“CASO CLÍNICO: SINDROME DE CORNELIA DE LANGE + EXOSTOSIS CONGÉNITA MÚLTIPLE EN PACIENTE FEMENINA”

NATALIA MICHELLE ALMEIDA GARCÍA

PREGRADO MEDICINA

TUTORA:

MÓNICA X. RUIZ F

Doctora de Medicina y Cirugía, Master en Genética Humana, Docente de Genética, Facultad de Medicina, PUCE.

QUITO-ECUADOR

06- SEPTIEMBRE-2022

“CASO CLÍNICO: SINDROME DE CORNELIA DE LANGE + EXOSTOSIS CONGÉNITA MÚLTIPLE EN PACIENTE FEMENINA”

*Natalia Michelle Almeida García

**Mónica X. Ruiz F

*Estudiante egresada de la Facultad de Medicina de la PUCE

**Doctora de Medicina y Cirugía, Master en Genética Humana, Docente de Genética,

Facultad de Medicina, PUCE.

RESUMEN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) fue descrito por primera vez en 1916, pero fue en 1933 que la Dra. Cornelia de Lange presentó pacientes con las mismas características fenotípicas, (Mazariegos Rivera, A., Mejía-Cáceres, F., & Licona Rivera, T. S, 2016). Esta es una enfermedad genética causada por mutaciones en genes relacionados con la cohesina principalmente el llamado “Nipped-B-homolog-Drosophila” (NIPBL). (Mazariegos Rivera, A., Mejía-Cáceres, F., & Licona Rivera, T. S, 2016).

La Exostosis Congénita Múltiple es una patología heredada de forma autosómica dominante que se caracteriza por el crecimiento de tumoraciones benignas cubiertas de cartílagos que sobresalen de las metáfisis de los huesos largos. (Santos-Guzmán, 2016). Se sabe que estas protuberancias se pueden asociar a disminución del crecimiento esquelético, movimientos articulares restringidos, deformidades óseas, estatura baja y en algunos casos hay compresión de nervios periféricos. (Wuyts, 2020).

En esta tesis presentaré a una paciente de 4 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange + Exóstosis Congénita múltiple.

Palabras claves: Síndrome de Cornelia de Lange, exostosis congénita múltiple, análisis citogenético, dismorfismos, osteocondromas.

1 INTRODUCCIÓN:

La fecundación es un proceso complejo y fascinante del desarrollo humano, en el que existen diferentes cambios moleculares, bioquímicos y fisiológicos, creando una interacción entre ambas células sexuales: el oocito secundario y el espermatozoide que expresan características paternas y maternas para así, dar origen al cigoto totipotente. (Núñez, 2018)

Durante los procesos de meiosis y mitosis se pueden producir mutaciones del número y/o de la estructura de los cromosomas, de un gen o de un conjunto de genes. Estas mutaciones, en el ser humano, se expresan como patologías genéticas. (Redal E. (., 2018). Se puede definir a una mutación como el cambio, en general irreversible, de una característica del genoma. Este cambio, podría no ser observado inmediatamente a nivel del fenotipo, puede ser heredado o no, y se presenta bajo las formas más variadas, desde expresiones severas a sutiles.

Todos los seres vivos, sin excepción, sufren mutaciones en sus genomas y este proceso es primordialmente aleatorio. Estas mutaciones se pueden presentar en células somáticas o germinales; embrionarias o adultas. Cabe destacar que en cada caso se presentan diferentes resultados ya que pueden afectar tanto a secuencias del ADN codificante, no codificante, ARN y procesos epigenéticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que las enfermedades o síndromes de etiología genética comprometen al 7% de la población mundial. (Abarca Barriga, 2018).

El Síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno monogénico causado por una alteración en cualquiera de los siete genes asociados al llamado “complejo de cohesinas”: NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11 y BRD4. (Fitzpatrick D. H., 2018). Este es un complejo proteico multifuncional en forma de anillo, codificado en varios genes localizados en distintos cromosomas, (Skibbens RV & 9(12):e1004036, s.f.) actúa sobre la duplicación y reparación del ADN, la formación de la heterocromatina y el control de la expresión génica. (Forniés, 2015).

Debido a la gran variabilidad en el fenotipo de esta patología existe infradiagnóstico por lo que la incidencia poblacional exacta no está clara; además, su prevalencia es variable ya que según varios estudios publicados esta oscila entre 1:62,000 - 1:45,000 nacimientos, mientras que otros estudios reportan una incidencia entre 1:10,000 y 1:40,000 nacimientos. (Mazariegos Rivera, 2016).

La Exostosis Congénita Múltiple (ECM) u osteocondromatosis hereditaria se caracteriza por un crecimiento anormal de tumoraciones benignas u osteocondromas, de igual forma, es una enfermedad poco común con transmisión autosómica dominante y que se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, (Restrepo Escobar & Molina, 2013). Es una alteración genética con una gran heterogeneidad fenotípica en la que los genes

más involucrados son el EXT1, EXT2 Y EXT3. (Online Mendelian Inheritance in Man, s.f.). Las mutaciones génicas producen actividad osteoclástica anormal en la metáfisis de los huesos durante la remodelación ósea, que es un proceso importante en la niñez y la adolescencia. (Santos-Guzmán, 2016).

MARCO TEORICO

Los trastornos genéticos pueden estar producidos por factores genéticos o por una mezcla entre estos y elementos ambientales. Se dividen en: alteraciones genéticas monogénicas, cromosómicas y multifactoriales. (Tabla 1).

Tabla 1. Alteraciones Genéticas

MONOGENICAS	CROMOSOMICAS	MULTIFACTORIALES
Mutaciones en uno o varios genes	Exceso o deficiencia de genes de un solo cromosoma, un segmento cromosómico o un grupo de cromosomas.	Mutaciones en varios genes asociadas o no factores ambientales.
Herencia Mendeliana Autosómica dominante. Autosómica recesiva. Recesiva ligada al X. Dominante ligada al X.	**Alteraciones numéricas** Aneuploidias: Monosomías. Trisomías. Tetrasomías. Poliploidias: Triploidia. Tetraploidia.	Sin patrón mendeliano clásico.
Herencia no mendeliana Mitocondrial. Impronta genómica. Disomia uniparental. Amplificación de microsatélites. Herencia digénica-trialélica.	**Alteraciones estructurales** Deleciones. Inversiones. Inserciones. Traslocaciones. Duplicaciones. Anillos. Isocromosomas.	Defectos congénitos. Patologías comunes en la vida adulta.

Tabla elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Las patologías que presenta la paciente, dentro de la clasificación mencionada, se encuentra en las monogénicas ya que ambas son autosómicas dominantes.

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE

El Síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno de transmisión autosómica dominante, que presenta características fenotípicas distintivas en cara, extremidades superiores e inferiores, retraso de crecimiento prenatal y posnatal, retraso psicomotor posnatal. (Gil, 2010).

El primer informe de este síndrome fue realizado por el Dr. Brachman quien reportó el caso de un paciente con un cuadro de monodactilia y malformaciones múltiples; 17 años después, en 1933, la Dra. De Lange reportó características similares en 2 niñas, por lo que esta patología recibió el nombre de "Brachmann-de Lange o de Cornelia de Lange" (Mazariegos Rivera, 2016).

En 2004, investigadores del Hospital Infantil de Filadelfia y de la Universidad de Newcastle en Tyne, describen por primera vez mutaciones en el gen NIPBL" en pacientes con esta enfermedad, posteriormente se han descubierto otros genes relacionados con el SCdL, como son: SMC1A9-11, SMC310, RAD21, HDAC1, HDAC3, HDAC8, ANKRD11 y BRD4. (Mélo T. R., 2019).

La focomelia y los Síndromes de Cornelia de Lange y Roberts se han agrupado como cohesinopatías, puesto que los genes implicados en las tres patologías juegan un papel importante en la codificación de proteínas del complejo de cohesinas. (Gil, 2010).

La epidemiología es muy variable, algunas bibliografías citan una prevalencia entre 1:62.000- 1:45.000 nacimientos (Gil, 2010). En España, la prevalencia es de 0,97 por 100 000, y en Estados Unidos, de 1 por 10 000 (Hernández, 2015). La incidencia es de aproximadamente 1:10 000 a 1:40 000 recién nacidos vivos. (Luis Rodríguez, 2017). Afecta ligeramente más a las mujeres que a los varones en una proporción de 1.3/1. (Mélo T. R., 2019).

Aunque clínicamente este síndrome presenta una gran variabilidad, hay características fenotípicas distintivas como: microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas y finas, nariz pequeña con puente nasal deprimido y ancho, narinas antevertidas, filtrum alargado y prominente (Gil, 2010), alteraciones en las extremidades y retraso en el desarrollo psicomotriz.

Por la heterogeneidad clínica del síndrome, se han planteado varias clasificaciones al momento, la más utilizada es la propuesta por Gillis et al. en el 2004 que establece tres fenotipos: leve, moderado y grave; cada uno se determina por tres parámetros: nivel de desarrollo y habilidades cognitivas, percentil de crecimiento y grado de reducción de las extremidades.(Taqua, 2018) (Tabla 2).

"Tabla 2. Clasificación de las distintas formas del SCdL según la gravedad de los rasgos fenotípicos (Modificada de Gillis et al, 2004)"			
PARAMETROS	**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 percentil 25-75.	< percentil 25.
***Los percentiles de la talla, peso y el perímetro cefálico están referidos a las curvas estándar específicas del Síndrome de Cornelia de Lange**			

Tabla tomada de Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr*, *1*, 1-12. Gi**l, M. C., Ribate, M. P., & Ramos, F. J. (2010).**

Se utiliza, con mucha frecuencia, la clasificación propuesta por Van Allen et al, ésta divide al síndrome en cinco fenotipos clínicos determinados por la o las características más predominantes y el gen mutado. **(Tabla 3)**

- **SCL tipo I:** También llamado Síndrome de Cornelia de Lange clásico. El gen involucrado es el NIPBL ubicado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p13.2). (Boyle, 2015).

  Los pacientes presentan: estatura baja, microcefalia, braquicefalia, filtrum largo, micrognatia, orejas de implantación baja, hipoacusia neurosensorial, hipoacusia conductiva por otitis media, sinofridia, miopía, pestañas largas y rizadas, ptosis, fosas nasales antevertidas, puente nasal deprimido, labio superior delgado, comisuras bucales hacia abajo, paladar arqueado alto, labio leporino, paladar hendido, dientes muy espaciados y de erupción tardía, cuello corto, defectos cardíacos congénitos, neumonías a repetición, Hernia diafragmática, pezones pequeños, reflujo gastroesofágico, estenosis pilórica, genitales masculinos hipoplásicos, criptorquidia, anomalías estructurales del tracto renal, diferenciación corticomedular, dilatación pélvica, reflujo vesicoureteral. Desde la etapa prenatal se evidencia retraso de crecimiento intrauterino; a medida que avanzan en edad desarrollan retardo psicomotor de moderado a profundo. (Huisman, 2013)
- **SCL tipo II:** Es el tipo leve de SCL. Los pacientes presentan los rasgos faciales característicos de forma parcial. Estos pueden incrementarse a lo largo de la vida del paciente.

  La mutación asociada a este tipo es heterocigota, está en el gen SMC1A localizado en el cromosoma X. Causa cerca del 4 al 6% de todos los casos, se manifiesta de forma más severa en los hombres que en las mujeres. Es importante recalcar que está asociado a la encefalopatía epiléptica y al desarrollo cerebral con o sin defectos de la línea media en las pacientes mujeres.

(Hoppman-Chaney, 2012)

- **SCL tipo III:** Es causado por una mutación heterocigota del gen SMC3, provocando cerca del 5% de los casos totales. El primer caso reportado de este fenotipo de SCL fue descrito en 2007 por Deardorff et al, en el que el paciente presentaba muchos de los rasgos faciales clásicos como cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas, puente nasal y paladar alto, además, se evidenciaba una importante restricción en los movimientos del codo e hirsutismo. Con el tiempo se fueron describiendo más casos a medida que los métodos diagnósticos mejoraban y se llegó al resultado de que la manifestación de este fenotipo es leve con ausencia de anomalías estructurales importantes.

- **SCL tipo IV:** La causa es una mutación heterocigota en el gen RAD21 que se localiza en cromosoma 8 (8q24.11). Su herencia s autosómica dominante con penetrancia incompleta de varias características; en el 2019 Kruzka et al reportaron a una familia con el este patrón de transmisión. En el 2020 Krab et al realizaron una revisión bibliográfica de pacientes en el rango de edad de 0 a 61 años con la mutación RAD21 y determinaron que la mitad de ellos tenían anomalías cardiacas, paladar hendido, pero no tenían mayores defectos en las extremidades. En cuanto a función cognitiva, se determinó que a mayoría de los niños recibieron una educación regular a pesar de que algunos exhibieron discapacidad leve. El hallazgo más relevante en este tipo de SCL son los trastornos de comportamiento, se evidenció que ellos presentan en mayor cantidad y severidad ansiedad, autismo y TDAH. (Krab, 2020).

- **SCL tipo V:** Es originado por una mutación en el gen HDAC8 localizado en cromosoma X (Xq13.1) de herencia ligada al X, que actúa en la codificación de la deacetilasa de las histonas. En el 2012 Deardorf et al. realizó un estudio en 154 personas con los patrones fenotípicos característicos de SCL en las que se demostró la ausencia de mutaciones en los genes NIPBL, RAD21, SMC1A y SMC3 y la fuerte asociación con alteraciones en el gen HDAC8. (Deardorff, 2012).

  En diferentes revisiones realizadas en 2014 y 2015 por Kaiser et al, y Boyle et al., respectivamente, determinaron que este fenotipo presenta la mayoría de las características clínicas del SCL típico. (Boyle M. I.-N.-M.-1., 2015). Lo que lo diferencia de este son: retraso del cierre de las fontanelas tanto anterior como posterior, hipertelorismo ocular y/o telecanto, epicanto, nariz ancha, filtrum y parte superior de la nariz bien formados, anomalías dentales. (Kaiser, 2014).

