermano afectado con una mutación identificada.

## SEGUIMIENTO (EVALUACIÓN) Y TRATAMIENTO DE NIÑOS CON SCdL (Modificada de Ireland, 2001<sup>1</sup>)

### Crecimiento y desarrollo

#### Evaluación

- Peso, longitud/talla, perímetro cefálico al nacimiento, y posteriormente cada 6-12 meses durante la infancia.
- Calcular velocidad de crecimiento. Si es inferior a la normal, buscar causa subyacente (especialmente reflujo gastroesofágico).

#### Tratamiento/manejo

- Asegurar una ingesta de calorías adecuada, si es necesario a través de sonda nasogástrica (SNG) si hay problemas de succión.
- En caso de reflujo gastroesofágico (RGE) grave con problemas de alimentación puede ser necesaria una gastrostomía tras la intervención de funduplicatura.

### Desarrollo psicomotor y comportamiento

#### Evaluación

- Enviar lo antes posible a un centro con programa de intervención temprana para identificar las necesidades específicas de educación especial.
- Evaluar la audición con otoemisiones y potenciales evocados auditivos desde el momento

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para el Síndrome de Cornelia de Lange (Modificada de Kline *et al*, 2007<sup>12</sup>).

CATEGORÍA	nº	CRITERIO PRINCIPAL	CON	CRITERIO SECUNDARIO
Craneofacial		Sinofridia (cejas finas y arqueadas)	y ≥3 de	Pestañas largas Nariz pequeña y narinas antevertidas Filtrum largo y prominente Puente nasal ancho y deprimido Barbilla pequeña y cuadrada Labios finos y comisuras hacia abajo Paladar elevado Diastema
Crecimiento	≥ 2de	Peso < del 5º percentil según la edad Altura o talla < del 5º percentil según la edad Perímetro cefálico por debajo < del 5º percentil según la edad		
Desarrollo	≥ 1de	Retraso del desarrollo o mental Dificultades de aprendizaje		
Comportamiento	≥ 2de	Déficit de atención ± hiperactividad Comportamiento obsesivo-compulsivo Ansiedad Agresividad Comportamiento autolesivo Timidez extrema Rasgos autistas		
Extremidades	o o	Defectos de reducción con ausencia de antebrazos Manos y/o pies pequeños (por debajo del percentil 3) u oligodactilia Ninguna de las anteriores	Sólo  y ≥2 de y ≥3 de	Clinodactilia 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
Neurosensorial/piel	≥3 de	Ptosis Malformaciones en el conducto lacrimal o blefaritis Miopía ≥-6,00 D Malformaciones oculares mayores o pigmentación peripapilar Sordera o pérdida de audición Epilepsia Cútiis marmorata Hirsutismo generalizado Mamas y/u ombligo pequeños Malrotación/malformación intestinal		
Otros sistemas	≥3 de	Hernia diafragmática Reflujo gastroesofágico Fisura palatina Defectos cardiacos congénitos Micropene Hipospadias Criptorquidismo Malformaciones en el tracto renal o urinario		



del diagnóstico. Comprobar la audición cada 6 meses para detectar posible hipoacusia de conducción secundaria a otitis media.

- Investigar lo antes posible cualquier alteración del comportamiento, buscando una causa médica, especialmente RGE.
- Evaluar tempranamente las habilidades comunicativas.

#### *Tratamiento/manejo*

- Iniciar logopedia en pacientes con formas leves del síndrome.
- Iniciar programa de educación temprana y posteriormente educación especial tan pronto como sea posible.
- Introducir lenguaje de signos o técnicas alternativas para reforzar la capacidad de comunicación.
- Tratar con antibiótico las otitis medias y, si es necesario, colocar diábolos.
- Tratar inmediatamente cualquier problema médico que pueda originar alteraciones de comportamiento.
- Aplicar técnicas de psicoterapia (modificación del comportamiento) para los problemas de comportamiento prolongados, preferiblemente realizada por especialistas (psicólogo, psiquiatra o pediatra).

#### *Malformaciones en extremidades*

##### *Evaluación*

- Calcular el índice metacarpo-falángico (radiografía [ex] mano).

- Realizar RX de codos (contractura por subluxación de cabeza de radio).

#### *Tratamiento/manejo*

- No hay datos que demuestren un beneficio significativo del tratamiento quirúrgico para los problemas de extremidades.

#### *Audición*

##### *Evaluación*

- Realizar otoemisiones en el recién nacido afectado, seguidas por potenciales evocados auditivos.
- Comprobar audición cada 6 meses para detectar hipoacusia de conducción secundaria a otitis.

#### *Tratamiento/Manejo*

- Tratar con antibióticos las otitis medias.
- Colocar, si son necesarias, ayudas auditivas lo antes posible.
- Considerar la colocación de diábolos en pacientes con otitis de repetición.

#### *Gastrointestinal*

##### *Evaluación*

- Considerar la existencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con, estancamiento del crecimiento, anemia, o alteraciones del comportamiento.
- No realizar estudios de imagen con bario (son de poca ayuda diagnóstica).
- Realizar pHmetría sólo en casos estrictamente necesarios en pacientes que puedan tolerarla.

- Si se programa un estudio endoscópico bajo anestesia general, realizar un examen completo a nivel oftalmológico, otorrinolaringológico y bucodental.