Tabla 3. Clasificación de las distintas formas del SCdL según fenotípicos (Van Allen et al)					
	SCL I	**SCL II**	**SCL III**	**SCL IV**	**SCL V**
HERENCIA	Autosómica Dominante.	Ligada al X.	Autosómica Dominante.	Autosómica Dominante.	Ligada al X.
GEN/ LOCUS	NIPBL	SMC1A	SMC3	RAD21	HDAC8
LOCALIZACION	5P13.2	Xp11.22	10q25.2	8q24.11	Xq13.1
CRECIMIENTO	Retraso en el crecimiento intrauterino Estatura baja	Retraso del crecimiento pre y post natal.	-	Estatura baja	Estatura baja. Obesidad troncal. Retraso del crecimiento posnatal.
CABEZA Y CUELLO	Microcefalia. Braquicefalia. Filtrum largo. Micrognatia. Orejas de implantación baja. Hipoacusia neurosensorial. Hipoacusia conductiva por otitis media. Sinofridia Miopía. Pestañas largas y rizadas. Ptosis Fosas nasales antevertidas. Puente nasal deprimido. Labio superior delgado. Comisuras bucales hacia abajo. Paladar arqueado alto. Labio leporino. Paladar hendido. Dientes muy espaciados y de erupción tardía. Cuello corto.	Microcefalia. Braquicefalia. Estrechamiento bitemporal. Micrognatia. Filtrum largo y liso. Cejas gruesas y arqueadas. Pestañas largas. Sinofridia. Ptosis palpebral. Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. Puente nasal alto. Narinas antevertidas. Labio superior delgado. Comisuras bucales hacia abajo. Paladar de arco alto. Cuello corto.	Microcefalia. Braquicefalia. Filtrum largo y liso. Micrognatia. Cejas gruesas y arqueadas. Sinofridia. Ptosis. Pestañas largas. Puente nasal deprimido. Fosas nasales antevertidas. Punta nasal bulbosa. Labio superior delgado. Labio leporino Comisuras bucales hacia abajo. Paladar ojival. Paladar hendido. Cuello corto.	Microcefalia. Filtrum largo y liso. Orejas de implantación baja. Hipoacusia neurosensorial Cejas gruesas y arqueadas. Pestañas largas. Sinofridia. Puente nasal ancho. Nariz corta. Narinas antevertidas. Labio superior delgado. Paladar hendido.	Braquicefalia. Microcefalia. Filtrum largo. Micrognatia. Retrognatia. Hipoacusia. Cejas gruesas y arqueadas. Pestañas largas. Sinofridia. Telecanto. Miopía Ptosis palpebral. Ojos hundidos Puente nasal deprimido. Fosas nasales antevertidas. Punta nasal ancha. Paladar de arco alto. Dientes muy espaciados. Cuello corto.

CARDIOVASCULAR	Defectos cardíacos congénitos.	Miocardiopatía hipertrófica	Defectos cardíacos congénitos. Defectos septales. Estenosis de la válvula pulmonar.	-	-
RESPIRATORIO	Neumonías a repetición.	-	-	-	-
TORAX	Hernia diafragmática. Pezones pequeños.	-	-	-	-
ABDOMEN	Reflujo gastroesofágico. Estenosis pilórica	Reflujo gastroesofágico.	Reflujo gastroesofágico.	Reflujo gastroesofágico.	Vólvulo sigmoide. Vómitos alimenticios. Reflujo gastroesofágico.
GENITOURINARIO	Genitales masculinos hipoplásicos. Criptorquidia. Anomalías estructurales del tracto renal Diferenciación corticomedular. Dilatación pélvica Reflujo vesicoureteral.	-	-	-	Pene pequeño. Testículos pequeños. Criptorquidia.
S. ESQUELETICO	Limitación a la extensión del codo. Luxación de la cabeza radial. Focomelia. Pliegue palmar transverso único. Clinodactilia del quinto dedo. Oligodactilia Sindactilia de los 2 y 3 dedos de los pies.	Limitación a la extensión del codo. Manos y pies pequeños. Braquidactilia. Clinodactilia.	Limitación a la extensión del codo. Manos y pies pequeños. Braquidactilia.	Hemivértebras. Exostosis en pacientes a partir de los 18-24 meses de edad con deleciones del gen RAD21. Anomalías radiocubitales. Limitación a la extensión del codo. Braquidactilia. Sindactilia. Clinodactilia. Pliegue palmar transverso único.	Retraso en el cierre de las fontanelas. Manos y pies pequeños. Sindactilia del dedo del pie.

PIEL, CABELLO, UÑAS	Cutis marmorata. Hirsutismo.	Cutis marmorata. Hirsutismo.	Cutis marmorata. Cabello grueso. Hirsutismo.	Cutis marmorata.	Nevus flamus. Cutis marmorata. Hirsutismo.
S. NEUROLOGICO	Retraso cognitivo leve a severo. Retraso del habla Hipertonicidad. Trastornos psiquiátricos y conductuales.	Retraso desarrollo psicomotor. Retraso del habla. Convulsiones Ventrículos agrandados.	Retraso desarrollo psicomotor. Deterioro cognitivo. Defectos cerebrales de la línea media. Holoprosencefalia. Trastornos psiquiátricos y conductuales.	Retraso cognitivo leve a severo. Defectos cerebrales de la línea media. Holoprosencefalia. Displasia septo-óptica.	Retraso mental en los hombres. Retraso cognitivo. Dificultades de aprendizaje en las mujeres. Trastornos psiquiátricos y conductuales
ENDOCRINO	-	-	-	-	Hipogonadismo.

Tabla elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Las bases moleculares que marcan la fisiopatología de este síndrome radican en tres genes principales que son NIPBL, SMC1A y SMC3. (Tabla 3). El más significativo de los tres es el NIPBL que codifica una proteína denominada factor de carga de cohesinas, que es la más importante en la regulación y el funcionamiento del complejo de cohesinas. Los genes SMC1A y SMC3 en conjunto con RAD21/REC8 y los antígenos estromales SA1/SA2/SA3 son los que producen las proteínas del complejo de cohesinas (Ver Anexos: figura 1). Estos en conjunto forman una maquina proteica que efectúa cohesión cromosómica durante la replicación y reparación del ADN y también intervienen en la segregación de las cromátides hermanas. (Gil, 2010). A pesar de todo, todavía no está muy clara la función del NIPBL, pero se ha aceptado que es una adherina que estimula la hidrólisis del ATP de las subunidades SMC, gracias a esta actividad, facilita la apertura del anillo de cohesinas permitiendo el paso del ADN hacia la mitocondria. Además, el NIPBL favorece la compactación de la cromatina y la expresión génica debido a la interacción que tiene con las enzimas histonas-desacetilasas HDAC1 Y HDAC3. (Taqua, 2018).

Las mutaciones que se han encontrado en los genes SMC1A y SMC3 son puntuales, en las que existe el cambio de un aminoácido por otro y pequeñas deleciones que cambian el marco de lectura. El tipo de mutación no está necesariamente asociado a la severidad de la enfermedad. Un cambio de un aminoácido por otro puede ser, fisiológicamente, desastroso. (Forniés, 2015)

Existe una correlación genotipo-fenotipo, lo que quiere decir que, dependiendo del gen mutado, hay distintas expresiones clínicas. En cuanto al NIPBL, generalmente se produce un Síndrome de Cornelia de Lange de los tipos

clásico o leve. Cuando la mutación de este gen es de truncamiento del marco de lectura, por formación de un codón de parada prematuro, la proteína no se forma de manera completa y es afuncional, la expresión fenotípica es muy severa y se considera un Síndrome de Cornelia de Lange no clásico. (Taqua, 2018)

En cuanto a las personas que tienen mutaciones de los genes SMC1A Y SMC3 presentan menos diferencias fenotípicas que aquellos que tienen mutación del gen NIPBL, la restricción de crecimiento no es tan significativa como la discapacidad intelectual que puede ser de moderada a severa. (Deardorff et al 2007). (Ver Anexo: figura 2).

Aproximadamente, en el 50% de los pacientes con características fenotípicas compatibles con este síndrome se ha demostrado en los exámenes moleculares que no tienen mutación de ninguno de estos genes, debido a esto se sospecha que hay otros genes implicados que hasta ahora no han sido identificados. (Fitzpatrick D. H., 2018)

A lo largo del tiempo se ha tratado de establecer un diagnóstico más certero para este síndrome, inicialmente no se podía realizar diagnóstico prenatal debido a que esta patología tiene un componente fenotípico muy heterogéneo y efectuar una amniocentesis era poco útil. Pero gracias a los avances tecnológicos ahora si es factible realizarlo mediante una ecografía simple entre las semanas 11-13 + 6 que mostrará traslucencia nucal aumentada y/o higroma quístico, bioquímicamente hay valor bajo la de proteína A placentaria asociada a embarazo (PAAAP); la ecografía morfológica entre las semanas 20 a 22 mostrará retraso del crecimiento (RCIU), anomalías con grado variable de severidad de las extremidades superiores, perfil facial característico del síndrome, hernia diafragmática y malformaciones cardiacas. (Taqua, 2018)

En presencia de alteraciones ecográficas sugestivas están indicados estudios genéticos moleculares. Sin embargo, el hecho de no encontrar anomalías fenotípicas no descarta el diagnóstico de esta entidad. (Ver anexos: figura 3). Además, se puede realizar una biopsia corial de la placenta entre la semana 10 y 12 de gestación y entre la semana 16 a 18 una amniocentesis.(Fitzpatrick D. H., 2018)

El diagnóstico es principalmente clínico. En el 2004 Kline et al establecieron 7 criterios diagnósticos principales y 2 secundarios (Tabla 4). Para el 2018 Fundación de Cornelia de Lange de España sacó la Primera Guía Internacional Consensuada en la que cataloga las características clínicas en 2 categorías: hallazgos principales y hallazgos sugerentes, dando una puntuación a cada característica, 2 puntos para cada hallazgo principal y 1 punto a cada hallazgo sugerente. (Cuadro 1).

Cuando la puntuación es inferior a 4 puntos no está indicado un estudio genético para SCdL, cuando la puntuación va de 4-8 puntos y al menos 1 hallazgo principal está indicado un estudio genético para SCdL. Si la puntuación es

entre 9-10 puntos y al menos dos hallazgos principales se trata de un SCdL no clásico mientras que si la puntuación es igual o mayor a 11 puntos y al menos 3 hallazgos principales se trata de un SCdL clásico. (Fitzpatrick D. H., 2018)

"Tabla 4. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Cornelia de Lange (Modificada de Kline et al, 2007)"				
CATEGORIA	**N°**	**CRITERIO PRINCIPAL**	**CON**	**CRITERIO SECUNDARIO**
Craneofacial		Sinofridia (cejas finas y arqueadas).	y ≥ 3 de	Pestañas largas. Nariz pequeña. Narinas antevertidas. Filtrum largo y prominente. Puente nasal ancho y deprimido. Barbilla pequeña y cuadrada. Labios finos y comisuras hacia abajo. Paladar elevado. Diastema de los incisivos superiores centrales.
Crecimiento	≥ 2 de	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	≥ 1 de	Retraso del desarrollo o mental. Dificultades de aprendizaje.		
Comportamiento	≥ 2 de	Déficit de atención ± hiperactividad. Comportamiento obsesivo-compulsivo. Ansiedad. Agresividad. Comportamiento autolesivo. Timidez extrema. Rasgos conductuales autistas.		
Extremidades		Defectos de reducción con ausencia de antebrazos. Manos y/o pies pequeños (por debajo del percentil 3) u oligodactilia. Ninguna de las anteriores.	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. Cutis marmorata. Hirsutismo generalizado. Mamas y/u ombligo pequeños. Malrotación/malformación intestinal.		
Otros sistemas	≥ 2 de	Hernia diafragmática. Reflujo gastroesofágico. Fisura palatina. Defectos cardiacos congénitos. Micropene. Hipospadias. Criptorquidismo. Malformaciones en el tracto renal o urinario.		

Tabla 4. Tomada de Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr*, *1*, 1-12. Gil, M. C., Ribate, M. P., & Ramos, F. J. (2010).

Cuadro 1. Características clínicas del SCdL
Hallazgos principales (los que se consideran más frecuentes: 2 puntos cada uno si está presente)
• Cejas unidas en la línea media y/o tupidas (sinofridia). • Nariz corta, puente nasal cóncavo (puente nasal que se curva hacia adentro de una línea imaginaria que conecta la raíz y punta nasales) y/o nariz con una punta orientada hacia arriba. • Philtrum alargado y/o liso (sin hendidura vertical en el centro del labio superior.) • Labio superior fino y/o comisuras bucales curvadas hacia abajo. • Presencia de un número de dedos inferior al normal y/o ausencia congénita de dedos de la mano y/o del pie. • Hernia diafragmática congénita (abertura anómala del diafragma presente desde el nacimiento).
Hallazgos sugerentes (menos específicos del SCdL; 1 punto cada uno si está presente)
• Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual/trastorno del aprendizaje. • Retraso del crecimiento prenatal. • Retraso del crecimiento postnatal. • Microcefalia.

• Manos y/o pies pequeños. • Quinto dedo corto (manos). • Hirsutismo.
Puntuación clínica
≥ 11 puntos y al menos 3 hallazgos principales: SCL clásico. 9-10 puntos y al menos 2 hallazgos principales: SCL no clásico. 4-8 puntos y al menos 1 hallazgo principal: realizar estudio genético de SCL. < puntos: estudio genético de SCL no indicado.

Cuadro 1. Tomado de: Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada. Fitzpatrick, D., Harris, B., Knight, S., Peaford, A., Harris, J., Axtell, D., ... & Blockley, N. 2018

En el Síndrome de Cornelia de Lange muchas de las complicaciones aparecen desde el nacimiento, siendo las más importante, graves y predominantes las del tracto gastrointestinal, órganos de los sentidos, anomalías en miembros superiores e inferiores, columna vertebral y sistema nervioso.

Tracto gastrointestinal: estas complicaciones principalmente bloquean o restringen alguna o algunas áreas del sistema digestivo, dentro de los problemas más frecuentes se encuentra: atresia duodenal, páncreas anular, atresia anal, divertículo de Meckel, hernia diafragmática congénita, estenosis pilórica, hernia inguinal.

Las complicaciones más graves son: el reflujo gastroesofágico que, generalmente, tiende a empeorar con el tiempo y es más común en aquellos pacientes que tienen mutación del NIPBL, sus síntomas son variables como poco apetito, vómitos, eructos, sensación de acidez, retraso del crecimiento, y problemas con la alimentación, también está la malrotacion intestinal, aunque no es muy frecuente puede aparecer precozmente durante el embarazo o a lo largo de la infancia y pubertad. (Taqua, 2018)

Órganos de los sentidos:

- **Ojos y visión:** ptosis palpebral uni o bilateral, miopía, anillo pigmentario alrededor del nervio óptico que se ha visto en el análisis ocular de aproximadamente entre el 60-80% de los pacientes con SCdL, nistagmo o estrabismo. (Fitzpatrick D. H., 2018)

- **Orejas y audición:** los pacientes pueden presentar estenosis del canal auditivo, alteración en la función vestibular lo que comprometería el equilibrio, alteraciones cocleares que por consecuencia lleva a cierto grado de pérdida de audición que va desde moderada a grave, esta aparece desde le infancia y episodios recurrentes de otitis. (Deardorff et al 2007).
- **Nariz:** infecciones recurrentes de los senos paranasales.

Anomalías en miembros superiores: el mayor defecto congénito a este nivel se da con más frecuencia en el lado derecho, puede haber ausencia de antebrazo, de radio o cúbito, de uno o más dedos en las manos, polidactilia en manos, fusión de los huesos del antebrazo, manos pequeñas.
Anomalías en miembros inferiores: son más raras que las de miembros superiores y pueden ser: luxaciones de cadera, pies pequeños, sindactilia.(Fitzpatrick D. H., 2018)

Columna vertebral: aproximadamente a los 10 años de edad puede aparecer escoliosis que se presenta aproximadamente en el 30% de los pacientes.

Sistema nervioso: aquellos pacientes que tienen mutaciones del gen NIPBL presentan síndrome convulsivo, el más frecuente es la epilepsia parcial que generalmente aparece antes de los 2 años de edad.

El pronóstico de los pacientes con SCdL va a depender de las complicaciones que cada uno tenga por lo que hay que individualizarlos y brindar asesoría clínica y genética a los padres y a la familia. Como pilares fundamentales dentro del tratamiento hay que manejar desde el nacimiento su crecimiento ya que por su propia alteración genética tienden a estar por debajo de los percentiles de normalidad tanto en talla, peso y perímetro cefálico, por lo que se recomienda apoyo por parte de nutrición y dietética para evitar problemas de desnutrición en la infancia, adolescencia y adultez.

Es muy común que los pacientes con este síndrome presenten cardiopatías y patologías renales congénitas, es importante que cada paciente diagnosticado con SCdL tenga una evaluación cardiaca y renal, de confirmarse uno u otro diagnóstico generalmente el tratamiento es un procedimiento quirúrgico que puede ser terapéutico o resolutivo, aunque estas patologías no son mortales requieren seguimiento continuo para evitar en un lo posible las futuras complicaciones. Si el paciente tiene síntomas neurológicos como convulsiones se le debe realizar un electroencefalograma, generalmente este cuadro cede después de los dos años de edad, aunque se ha evidenciado que si empeora el retraso psicomotor. (Fitzpatrick D. H., 2018)

El tratamiento es multidisciplinario y sintomático, lo que se recomienda es tener un pediatra de cabecera que vaya analizando el crecimiento y detectando las posibles complicaciones que puedan aparecer, realizar exámenes complementarios periódicos: visuales, auditivos, del sistema gastrointestinal, sistema nervioso o de otro órgano, aparato o sistema en el que pueda presente patología. (Gil, 2010)

EXOSTOSIS CONGENITA MULTIPLE

La exóstosis congénita múltiple (ECM) o también llamada osteocondromatosis múltiple hereditaria o exóstosis cartilaginosa múltiple es una alteración genética autosómica dominante, al igual que el Síndrome de Cornelia de Lange; se encuentra dentro de los desórdenes congénitos de la glucosilación. (Restrepo Escobar & Molina, 2013)

Esta patología se caracteriza por el crecimiento de tumoraciones benignas llamadas osteocondromas o exostosis que se forman de cartílago, causan dolor y deformidad, en algunos casos estas tumoraciones pueden transformarse en malignas; se presentan lesiones múltiples en diferentes partes del cuerpo como: costillas, escápula, vértebras, esternón y principalmente en las diáfisis de los huesos largos. (Santos-Guzmán J. C.-R.-M.-A.-1., 2016)

En 1786 John Hunter describe por primera vez a u paciente con SCdL y desarrollo de exostosis múltiple; En 1814 Boyer identificó la primera familia con SCdL y exostosis múltiple. En 1825 Guy describe la segunda familia con el mismo fenotipo. Noventa años después de la primera descripción de esta alteración, Virchow acuña el termino de exostosis múltiple a esta condición y en 1943 Jaffe logró hacer diagnóstico diferencial con la enfermedad de Ollier. (Tamayo, 2020)

Los osteocondromas son las tumoraciones más frecuentes del esqueleto ocupando del 10 al 15% de todos los tumores óseos descritos. (Carpintero Benítez, 2009). Aparece en la infancia principalmente entre los 2 y 3 años de vida, el 96% de los casos se diagnostican antes de los 12 años y tiene una prevalencia aproximada de 50.000 a 100.000. (Valdés, 2009) Afecta más a la población masculina que a la femenina en una proporción de 7:3. En la población general hay el 3% de personas con esta enfermedad y el 4% de ellas presenta alguna complicación durante su vida. (Restrepo Escobar & Molina, 2013)

Se han descrito tres tipos de exostosis congénita múltiple (I, II y III) que tienen directa relación con los tres genes involucrados que codifican las exostosinas: EXT1, EXT2 Y EXT3, localizados en los cromosomas 8q24.11, 11p11.2 y 19p respectivamente. (Tabla 5) (Santos-Guzmán J. C.-R.-M.-A.-1., 2016)

Tabla 5. Genes principales en la ECM	
GEN	**LOCALIZACION CROMOSOMICA**
EXT1	8q24.11
EXT2	11p11.2
EXT3	19p

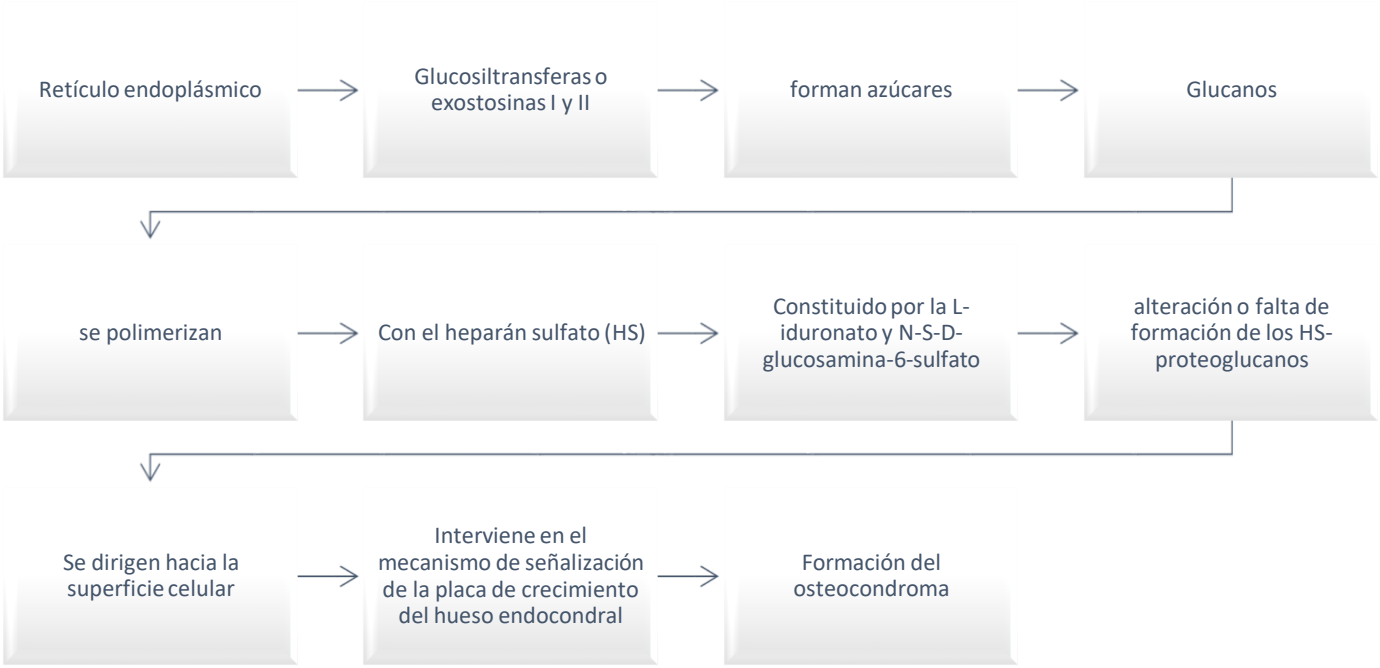
Tabla elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

La fisiopatología de esta alteración genética se debe principalmente a un defecto de las glucosiltransferasas, también llamadas exostosinas, su función es catalizar la polimerización del heparán sulfato, que es un glucoaminoglucano formado por una unidad repetitiva de dos azúcares L-iduronato y N-S-D-glucosamina-6-sulfato, con una cadena de aminoácidos dando origen a un proteoglucano. El proteoglucano de heparán sulfato se dirige hacia la superficie celular e interviene en el proceso de de señalización de la placa de crecimiento del hueso endocondral, (Santos-Guzmán J. C.-R.-M.-A.-1., 2016)**.** Estas estructuras se forman por un desplazamiento de la parte lateral del platillo de crecimiento óseo en una dirección diagonal al eje largo del hueso y hacia afuera de la articulación vecina; la forma que adoptan es la de un hongo y su tamaño puede variar entre 1 a 20 cm, además, está recubierto por una capa externa formada por cartílago hialino delimitada por el pericondrio; debido a eso, la localización principal de estas tumoraciones benignas cartilaginosas se produce en los huesos largos como el fémur distal y proximal, el peroné y el húmero, sin embargo, también pueden aparecer en las arcos costales, escápulas, columna y pelvis. (Núñez R. G.-1., 2018)

En varios estudios se ha corroborado que las mutaciones que predominan son en EXT2 con un 33% seguido de EXT1 con un 14%, lo que se sabe es que estas mutaciones están produciendo codones de terminación prematuros dando como resultado proteínas incompletas y no funcionales. (Cammarata-Scalisi, 2012)

En este síndrome, la manifestación clínica principal es la formación de masas indoloras que van aumentando de tamaño lentamente, distribuidas simétricamente por todo el cuerpo y se osifican durante la infancia dejando de crecer en la adultez, motivo por el cual es muy frecuente identificar a estos pacientes durante la primera década de vida, sin embargo, puede aparecer dolor y déficit motor por el propio efecto de masa, motivo por el cual se ha establecido una clasificación clínica de las formas hereditarias de la exóstosis múltiple. (Tabla 6). (Cammarata Scalisi, 2015)

Cuadro 2. Fisiopatología Exostosis Congénita Múltiple



Cuadro 2 elaborado por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Tabla 6. Clasificación clínica de las formas hereditarias de exostosis múltiple	
CLASE	**HALLAZGOS**
I	Sin deformidad y limitación funcional.
IA	≤ 5 sitios con exostosis.
IB	> 5 sitios con exostosis.
II	Con deformidad y sin limitación funcional.
IIA	≤ 5 sitios con deformidad.
IIB	> 5 sitios con deformidad.
III	Con deformidad y limitación funcional.
IIIA	Limitación funcional en un sitio.
IIIB	Limitacion funcional en mas de un sitio.

Tabla 6 tomada de: Cammarata Scalisi, F., Cozar, M., Grinberg, D., Balcells, S., Asteggiano, C. G., Martínez Domenech, E. J. G., ... & Chacín, J. A. (2015). Alelo doble mutante en el gen EXT1 no informado previamente en una adolescente con exostosis múltiple hereditaria.

Las personas que sufren exostosis múltiple presentan estatura baja debido a las angulaciones y deformidades que producen las mismas, además, pueden desarrollar escoliosis, coxa valga bilateral, fracturas patológicas, acortamiento del cúbito con deformación del radio, valgo de rodillas y tobillos. (Santos-Guzmán J. C.-R.-M.-A.-1., 2016)**.**

Tabla 7. Deformidades óseas comunes en la ECM	
LOCALIZACION	**FRECUENCIA %**
Antebrazo y muñeca Acortamiento radial Radio curvo Desviación cubital mano Traslación ulnar del carpo	30-60 %
Codo: luxación cabeza radial	10-25 %
Cadera: Coxa valga	25 %
Rodilla: Genu valgo	20-40 %
Tobillo: Deformidad valgo	50 %
Dismetría de miembros	50 %
Talla corta 40 %	40 %

Tabla 7 tomada de: Carpintero Benítez, P., Del Fresno, J. A., Carpintero, R., Gálvez, M. J., & Marín, M. A. (2009). Complicaciones de los osteocondromas.

El diagnóstico está basado inicialmente en hallazgos clínicos y radiológicos. Generalmente la evaluación radiográfica convencional ayuda a la confirmación de exostosis congénita múltiple. (Restrepo Escobar J. P.-7., 2013). Se podría realizar una tomografía simple en el caso de que se sospeche de malignización de algunas de las excrecencias y en caso de confirmar la misma también funcionaría para controles durante o posteriores al tratamiento.

Debido a que la mayoría de pacientes son asintomáticos, generalmente, se hace seguimiento y control, pero en aquellos pacientes que presentan síntomas o deformidades, el tratamiento que ha demostrado mayor efectividad es la cirugía que incluye procedimientos como: escisión tumoral, osteotomías correctivas, procedimientos para alinear o aumentar de tamaño los huesos, la epifisiodesis y hemiepifisiodesis.(Santos-Guzmán J. C.-R.-M.-A.-1., 2016)

Las principales complicaciones de este síndrome son de carácter osteoarticular que se dividen en intrínsecas y extrínsecas:

Tabla 8. Complicaciones Intrínsecas y Extrínsecas	
COMPLICACIONES INTRINSECAS: afectación directa del tumor.	
Alteraciones de la tubulización	Se presentan en la metáfisis del hueso, tienen la imagen de un matraz de Erlenmeyer.
Alteraciones del crecimiento del hueso	Pueden aparecer dismetrías, alteración de los ejes, restricción de movimientos y artrosis prematuras.
Fracturas del osteocondroma	Infrecuentes, causa de aparición de dolor, se suelen consolidar sin problemas.
Malignización	La complicación más grave, infrecuente (1-25%) aparece a partir de los 40 años, la mayoría degenera en un condrosarcoma periférico.

COMPLICACIONES EXTRINSECAS: afectación en huesos adyacentes debido a compresión desplazamiento.	
Subluxaciones o luxaciones. Incurvaciones óseas. Erosiones por presión.	
Compresión de partes blandas circundantes	Aparece bursitis secundarias a la exostosis, en los lugares donde hay fricción. Es una de las causas más frecuentes por las que se produce el dolor a nivel del tumor. Se puede complicar, a su vez, con infecciones, hemorragia o condrometaplasia en el interior de la bursa.
Compresión de órganos internos	De manera poco habitual, se pueden manifestar con disfagia aquellos que se encuentran en la región cervical, y hematuria, disuria y dispareunia los que se localizan en la región pélvica.
Complicaciones vasculares	Aquellos osteocondromas que se ubican cercanos a los grandes vasos pueden producir desplazamientos vasculares, estenosis, oclusión y pseudoaneurismas. Son más comunes las alteraciones arteriales que las venosas.
Complicaciones nerviosas	Los osteocondromas que se posicionan en el esqueleto axial y periférico pueden ocasionar compresiones neurológicas. Con menor frecuencia hay neuropatías, radiculopatías o compresión medular.
Complicaciones tóraco-abdominales	Aunque muy infrecuentemente, se presenta irritación pleural, abrasión del diafragma, rotura de pericardio, disfagia, cistitis y hematuria.

Tabla 8 elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO:

- **INFORMACIÓN DEMOGRAFICA**

Paciente infante de 4 años de edad, sexo femenino, mestiza, nacida en al año 2017 en Ibarra, residente en Ibarra en compañía de su familia.

Madre: 36 años de edad, nacida en el año de 1985 en Otavalo. Ocupación: Ingeniera en Finanzas. Es sana, no refiere uso de ningún medicamento de forma crónica, no presenta antecedentes quirúrgicos ni genéticos.