#### *Tratamiento/Manejo:*

- Pautar una alimentación con caldos o purés espesados en pequeñas cantidades, manteniendo al paciente en posición lo más vertical posible.
- Tratar con fármacos si fuera necesario: antiácidos, bloqueantes de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones.
- Tratar quirúrgicamente (funduplicatura de Nissen ± gastrostomía) en los casos graves o que no responden a tratamiento médico.

### Cardiovascular

#### *Evaluación*

- Realizar una evaluación cardiológica tras el nacimiento, incluyendo electrocardiograma y ecocardiografía.

#### *Tratamiento/manejo*

- Tratar profilácticamente con antibiótico todos los pacientes con cardiopatía congénita antes y durante cualquier intervención quirúrgica (incluyendo extracciones dentarias) que pueda causar una bacteriemia transitoria con el fin de prevenir endocarditis.
- Remitir al cardiólogo infantil para evaluación completa y tratamiento (si fuera necesario).

### Craneofacial

#### *Evaluación*

- Comprobar el paladar en el momento del diagnóstico.

#### *Tratamiento/manejo*

- Remitir a cirugía maxilofacial para reparación quirúrgica de fisura palatina o para evaluación si se sospecha fisura submucosa del paladar.
- Iniciar logopedia tras la reparación quirúrgica del paladar, especialmente en pacientes con formas leves del síndrome.

### Oftalmología

#### *Evaluación*

- Remitir al oftalmólogo para evaluación completa durante los primeros 6 meses de vida.

#### *Tratamiento/manejo*

- Corregir los defectos de refracción lo antes posible, ya que las gafas son mal toleradas si no se colocan a edad temprana.
- Corregir quirúrgicamente la ptosis palpebral si impide la visión normal.

### Genitourinario

#### *Evaluación*

- Realizar ecografía renal al realizar el diagnóstico.
- Vigilar el desarrollo puberal para identificar el momento en el que la reproducción sería posible.

### Tratamiento/manejo

- Realizar orquidopexia, si es necesaria, antes de los 2 años de edad, preferiblemente entre los 6 y los 18 meses. Si hubiera hipospadias, repararlo en el mismo tiempo operatorio.
- Tratar con antibiótico y/o cirugía si se producen infecciones urinarias de repetición secundarias a malformación renal.

### Neurológico

#### Evaluación

- Remitir al neurólogo infantil si se producen convulsiones, ya que es importante delinear el tipo y potencial frecuencia de los episodios.

### Tratamiento/manejo

- Utilizar los mismos anticonvulsivantes que en la población general.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha recibido el apoyo del proyecto del Ministerio Español de Salud (Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Ref.# PI061343) y la ayuda de la Diputación General de Aragón (DGA) a los Grupos de Investigación Consolidados de la Comunidad (Grupo Consolidado B20). M<sup>a</sup> Concepción Gil disfruta de una beca de Formación de Personal Investigador de la DGA (B120/2006).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome. In Cassidy SB, Allanson JE Eds: Management of genetic syndromes. New York: Wiley-Liss Inc.; 2001. p. 85-102.
2. Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. Am J Med Genet. 1993;47:959-64.
3. De Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis). Arch Med Enfants. 1933;36:713-9.
4. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A *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.
5. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E *et al*. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. Am J Med Genet A. 2008;146A:51-9.
6. Russell KL, Ming JE, Patel K, Jukofsky L, Magnusson M, Krantz ID. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. Am J Med Genet. 2001;104:267-76.
7. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D *et al*. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. Nat Genet. 2004;36:631-5.
8. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins

- and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:636-41.
9. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S *et al.* X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet.* 2006;38:528-30.
  10. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pié J *et al.* Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:485-94.
  11. Borck G, Zarhrate M, Bonnefont JP, Munnich A, Cormier-Daire V, Colleaux L. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Hum Mutat.* 2007;28:205-6.
  12. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliewer M, Jackson LG, FitzPatrick DR *et al.* Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A.* 2007;143:1287-96.
  13. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. De Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet.* 1993;47:940-6.
  14. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:311-22.
  15. Liu J, Krantz ID. Cohesin and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:303-20.
  16. Dorsett D. Roles of the sister chromatid cohesion apparatus in gene expression, development, and human syndromes. *Chromosoma.* 2007;116:1-13.
  17. Kaur M, DeScipio C, McCallum J, Yaeger D, DeVoto M, Jackson LG *et al.* Precocious sister chromatid separation (PSCS) in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;138:27-31.
  18. Revenkova E, Focarelli ML, Susani L, Paulis M, Bassi MT, Mannini L *et al.* Cornelia de Lange Syndrome Mutations in SMC1A or SMC3 Affect Binding to DNA. *Hum Mol Genet.* 2009;18:418-27.
  19. Jahnke P, Xu W, Wulling M, Albrecht M, Gabriel H, Gillissen-Kaesbach G *et al.* The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:6450-8.
  20. Selicorni A, Russo S, Gervasini C, Castronovo P, Milani D, Cavalleri F *et al.* Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet.* 2007;72:98-108.
  21. Bhuiyan ZA, Klein M, Hammond P, van Haeringen A, Mannens MM, Van Berckelaer-Onnes I *et al.* Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J Med Genet.* 2006;43:568-75.
  22. Strachan T. Cornelia de Lange Syndrome and the link between chromosomal function, DNA repair and developmental gene regulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:258-64.

## WEB DE INTERÉS

- Asociación Española de S. Cornelia de Lange: <http://groups.msn.com/corneliadelange>
- Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (USA): <http://cdlsoutreach.org/index.html>
- Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (UK): <http://www.barkers.co.uk/CDLS/default.html>