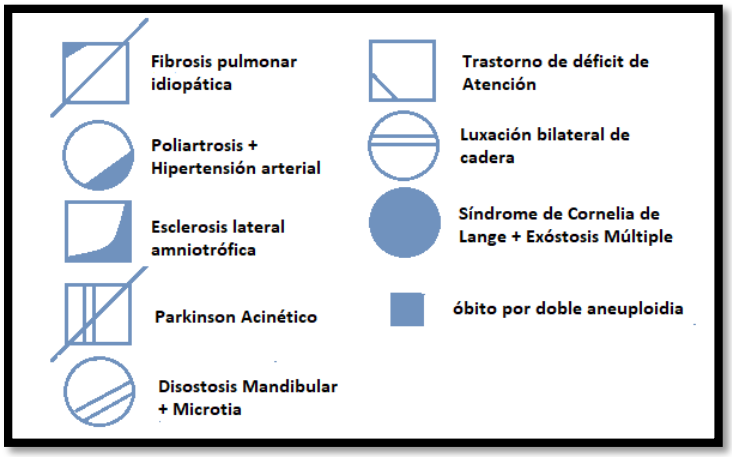
Antecedentes familiares genéticos: luxación bilateral de cadera en pariente mujer de primer grado, Parkinson acinético en pariente de segundo grado.

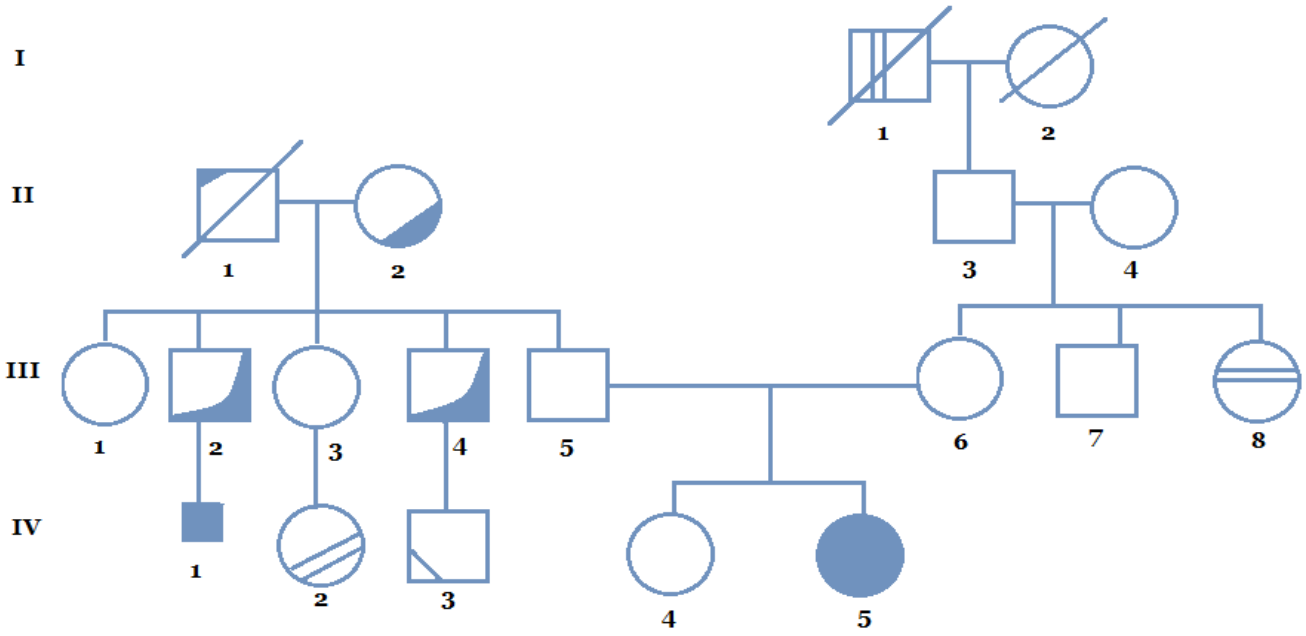
Padre: 40 años de edad, nacido en el año de 1980 en Quito. Ocupación: Ingeniero Eléctrico. Es sano, no refiere uso de ningún medicamento de forma crónica, no presenta antecedentes quirúrgicos ni genéticos.

Antecedentes familiares genéticos: fibrosis pulmonar idiopática, poliartrosis, hipertensión arterial en familiares de primer grado. Esclerosis lateral amniotrófica, disostosis mandibular,

luxación de cadera, hiperactividad y déficit de atención, óbito con probable doble aneuploidia, microtia tipo IV en parientes de segundo grado.

Árbol Genealógico





- **INFORMACION CLINICA**

Paciente femenina producto de una hermandad de dos. A la semana 25 de embarazo se evidencia restricción del crecimiento intrauterino. Nace a la semana 35 mediante cesárea de emergencia por prolapso de cordón. La antropometría al nacimiento fue: peso de 1685g, talla de 41 cm, perímetro cefálico de 27 cm. APGAR al minuto 7-8 a los diez minutos 8. El examen inicial del recién nacido mostró dificultad respiratoria + ictericia neonatal + hipertonía cervical.

Tabla 9. Línea de tiempo en neonatología		
Días de nacimiento	**Examen o procedimiento**	**Hallazgos o diagnóstico**
Al nacimiento	Inicialmente ventilación con oxígeno a 3Lts por bigotera.	Desaturación, cianosis persistente.
	HOOD cerrado.	Por aumento del esfuerzo respiratorio ya que presentaba retracciones intercostales y subcostales más marcadas.
	Intubación endotraqueal.	Síndrome de distress respiratorio tipo I.
2 días	Radiografías de tórax.	infiltrados bilaterales y además confirman diagnóstico de neumonía Connatal.
	Cultivo de secreción faríngea.	Inician con antibiótico terapia empírica hasta obtener los resultados del cultivo.
3 días	Extubación sin complicaciones, se mantiene en HOOD cerrado.	Debido a mejoría en su oxigenación. Durante el día presento dos desaturaciones hasta 70% que se manejaron con nebulizaciones y el cuadro cedió.
4 días	HOOD cerrado y por intervalos abierto.	Mantiene saturaciones por encima de 90%.
5 días	Se retira a la paciente de la fototerapia y del HOOD y se la mantiene con cánula nasal a 0,2Lts.	Saturaciones por encima de 90%.
7 días	Alta de cuidados intensivos neonatales, pasa a hospitalización.	Persiste con una leve ictericia KRAMER III-IV.
8 días	Se retira cánula nasal.	Solo se le coloca durante la alimentación.
10 días	Se medica tobramicina + gentamicina solución oftálmica.	Presenta secreción purulenta en ojo izquierdo.
11 días	Se coloca sonda orogástrica.	Manifiesta reflujo gástrico. Durante las tomas la paciente deja, en ocasiones, residuos cuantiosos. Hay persistencia del reflejo de succión débil.
17 días	Permanece en alojamiento conjunto y fuera de la termocuna.	Buena termorregulación.
18 días	Intentan retirar sonda orogástrica	Debido a 2 vómitos vuelven a colocarla.
19 días	Retiro definitivo de sonda orogástrica.	

22 días	Alta hospitalaria	Recomendación de visitar a un especialista en genética debido a sus rasgos sindrómicos.

Tabla 9 elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Durante hospitalización la paciente manejó los siguientes diagnósticos: recién nacida pretérmino moderada + síndrome de distress respiratorio tipo I + peso bajo al nacer + neumonía Connatal + riesgo metabólico + ictericia neonatal.

Al mes y dos días de nacida le realizan tamizaje auditivo neonatal que reporta ausencia de otoemisiones acústicas en ambos oídos, y la timpanometría reporta timpanograma tipo B bilateral indica ausencia de movilidad de membrana timpánica con mal funcionamiento del oído medio. Por lo que sugieren una re-evaluación en 2 o 3 meses + potenciales evocados auditivos.

Además, realizan fondo de ojo que reporta normalidad.

La valoración de la genetista, en el consultorio privado, abarca antecedentes familiares maternos y paternos, valoración clínica que cita los datos natales y postnatales hasta ese momento y examen físico que reporta:

Tabla 10. Hallazgos del examen físico por parte de Genética	
Piel	Marmorata, palidez periorbital, hipertricosis corporal.
Cabello	Negro con implantación alta en la frente.
Cara	Ovalada, frente con tendencia a arrugarse, cejas escasas y de implantación normal, ojos con fisuras horizontales, pestañas largas y rizadas mentón redondo.
Orejas	De implantación baja, malformadas, hélix y antihélix mal rotados, cruz superior del antihélix prominente.
Nariz	Puente nasal ancho, punta nasal pequeña y ancha.
Boca	Filtrum largo y poco marcado, labio superior delgado con vermillon central, inferior grueso y protruido sobre el superior, comisuras orientadas hacia abajo.
Cuello	Con piel redundante.
Extremidades superiores	Pliegues palmares en la mano derecha único, en la izquierda variante de Sidney.
Tórax	Hipertelorismo mamario, pectus excavatum.
Abdomen	Hernia umbilical.
Genitales externos	Femeninos normales
Extremidades inferiores	Pies con dedos anchos y cortos
Ver imágenes de la 1 a la 9 en la sección Anexos	

Tabla 10 elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

La antropometría muestra asimetría de segmentos superior e inferior, así como desproporción entre la talla y la brazada, todos los parámetros bajo el percentil 3 para su edad y sexo.

Antropometría:

- Talla: 46,5 cm (bajo el percentil 3)
- Segmento inferior: 21 cm
- Relación de segmentos S/I: 1,2 (N:1,7)
- Brazada: 44 cm
- Diferencia talla/ brazada: 2,5cm (N: ±2)
- Perímetro cefálico: 31,5 cm (bajo el percentil 3)
- Peso: 2,4 kg (bajo percentil 3)

El estudio citogenético mostro un cariotipo femenino normal 46,XX.

Con la impresión diagnóstica de un probable Síndrome de Cornelia de Lange; solicita exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico.

Tabla 11. Línea de tiempo de diagnósticos y procedimientos realizados a la paciente

EDAD	CONDICION	EXAMEN O PROCEDIMIENTO	DIAGNOSTICO O HALLAZGOS	LUGAR
1 mes 2 días	Ambulatoria	Ecocardiograma	Insuficiencia Tricuspidea + foramen oval permeable + presión arterial pulmonar de 24mmHg.	Consultorio privado.
		Rx manos	Ausencia de falanges medias de los quintos dedos con las falanges distales hipoplásicas + clinodactilia del primer y cuartos dedos derecho y del primer, tercer y quinto izquierdos.	Consultorio privado.
		Tomografía de cráneo y cara simple	Los espacios que contienen LCR, especialmente surcos corticales fronto-temporales son amplios. El parénquima cerebral no muestra alteraciones evidentes de densidad. Cisternas basales amplias. Impresiona existir aumento de la distancia interorbitaria. Pequeño defecto en el aspecto anterior del paladar óseo. Microrretrognatia. Ocupación bilateral de las cajas timpánicas, áticos, antros y celdillas mastoideas.	

			Huesecillos derechos de aspecto displásico. Imagen compatible con pequeño traqueocele (4mm) antero-lateral derecho, 4mm por debajo de la glotis.	
1 mes y 15 días	Hospitalización		Hiporexia, vómitos postprandiales y de neumonía por aparente broncoaspiración, recibió antibioticoterapia y terapia respiratoria	Hospital Privado.
		Tomografía tórax	Se reportan infiltrados bilaterales y se evidencia un divertículo traqueal	
		Tomografía facial	Fisura de paladar blando	
		Laringoscopia + Traqueobroncoscopia	Leve traqueomalasia.	
1 mes y 16 días	Hospitalización		Paciente presenta distención abdominal + vómitos.	
		Rx tórax y abdomen	Patología pilórica.	
	Interconsulta Cirugía pediátrica	Laparotomía exploratoria + resección de bandas de Ladd + Resección de membrana pilórica + piloroplastia de Heineke + Mikulitz + Herniorrafia umbilical.	Bandas de Ladd de duodeno a hígado y colon transverso + hipertrofia pilórica + gastrectasia + membrana pilórica preampular + páncreas anular + hernia umbilical.	Hospital Privado.
1 mes y 23 días	Alta hospitalaria	Entrega informe de Genética	Confirmación de diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange.	Consultorio privado. CITOGEN
4 meses	Ambulatoria	Timpanometría	Timpanograma tipo B bilateral indica ausencia de movilidad de membrana timpánica con mal funcionamiento del oído medio, y recomiendan colocación de tubos de ventilación en T y nuevo control.	Consultorio privado.
		Fibrolaringoscopia	Reporte: epiglotis lateralizada y flácida que tiende a irse hacia la pared posterior de la faringe + cuerdas vocales móviles, pero con un cierre con falta de fuerza, levemente hipotónicas	

			+ llanto débil. Recomendación: terapia de deglución.	
5 meses	Ambulatoria	Valoración fisioterapeútica	Reporte: paciente de 5 meses que presenta 2 meses de edad motora, por lo tanto, se evidencia un retraso motor de 3 meses y realizan protocolo fisioterapéutico para los siguientes meses.	Consultorio privado.
7 meses	Ambulatoria	Otoscopia + timpanometría	microtia grado I bilateral; ambos oídos muestran trazos planos; además de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y de estado estable diagnosticando hipoacusia conductiva bilateral. Recomendación: terapia de lenguaje y estimulación.	Consultorio privado.
1 año	Ambulatoria	Tomografía de cráneo 3D	Aompatibles con sinostosis parcial de suturas alrededor de pterion, asterion y suturas escamosas + Surcos corticales fronto-temporales amplios + discreta ventriculomegalia + aumento de la distancia interorbitaria + Imagen compatible con traqueocele antero-lateral superior derecho.	Consultorio privado.
		Otoscopia + timpanometría	Se mantienen los mismos resultados anteriores y se decide la adaptación de dos auxiliares auditivos tipo ITE-Concha y continuar con su terapia de lenguaje con enfoque auditivo-verbal.	Consultorio privado.
1 año y 15 días	Ambulatoria	Rx control miembros superiores.	Ausencia de osificaciones de la falange media del quinto dedo en el lado derecho.	Consultorio privado.
		Rx control miembros inferiores.	Falta de osificación de los núcleos de algunas falanges medias y distales.	
1 año y 7 meses	Ambulatoria		Padres notan que paciente presenta pequeñas masas a nivel de arcos costales	Consultorio privado.

			aparentemente no dolorosas, duras y no móviles.	
	Ambulatoria Pediatría	Examen físico	Presenta signos de raquitismo y que las masas costales representan un rosario raquídeo.	Consultorio privado.
		Exámenes complementarios	Niveles bajos de calcio, niveles elevados de fósforo y un nivel normal de parathormona con lo que llegan a un diagnóstico presuntivo de pseudohipoparatiroidismo e iniciaron con tratamiento con suplementación de calcio y vitamina D.	
	Ambulatoria Traumatología	Rx tórax	Lesiones en parrilla costal a nivel de cortical lesiones compatibles con exostosis congénita múltiple en la que descarta la hipótesis de Pseudohipoparatiroidismo y se confirma dicho diagnóstico.	Consultorio privado.
1 año 10 meses	Ambulatorio	Control cardiológico	Soplo cardiaco a la auscultación, en el electrocardiograma se reporta un bloqueo incompleto de rama derecha de Haz de Hiss, y en el ecocardiograma reportan cuerda tendinosa elongada en valva anterior mitral, dos falsos tendones en tercio medio y apical del septum interventricular, insuficiencia tricuspidea y pulmonar leves, presión arterial pulmonar de 27mmHg.	Consultorio privado.
1 año 11 meses	Ambulatoria	Rx miembros inferiores antero-posterior y lateral	A nivel de la cortical externa proximal del fémur derecho una imagen compatible con exostosis ósea de 11mm de diámetro mayor y otra a nivel de la metáfisis proximal de la tibia izquierda de 9mm de diámetro mayor.	Consultorio privado.

		Rx de edad ósea	Paciente presenta una edad ósea correspondiente a una niña de 2 meses.	

Tabla 11 elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Padres deciden una nueva valoración con genética debido al diagnóstico de Exostosis Congénita Múltiple, el cual se realizó en un hospital de la Red IESS. El examen físico dismórfico a ese momento reporta:

Tabla 12. Hallazgos del examen físico por parte de Genética	
Cara	Cejas gruesas, Sinofridia
Orejas	De implantación baja, displásicas
Nariz	Columela corta, punta nasal pequeña y ancha
Boca	Filtro naso labial largo, borrado, labios delgados, boca en carpa, micrognatia
Cuello	Corto
Extremidades superiores	Manos: clinodactilia de los 5tos dedos bilateral, pulgares proximales (digitalizados), pliegues palmares transversos, configuración anormal de pliegues palmares, dedos en gota.
Tórax	T palpable de consistencia dura, inmóvil, no dolorosa, que impresiona exostomas en escápulas
Extremidades inferiores	Pies: segundo dedo grueso con respecto a los demás, bilateral, hipoplasia ungueal del quinto dedo de ambos pies

Tabla 12 elaborada por: Almeida G. Natalia 29/10/2021

Antropometría:

- Talla: 76,5 cm (bajo el percentil 3)
- Perímetro cefálico: 45,2 cm (bajo el percentil 3)
- Peso: 8 kg (bajo percentil 3)

A los dos años y seis meses realizan una valoración por parte del servicio de terapia de lenguaje y reporta:

Desarrollo del lenguaje:

- Balbuceo: 18 meses.
- Primera palabra: 18 meses (mamá).
- Frases: no adquirido.
- Alimentación: problemas de deglución.

Desarrollo motor:

- Sostén cefálico: 1 mes.
- Sedestación: 1 año y 3 meses.
- Gateo: 1 año y 6 meses.
- Marcha: 2 años.

- Control de esfínteres: usa pañal.

La valoración se hace con el TEST PLS5-Screening y Estimulación Temprana donde llegan a la conclusión de que la paciente presenta retraso en todos los niveles del lenguaje fonético-fonológico, morfosintaxis, pragmática y léxico-semántico.

Los últimos exámenes realizados son radiografías de control de masas compatibles con Exostosis Congénita Múltiple de hombro y miembros inferiores reportan:

Hombro: se aprecia exostosis en las articulaciones costovertebrales derechas 4ta, 5ta y 6ta.

Miembros inferiores: se evidencia exostosis óseas dependientes de la cortical anterior del fémur derecho de 12 mm, otras a nivel de epífisis del fémur izquierdo, también en mesetas tibiales de ambos lados y de tibia y peroné distal del lado derecho.

No ha presentado ningún problema o complicación. En este momento la paciente ha mejorado en su lenguaje que ha sido llevada primordialmente por la madre, ya puede decir frases cortas, puede contar del 1 al 10 y escribir palabras como: mamá, papá y su nombre. No toma medicación de ningún tipo, se maneja con dieta hipercalórica para mejorar y mantener un buen peso y tono muscular.

DISCUSION:

En revisiones iniciales, el fenotipo coincidió con las características del tipo clásico. Al año 7 meses de vida, el desarrollo de exostosis múltiple cambia el diagnóstico al SCdL tipo IV, siendo una patología que se hereda de forma autosómica dominante, la mayoría de casos son de novo. El gen asociado a este tipo es el RAD21.

Aclaramos que inicialmente la exostosis fue diagnosticada como una entidad diferente y no como parte del síndrome de Cornelia de Lange, sin embargo, como se ha descrito a lo largo de esta revisión la exostosis múltiple es una expresión tardía que aparece entre los 18 y 24 meses de edad cuando se trata de un SdCL tipo IV.

El Síndrome Cornelia de Lange es una alteración genética con una prevalencia baja no solo en nuestro país sino a nivel mundial, la cual se manifiesta en los pacientes con patrones de crecimiento alterados, discapacidad intelectual en diferentes grados, cardiopatías congénitas, patologías renales y neurológicas, así como, malformaciones faciales y en las extremidades que ya hemos descrito a lo largo de esta investigación. (Vivanco, 2020)

El fenotipo de esta enfermedad tiene variabilidad de la expresión por lo que los pacientes no siempre presentan todas las malformaciones descritas en la literatura. El diagnóstico, por esta heterogeneidad fenotípica, es

complicado por lo que requiere exámenes complementarios. El estudio citogenético nos permite descartar que la presentación clínica corresponda a una alteración cromosómica estructural desequilibrada.

El diagnóstico prenatal de nuestra paciente no fue posible ya que en las ecografías no reportaron anomalías fuera de los rangos considerados como normales.

Los signos y síntomas que ha presentado la paciente desde el nacimiento corresponden al espectro del síndrome de Cornelia de Lange que en el área cráneo facial muestra la mayoría de las características como: sinofridia, pestañas largas, nariz pequeña y narinas antevertidas, filtrum largo y prominente, puente nasal ancho y deprimido, labios finos y comisuras hacia abajo.

Basados en la Clasificación modificada de Gillis et al del 2004, por la presencia de reducción de extremidades, retraso motor > 2 años, limitación parcial del lenguaje y la comunicación, crecimiento entre los percentiles 25 a 75 (ANEXOS FIGURA 4-10), la niña se clasifica en un SCdL moderado.

Desde el inicio de su vida ha presentado algunas de las complicaciones más frecuentes de este síndrome sobre todo a nivel de sistema gastrointestinal como el reflujo gastroesofágico, hernia umbilical y páncreas anular. Es importante explicar a los progenitores que, durante la pubertad y la adolescencia, podría desarrollar alteraciones neurológicas y del comportamiento.

Es complejo poder predecir la expectativa de vida de las personas con síndrome de Cornelia de Lange ya que como hemos descrito dependerá del grado de afectación que tenga su organismo, aunque la mayoría de ellos llegan hasta la edad adulta. (Taqua, 2018)

A los 19 meses de vida los padres notan la presencia de bultos, duros, aparentemente no dolorosos, no móviles, por lo cual es llevada a una nueva valoración genética donde le diagnostican de exostosis congénita múltiple.

Con la presencia de exostosis múltiples y con el fenotipo claro de síndrome de Cornelia de Lange clasificamos la alteración genética de esta paciente como SdCL tipo IV, donde clásicamente desarrollan estas alteraciones óseas. Por lo tanto, descartamos el hecho de que se trate de dos patologías autosómicas dominantes diferentes ya que en realidad se trata de una sola enfermedad donde hay signos y síntomas que se pueden ir desarrollando a lo largo de la vida del paciente.

Como se ha mencionado anteriormente el síndrome de Cornelia de Lange tipo IV es una alteración autosómica dominante que se produce por mutaciones en el gen RAD21 localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24.11). Estudios in vitro evidenciaron que esta patología además presenta mutaciones que cambian la proteína final específicamente prolina en la posición 176 por arginina (P376R) y la cisteína 585 por arginina (C585R). La

alteración P376R disminuye la función de la proteína. Además, las células de las personas que participaron en el estudio revelaron un menor porcentaje en la separación de las cromátides hermanas, mayor tendencia a aneuploidias, reparación defectuosa del ADN y transcripción alterada. Los pacientes masculinos con la mutación P376R tenían un fenotipo más severo que las pacientes femeninas con la mutación C585R. Los análisis funcionales de la mutación C585R mostraron en cambio una pérdida de función, similar a los pacientes con deleción del gen RAD21. Deardorf et al. (2012) concluyeron que las mutaciones dominantes del gen RAD21 causan defectos funcionales más graves y un fenotipo más severo que las mutaciones o deleciones con pérdida de función. Asimismo, observaron que este gen se encuentra entre TRPS1 y EXT1 que es el causante de la exostosis congénita múltiple. En la mayoría de casos que presentan mutaciones heterocigotas de pérdida de función de RAD21, tanto la afectación facial y cognitiva leve podrían pasar clínicamente desapercibidas.

Por todo lo anteriormente descrito es importante una atención médica oportuna, estimulación psicomotora y del lenguaje y un adecuado asesoramiento familiar para que los pacientes con este síndrome tengan una mejor calidad de vida. Al igual que en cualquier patología es importante tener en cuenta que el manejo de cada paciente debe ser personalizado e individualizado y el tratamiento va a depender de su evolución, características fenotípicas y complicaciones propias.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Con el análisis realizado en este caso clínico se puede concluir que gran parte de las patológicas genéticas, son raras y, al igual que en la paciente, no se logran identificar en el periodo prenatal. La mayoría de las alteraciones genéticas no tienen signos diagnósticos ecográficos que le brinden al médico una guía para sospechar este tipo de anormalidades o en ocasiones puede ser por la falta de experiencia al diagnosticar las mismas. En los síndromes de Down, Edwards y Patau hay signos ecográficos específicos que se pueden complementar con el estudio bioquímico y secuenciación genómica de ADN fetal en sangre materna para descartar prenatalmente estas alteraciones. En otras patologías genéticas se puede sospechar de ellas cuando hay restricción de crecimiento intrauterino, oligoamnios o disminución o falta de movimientos fetales.

En el Síndrome de Cornelia de Lange los fenotipos casi siempre son individuales puesto que depende de los genes implicados, y los rearreglos específicos que se ven en sus secuencias. A pesar de ello, como hemos descrito anteriormente y gracias a los avances tecnológicos, ahora ya se pueden notar ciertos signos ecográficos como: el aumento de la translucencia nucal, higroma quístico, anomalías con diferente grado de severidad en extremidades

superiores o malformaciones cardiacas, que si bien no son patognomónicas de este síndrome nos brindan información para poder realizar un diagnóstico temprano.

Sin duda alguna el caso que hemos reportado es extremadamente raro por varias razones:

1. Baja prevalencia de este síndrome.
2. Por la probabilidad de presencia de nuevos signos como la exostosis múltiple que, pueden distorsionar el diagnostico como sucedió con esta paciente.
3. Clasificar adecuadamente a la paciente con un fenotipo de SCdL que abarque todos sus signos y síntomas debido a la heterogeneidad fenotípica y génica de este síndrome.

Recomendamos enfáticamente la realización del estudio molecular mediante un panel de genes para síndrome de Cornelia de Lange el cual permitirá corroborar el diagnóstico clínico final y mejorar de esta manera el manejo integral en esta paciente.

Analizando el árbol genealógico, varios de sus familiares de primer y segundo grado presentan patologías que llaman la atención, es aconsejable que, se les realice valoración genética para determinar quienes requieren estudios genéticos específicos como: cariotipo, investigación molecular y /u otros estudios moleculares complementarios para ofrecer tratamiento integral incluida la asesoría genética por lo que exhortaríamos que se los realicen ya que permitirían conocer con certeza las alteraciones genéticas que presentan y así, poder brindar un tratamiento específico total.

El síndrome de Cornelia de Lange representa un reto para el médico, sobre todo para aquel que está en atención primaria, por lo que siempre que se sospeche de alguna alteración genética es importante apoyarse en el o los especialistas que sabrán manejar mejor estos casos.

ANEXOS:

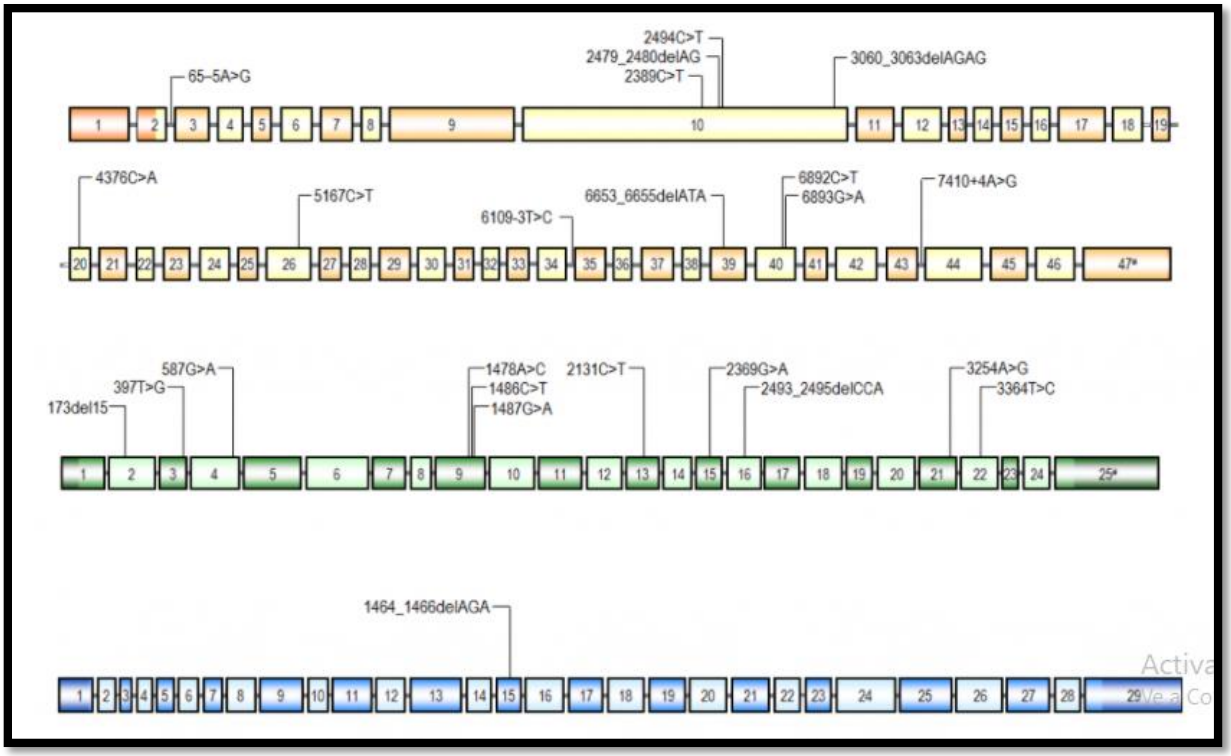


Figura 1: mutación del gen NIPBL, localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p13-14). Tomada de: Revista de la asociación de Cornelia de Lange de España. "El Síndrome". 2018

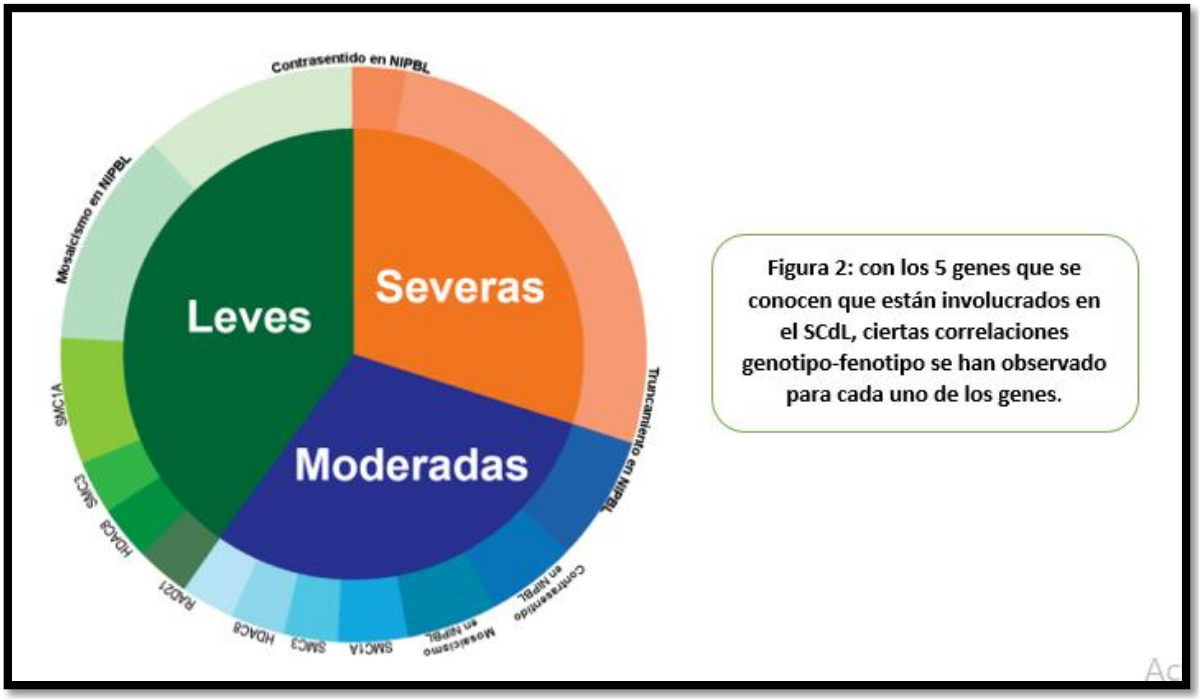


Figura 2: con los 5 genes que se conocen que están involucrados en el SCdL, ciertas correlaciones genotipo-fenotipo se han observado para cada uno de los genes.

Figura 2. Tomada del artículo: *"Correlaciones genotipo-fenotipo en el Síndrome de Cornelia de Lange".* Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. Krantz, I., Noon, S. 2015

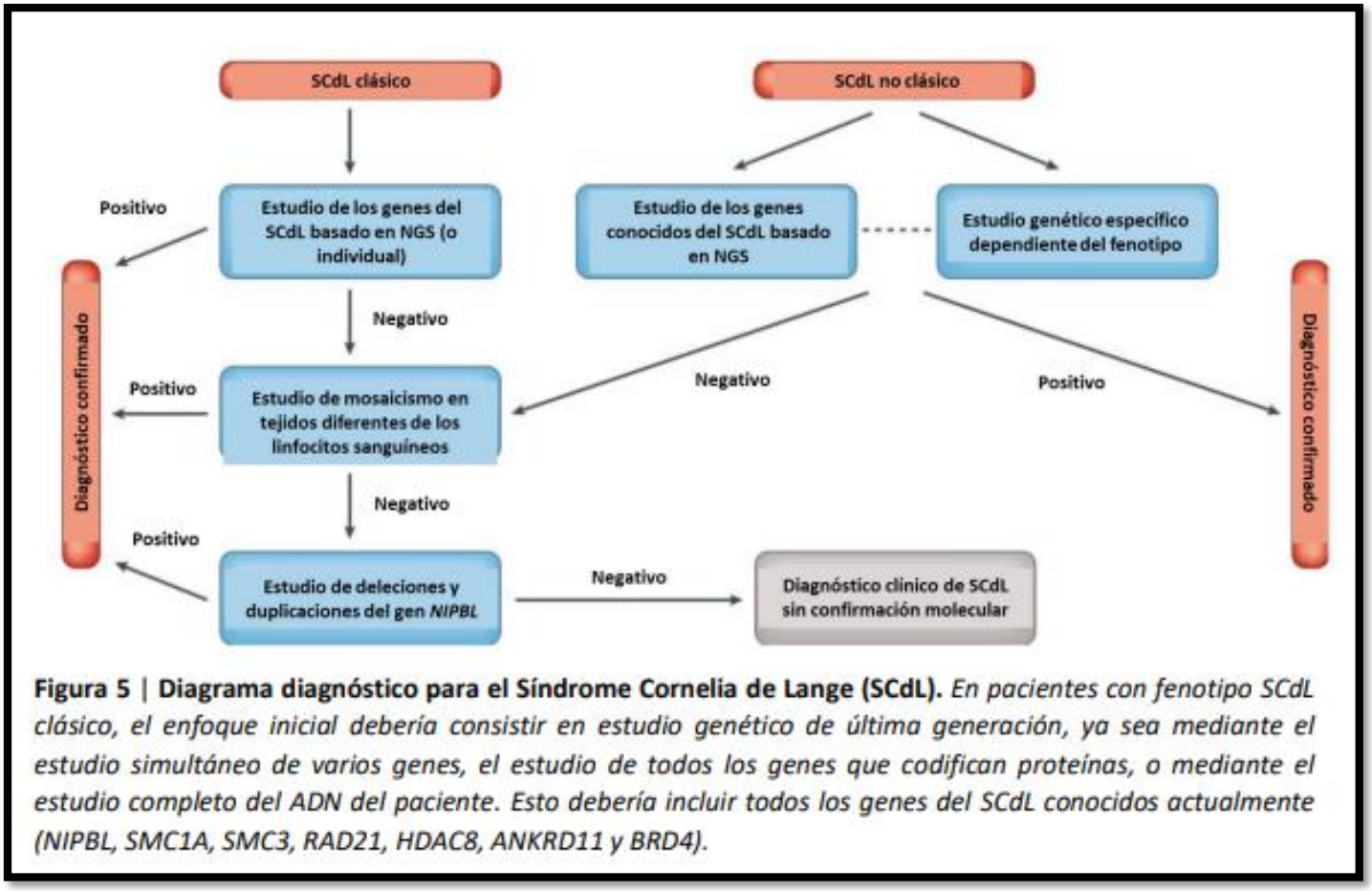


Figura 5 | Diagrama diagnóstico para el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL). *En pacientes con fenotipo SCdL clásico, el enfoque inicial debería consistir en estudio genético de última generación, ya sea mediante el estudio simultáneo de varios genes, el estudio de todos los genes que codifican proteínas, o mediante el estudio completo del ADN del paciente. Esto debería incluir todos los genes del SCdL conocidos actualmente (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11 y BRD4).*

Figura 3. Tomada de: Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada. Fitzpatrick, D., Harris, B., Knight, S., Peaford, A., Harris, J., Axtell, D., ... & Blockley, N. 2018

CURVAS DE CRECIMIENTO SINDROME DE CORNELIA DE LANGE

Curva de estatura en pacientes con SCdL desde el nacimiento hasta los 36 meses de vida comparado con rangos de crecimiento en pacientes sanos.

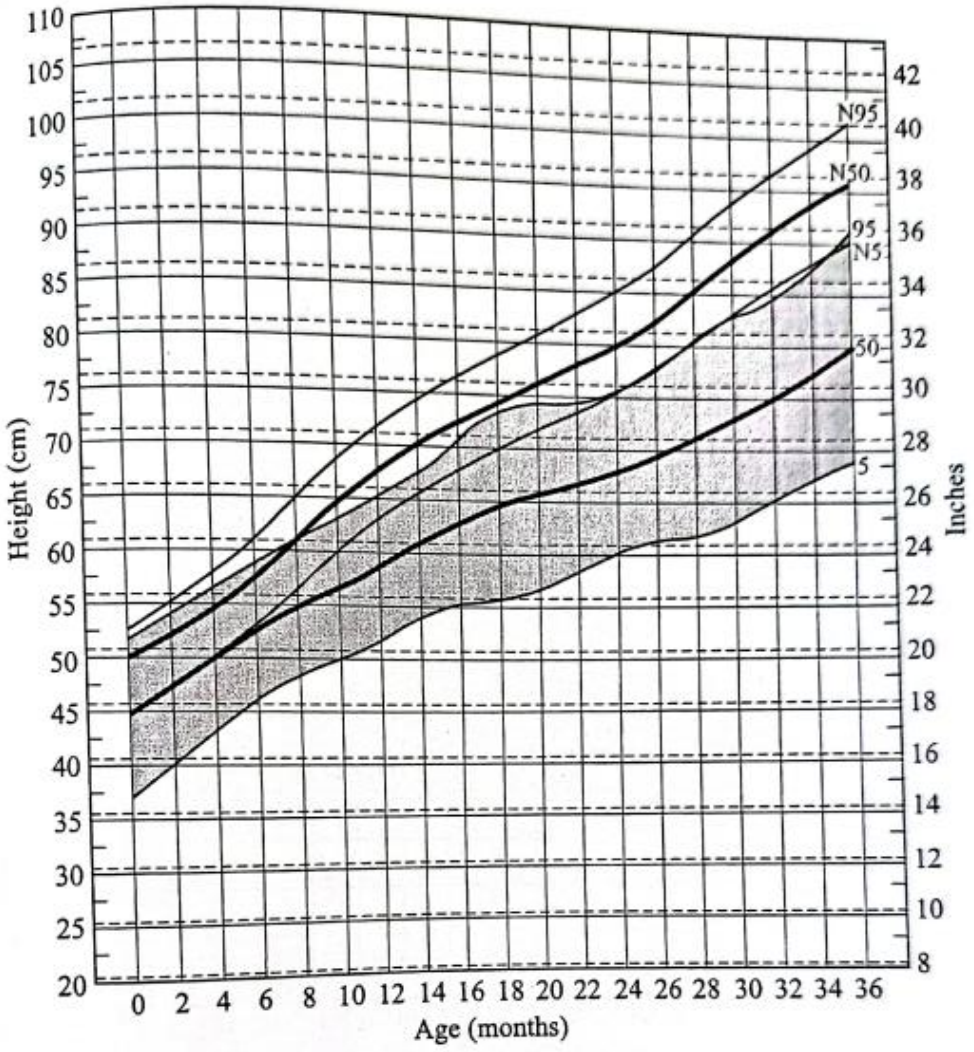


Figure 17.11 Cornelia de Lange syndrome, height, females, birth to 36 months. For comparison, range of measurements in typical persons (N) is included. Adapted from Kline et al. (1993).

Figura 4. Tomada de: Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.

Curva de estatura en pacientes con SCdL desde el año hasta los 19 años comparado con rangos de crecimiento en pacientes sanos.

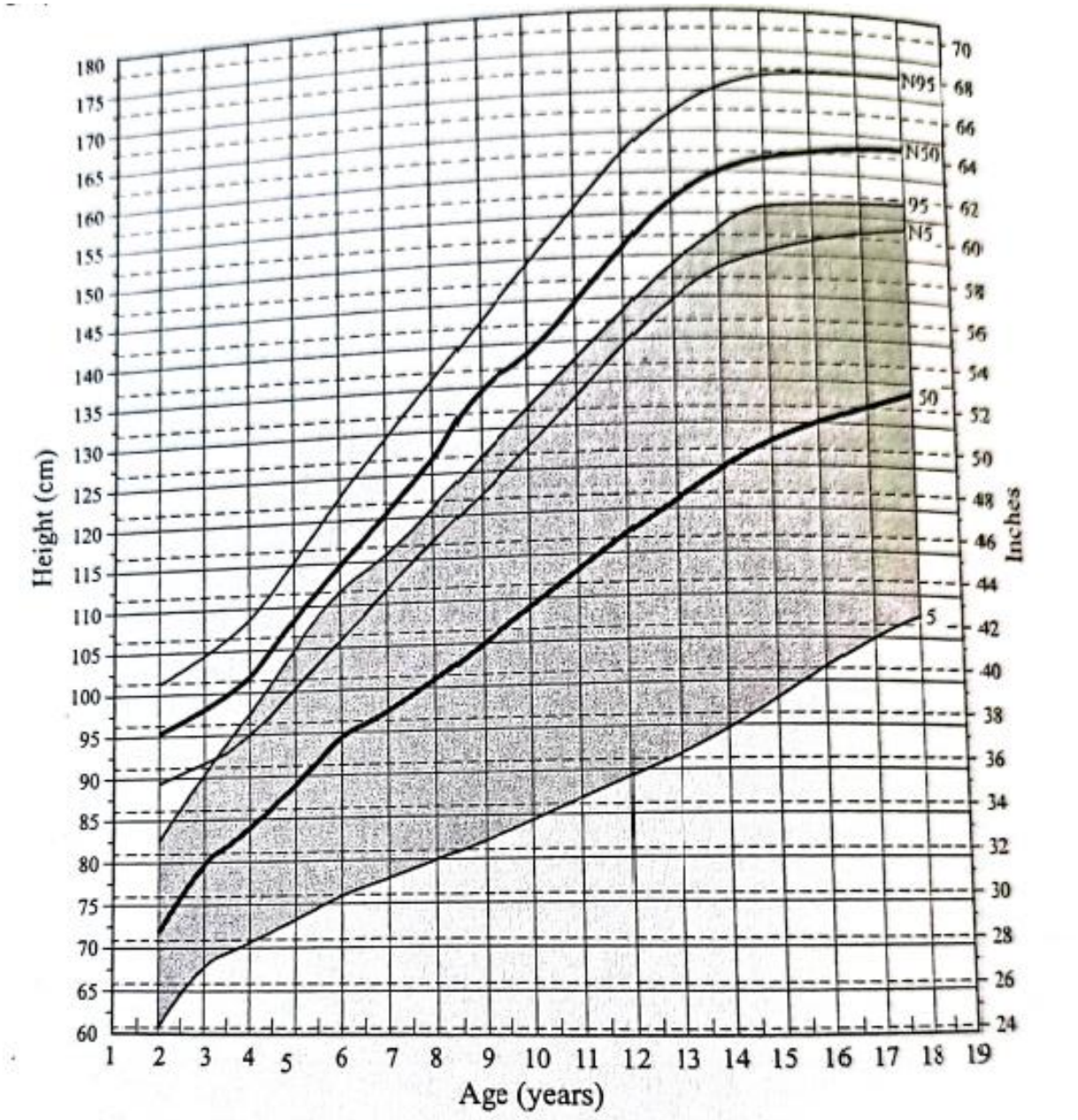


Figure 17.12 Cornelia de Lange syndrome, height, females, 2 to 18 years. For comparison, range of measurements in typical persons (N) is included. Adapted from Kline et al. (1993).

Figura 5. Tomada de: Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.

Curva de peso en pacientes con SCdL desde el nacimiento hasta los 36 meses de vida comparado con rangos de crecimiento en pacientes sanos.

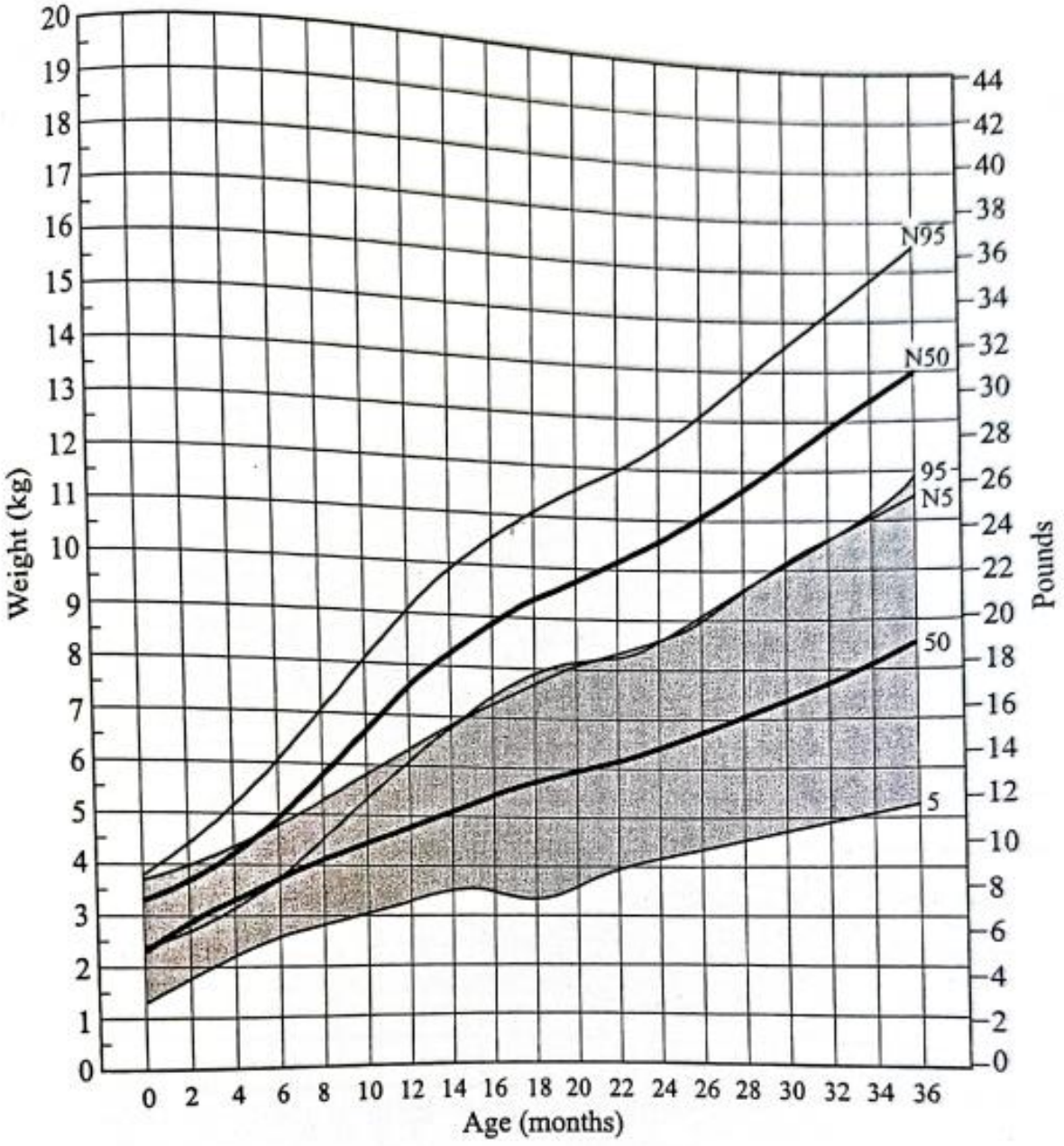


Figure 17.15 Cornelia de Lange syndrome, weight, females, birth to 36 months. For comparison, range of measurements in typical persons (N) is included. Adapted from Kline et al. (1993).

Figura 6. Tomada de: Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.

Curva de peso en pacientes con SCdL desde los 2 años hasta los 18 años comparado con rangos de crecimiento en pacientes sanos.

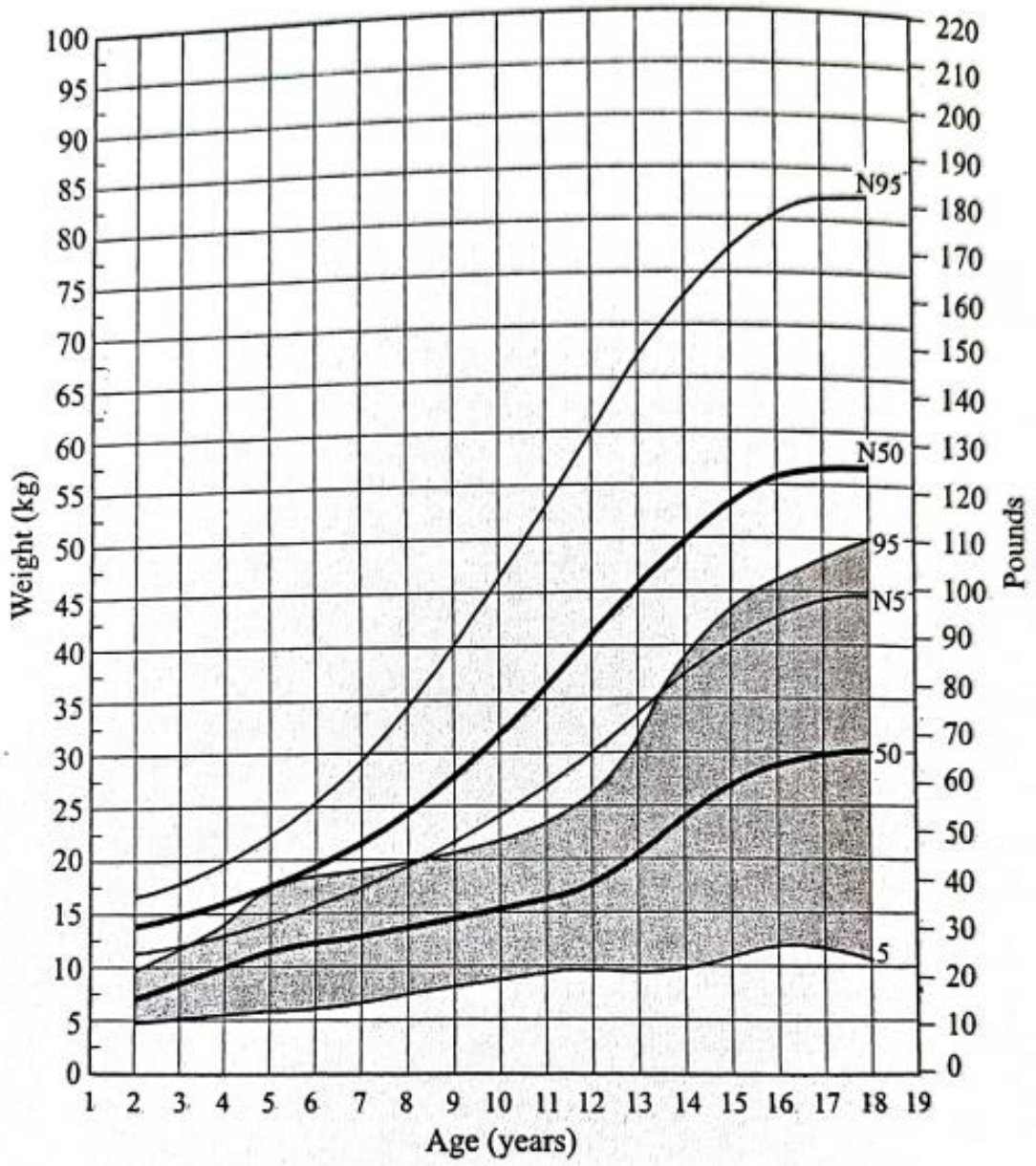


Figure 17.16 Cornelia de Lange syndrome, weight, females, 2 to 18 years. For comparison, range of measurements in typical persons (N) is included. Adapted from Kline et al. (1993).

Figura 7. Tomada de: Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.

Curva de circunferencia cefálica en pacientes con SCdL desde el nacimiento hasta los 18 años comparado con rangos de crecimiento en pacientes sanos.

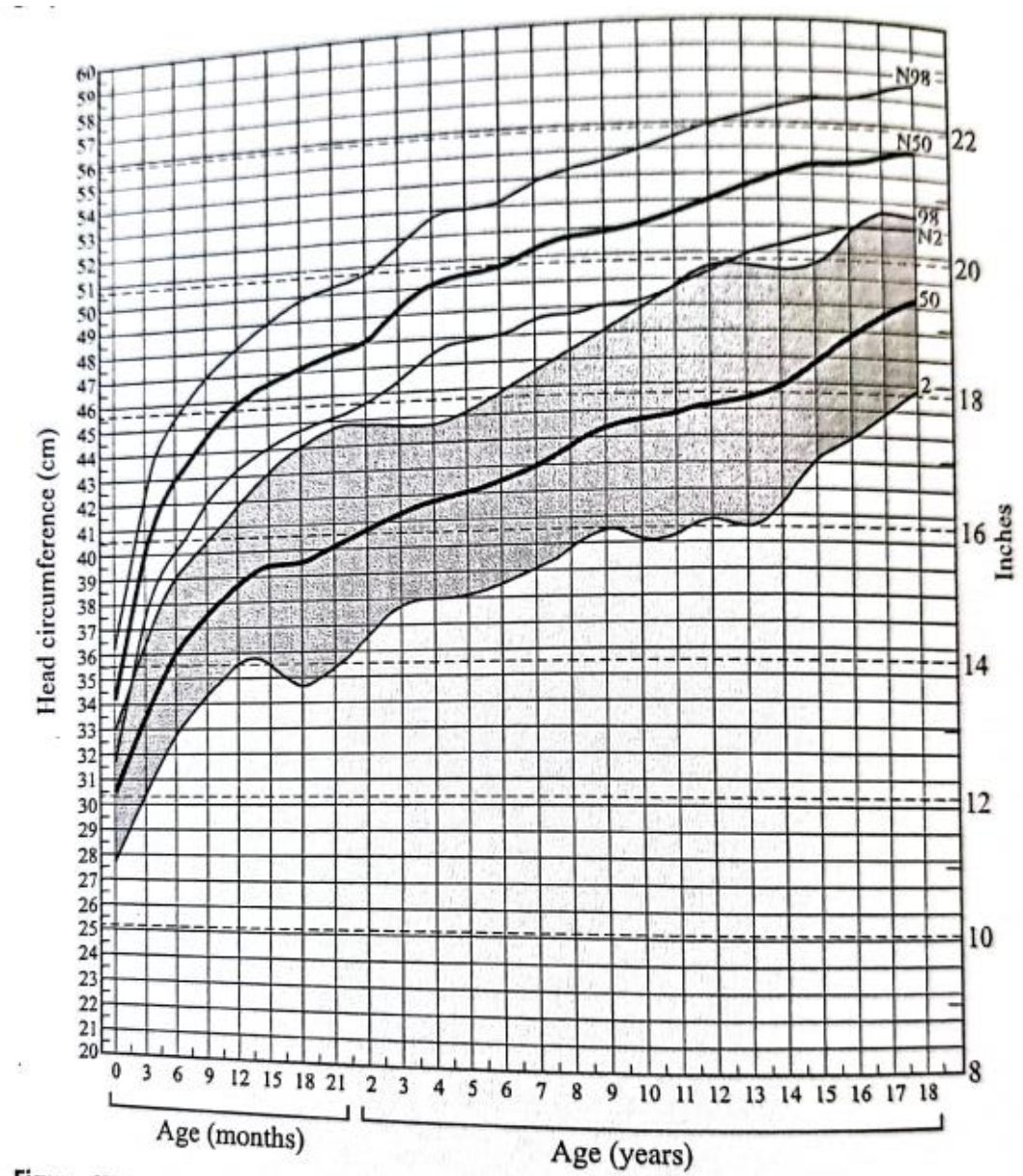


Figure 17.18 Cornelia de Lange syndrome, head circumference, females, birth to 18 years, compared with normal females (N). Adapted from Kline et al. (1993).

Figura 8. Tomada de: Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.

CURVAS DE CRECIMIENTO DE LA PACIENTE CON SCdL

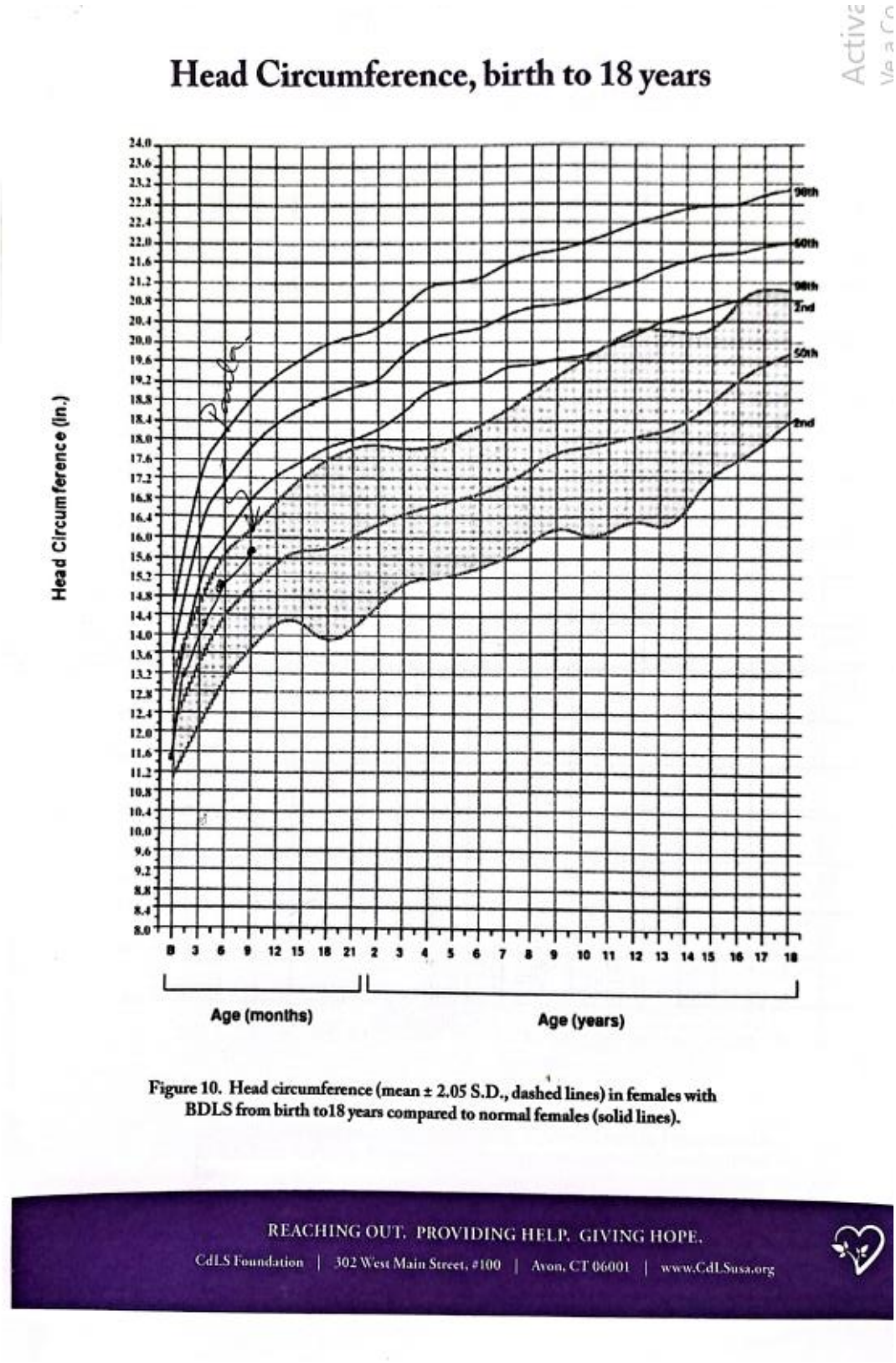


Figura 9.

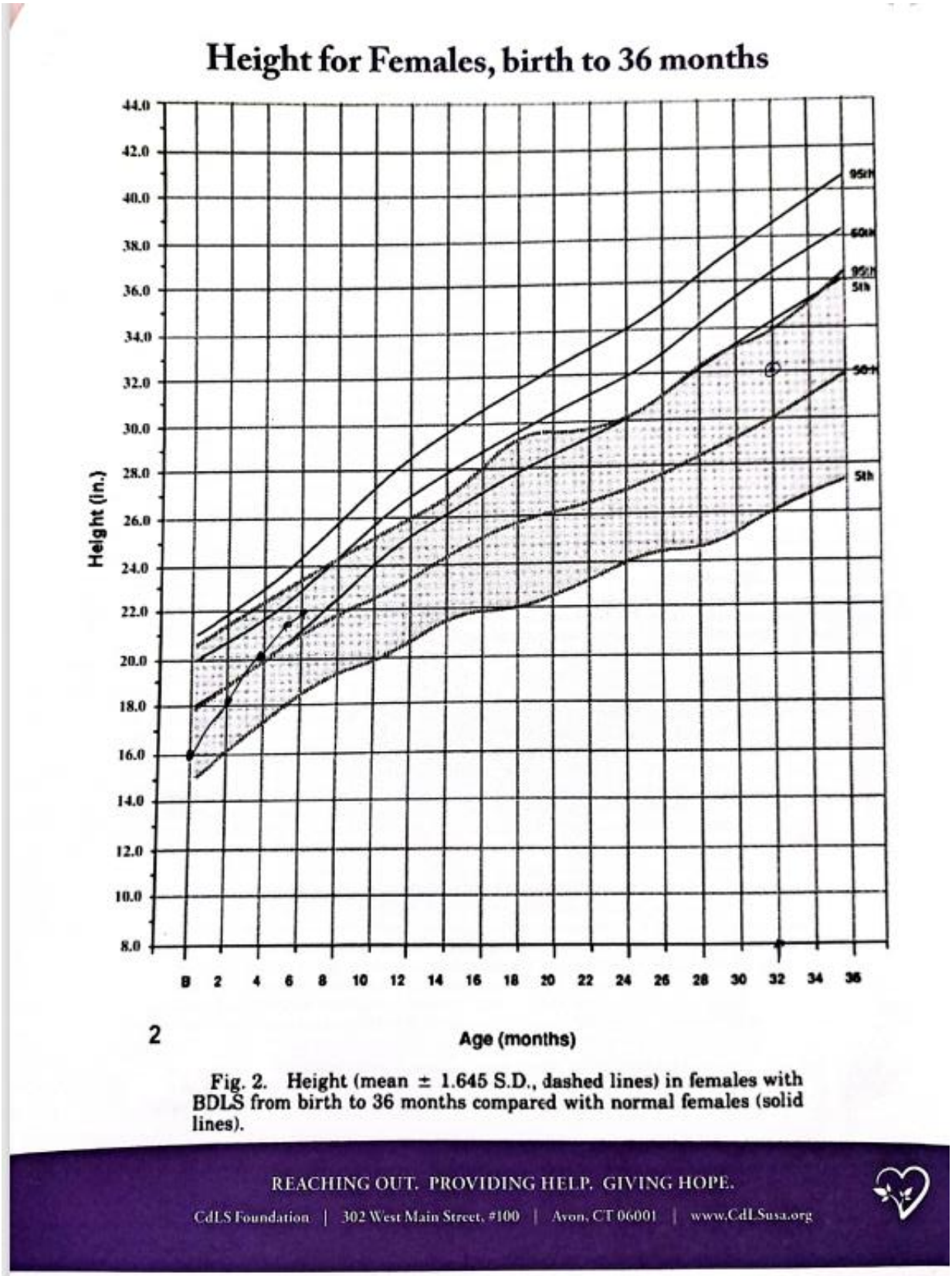


Fig. 2. Height (mean ± 1.645 S.D., dashed lines) in females with BDLS from birth to 36 months compared with normal females (solid lines).

Figura 10.

IMÁGENES:

Nota: Dentro de un estudio genético es de gran importancia la identificación de las características faciales de los pacientes ya que en estas brindan información relevante para un adecuado diagnóstico, por lo que no es recomendable cubrir el rostro del paciente.



Imagen 1. Pectum excavatum, hipertelorismo mamario.



Imagen 2. Pliegues a lo largo de tórax y abdomen.



Imagen 3.

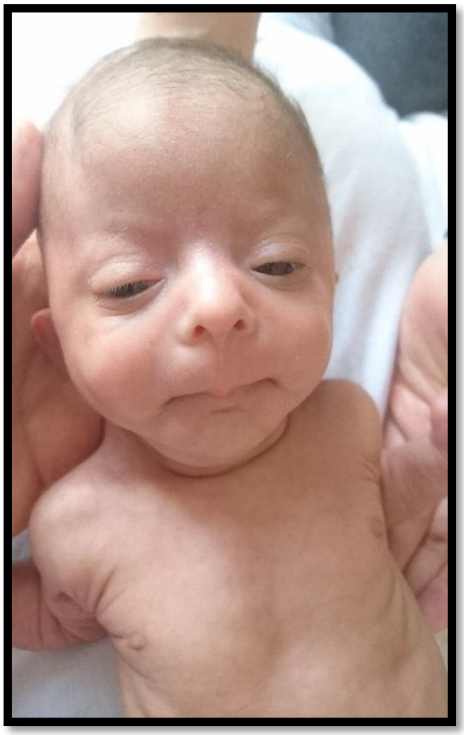


Imagen 4.

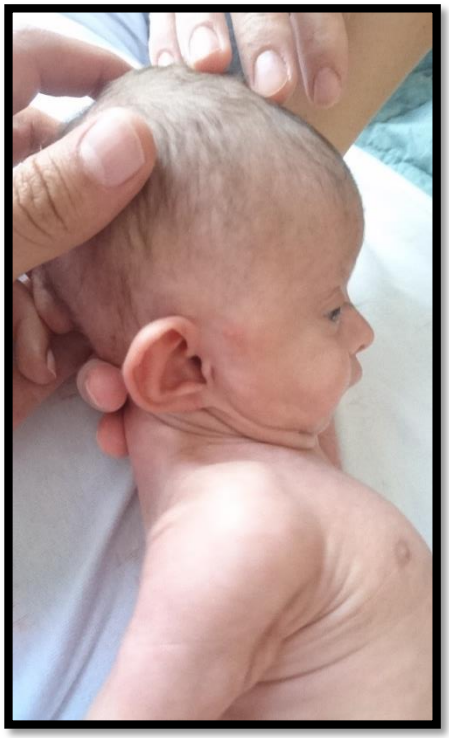


Imagen 5.

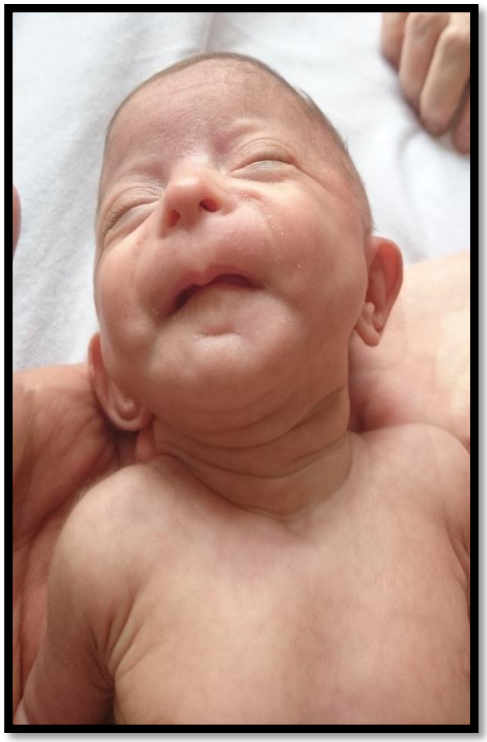


Imagen 6.

Cabello: Negro con implantación alta en la frente.

Cara: Ovalada, frente con tendencia a arrugarse, cejas escasas y de implantación normal, ojos con fisuras horizontales, pestañas cortas, mentón redondo.

Orejas: de implantación baja, malformadas, hélix y antihélix mal rotadas, cruz superior del antihélix prominente.

Nariz: Puente nasal ancho, punta nasal pequeña y ancha.

Boca: Filtrum largo y poco marcado, labio superior delgado con vermillon central, inferior grueso y protruido sobre el superior, comisuras orientadas hacia abajo.

Cuello: Con piel redundante.



Imagen 7.



Imagen 8.

Extremidades superiores: clinodactilia de los 5tos dedos bilateral, pulgares proximales (digitalizados), pliegues palmares transversos, configuración anormal de pliegues palmares, dedos en gota.



Imagen 9. pies con dedos anchos y cortos

2 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Mazariegos Rivera, A., Mejía-Cáceres, F., & Licona Rivera, T. S. (2016). Síndrome cornelia de Lange, fenotipo III. *Rev. fac. cienc. méd.(Impr.)*, 36-40.
2. Redal, E. (2018). *Bilología.* Madrid : Santillana.
3. Mesa, L. R. M., Suárez, N. G., & Folgoso, L. P. (2018). Hereditary multiple exostoses. *Mediciego*, *24*(3), 22-27
4. Santos-Guzmán, J., Cantú-Reyna, C., Cano-Muñoz, I., Pulido-Ayala, A. K., & García, A. (2016). Osteocondromatosis múltiple hereditaria en una familia. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, *73*(2), 111-116.
5. Núñez, R. G., & Alarcón, B. M. G. (2018). Human fertilization. Molecular aspects. Bibliographic review. *Multimed*, *22*(6), 1260-1279.
6. Sanchez-Castro, E. E., & Pajuelo-Reyes, C. (2020). Importancia de la genética como ciencia en relación a la pandemia de COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, *20*(4), 690-695.
7. Forniés, O., Fuentes, P. R., & Jesús, F. Prevalencia y distribución de los polimorfismos del citocromo P450 (CYP2C19) en el Síndrome de Cornelia de Lange.
8. Skibbens RV, Colquhoun JM, Green MJ, Molnar CA, Sin DN, Sullivan BJ, Tanzosh EE. **Cohesinopathies** of a feather flock together. PLoS Genet. 2013 Dec;9(12):e1004036
9. Boyle, M. I., Jespersgaard, C., Brøndum-Nielsen, K., Bisgaard, A. M., & Tümer, Z. (2015). Cornelia de Lange syndrome. *Clinical genetics*, *88*(1), 1-12.
10. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome.
11. Abarca Barriga, H. H., Chávez Pastor, M., Trubnykova, M., Serna-Infantes, L., Jorge, E., & Poterico, J. A. (2018). Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Médica Peruana*, *35*(1), 43-50
12. Fitzpatrick, D., Harris, B., Knight, S., Peaford, A., Harris, J., Axtell, D., ... & Blockley, N. Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada.
13. Boyle, M. I., Jespersgaard, C., Brondum-Nielsen, K., Bisgaard, A.-M., Tumer, Z. **Cornelia de Lange syndrome.** Clin. Genet. 88: 1-12, 2015.
14. Deardorff, M. A., Bando, M., Nakato, R., Watrin, E., Itoh, T., Minamino, M., Saitoh, K., Komata, M., Katou, Y., Clark, D., Cole, K. E., De Baere, E., and 30 others. **HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle.** Nature 489: 313-317, 2012
15. Kaiser, F. J., Ansari, M., Braunholz, D., Concepción Gil-Rodríguez, M., Decroos, C., Wilde, J. J., ... & Deardorff, M. A. (2014). Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia

de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Human molecular genetics*, *23*(11), 2888-2900.

16. Hoppman-Chaney, N., Jang, J. S., Jen, J., Babovic-Vuksanovic, D., Hodge, J. C. In-frame multi-exon deletion of SMC1A in a severely affected female with Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. 158A: 193-198, 2012.
17. Krab, L. C., Marcos-Alcalde, I., Assaf, M., Balasubramanian, M., Andersen, J. B., Bisgaard, A.-M., Fitzpatrick, D. R., Gudmundsson, S., Huisman, S. A., Kalayci, T., Maas, S. M., Martinez, F., and 14 others. **Delineation of phenotypes and genotypes related to cohesin structural protein RAD21.** Hum. Genet. 139: 575-592, 2020
18. Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*, *43*(D1), D789-D798.
19. Wuyts, W., Schmale, G. A., Chansky, H. A., & Raskind, W. H. (2020). Hereditary multiple osteochondromas.
20. Restrepo Escobar, Juan Pablo; Molina, María del Pilar (2013). Exostosis múltiple hereditaria. Revista Colombiana de Reumatología, 20(1), 72–75. doi:10.1016/S0121-8123(13)70013-6.
21. Gil, M. C., Ribate, M. P., & Ramos, F. J. (2010). Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc diagn ter pediatr*, *1*, 1-12.
22. Mélo, T. R., Freitas, J., Sabbag, A. D. A., Chiarello, C. R., Neves, E. B., & Israel, V. L. (2019). Intensive Neuromotor Therapy improves motor skills of children with Cornelia de Lange Syndrome: case report. *Fisioterapia em Movimento*, *32*.
23. Gripp, K. W., Slavotinek, A. M., Hall, J. G., & Allanson, J. E. (2013). Handbook of physical measurements.
24. Hernández, E. E. S., Chang, V. J. T., & Zalazar, O. P. (2015). Síndrome de Cornelia de Lange. Presentación de un paciente. *Medicentro*, *19*(4), 253-257.
25. Luis Rodríguez, L. L., Rodríguez Conde, Y., Llópiz Labrada, R. M., & Llópiz Labrada, D. (2017). Tratamiento rehabilitador a un paciente con síndrome de Cornelia de Lange. *Correo Científico Médico*, *21*(3), 932-938.
26. Taqua, B., Sabonet, L., Perez-Moneo, P., Perez, M. L., Sanchís, A., & Reyes Balanzá, M. (2018). Diagnóstico prenatal en Sindrome de Cornelia de Lange a propósito de 2 casos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, *83*(1), 93-98.

27. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodríguez C, Arnedo M, Loeys B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz ID (2007) 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. 80:485-94.
28. Vivanco, D. R. B., & Camino, E. J. B. (2020). Síndrome Cornelia De Lange. *The Ecuador Journal of Medicine*, *1*(1), 31-39.
29. Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*, *43*(D1), D789-D798.