

## Los defectos en las extremidades, una facies peculiar y el fallo de medro no siempre constituyen un síndrome de Cornelia de Lange

N.V. Ortiz<sup>1</sup>, M.J. Trujillo-Tiebas<sup>2</sup>, M. Rodríguez de Alba<sup>2</sup>, F. Blanco-Kelly<sup>2</sup>, L. Soriano-Guillén<sup>3</sup>, I. Lorda-Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente de Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico «San Carlos». <sup>2</sup>Servicio de Genética. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Fundación «Jiménez Díaz». Madrid

### Resumen

Las malformaciones de las extremidades son raras y su etiología, variable. Existen síndromes genéticos que combinan estas malformaciones con discapacidad intelectual y otras malformaciones graves, como el síndrome de Cornelia de Lange. Presentamos el caso de una paciente con malformaciones severas en las 4 extremidades, discapacidad intelectual y características faciales peculiares que llevaron al diagnóstico presuntivo de síndrome de Cornelia de Lange. Presentamos el caso de una niña de 4 años de edad, padres consanguíneos y etnia gitana, con antecedentes de retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, microcefalia y múltiples malformaciones en ambas manos y pies, incluida la mano derecha hendida, con diagnóstico presuntivo de síndrome de Cornelia de Lange. Durante el primer año de vida se realizaron varios estudios con los siguientes resultados: cariotipo 46, XX; estudio de deleciones subteloméricas (técnica MLPA) normal; ecocardiograma y electrocardiograma sin hallazgos; evaluación oftalmológica y auditiva normales; ultrasonido abdominal y transfontanelar normales. A los 4 años se le aplicó una técnica de *array* de hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridization*) (*array*-CGH) con resolución de 180 kb, que detectó una deleción causal de 8,4 Mb en la citobanda 2q31.1q31.2. La deleción de 2q31 está asociada a la malformación de mano/pie hendido, y la correlación genotipo-fenotipo indica que las deleciones intersticiales de la región 2q31.1 muestran malformaciones en los miembros si incluyen una región crítica de 2,5 Mb, que incluye el *cluster* de *HOXD* y las regiones adyacentes en sentido 5' y 3'. Concluimos que ante un paciente con malformaciones graves y signos y síntomas superpuestos de varios síndromes, es aconsejable comenzar el plan de trabajo con *array*-CGH, y si esta técnica no está disponible, realizar un cariotipo de alta resolución con la intención de descartar reordenamientos cromosómicos.

**Palabras clave:** Deleción 2q, malformación de los miembros, *array*-CGH.

Fecha de recepción: 27/09/15. Fecha de aceptación: 16/10/15.

**Correspondencia:** I. Lorda Sanchez. Departamento de Genética. IIS-Fundación «Jiménez Díaz». Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. Correo electrónico: ilorda@fjd.es

**Cómo citar este artículo:** Ortiz NV, Trujillo-Tiebas MJ, Rodríguez de Alba M, Blanco-Kelly F, Soriano-Guillén L, Lorda-Sánchez I. Los defectos en las extremidades, una facies peculiar y el fallo de medro no siempre constituyen un síndrome de Cornelia de Lange. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(2): e29-e36.

## Abstract

*Title:* Limbs defects, peculiar face and failure to thrive is not always Cornelia de Lange Syndrome

Severe limbs deformities are rare and its etiology is variable. There are known genetic syndromes that combine limbs deformities, mental disability and other major malformations, such as Cornelia de Lange syndrome. We present the case of a patient with severe deformities in 4 limbs, mental disability and minor facial features that lead to the presumptive diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. Four years old female her parents are consanguineous and from gipsy ethnicity. History of intrauterine growth retardation, low birth weight, microcephaly and multiple deformities in both hands and both feet including split-hand deformity of the right hand. Presumptive diagnosis of Cornelia de Lange syndrome, during the first year of life these studies were performed: karyotype 46, XX, subtelomeric deletion study (MLPA technique): normal, echocardiogram and EKG without abnormalities, oftalmologic and audition evaluation: normal and cranial and abdominal ultrasound also normal.

At four years old array comparative genomic hybridization 180 kb was performed and it showed a causal deletion of 8.4 Mb at cytoband 2q31.1q31.2. 2q31 deletion is associated with the split hand/foot malformation, the genotype-phenotype correlation of interstitial deletions of the 2q31.1 region shows that limbs malformation are associated to a critical 2.5 Mb deletion containing the *HOXD* cluster and surrounding 5' and 3' regions. We conclude that when a patient presents major malformations and overlapping signs and symptoms of various syndromes it is wise to begin the workup with high resolution karyotype and/or, where available, array-CGH in order to rule out cytogenetic rearrangements.

**Keywords:** 2q deletion, limbs malformation, CGH-array.

## Introducción

Las malformaciones graves de las extremidades son entidades raras cuya etiología puede explicarse por defectos genéticos o una exposición a agentes teratógenos (drogas o infecciones) durante la gestación. Tienen un impacto muy amplio en la calidad de vida de los individuos según su gravedad, y son susceptibles de ser corregidas mediante tratamientos ortopédicos. Se conocen síndromes genéticos que combinan malformaciones en los miembros con una discapacidad cognitiva y malformaciones mayores en otros sistemas. Dentro de ellos se encuentra el síndrome de Cornelia de Lange, que asocia estas malformaciones, junto con talla baja y facies característica. Se conocen, al menos, 4 genes implicados en la etiología de este síndrome<sup>1-11</sup>. Describiremos el caso de una paciente con malformaciones severas en las 4 extremidades, asociado a discapacidad cognitiva y rasgos dismórficos craneofaciales menores, que hicieron sospechar un síndrome de Cornelia de Lange, cuyo estudio genético reveló, sin embargo, la presencia de una alteración citogenética.

## Caso clínico

Niña de 4 años de edad, que acude a la consulta de pediatría de nuestro hospital para una valoración nutricional y de crecimiento. Fruto de una pareja de etnia gitana consanguínea de cuarto grado. El embarazo fue controlado, con sospecha de retraso de crecimiento intrauterino en el último trimestre, motivo por el que se realizó una cesárea a las 36 de semanas de gestación. El peso al nacer era de 2.160 g (p10-25/-0,92 SDS), la longitud de 47 cm (p50-75; desviación estándar [DE] de +0,43) y el perímetro craneal de 31 cm (<p3; -2,7 DE). En el periodo neonatal se puso de manifiesto una sindactilia completa de los dedos 3, 4 y 5 de ambos pies, y mano hendida derecha (figura 1), que precisaron intervención quirúrgica durante el primer año de vida. Desde el periodo neonatal se observaba un retraso psicomotor con importante microcefalia, motivo por el que se realizó un estudio de cuadro sindrómico durante el primer año de vida (sospecha inicial: síndrome de Cornelia de Lange), con los siguientes resultados: a) estudio genético: cariotipo 46, XX normal (menos de 400 bandas G), estudio de deleciones subteloméricas negativo, por técnica de MLPA; b) perfil metabólico y hormonal sin alteraciones; c) ecocardiograma y electrocardiograma sin alteraciones; d) evaluación oftalmológica y auditiva dentro de la normalidad, y e) ecografía cerebral y abdominal dentro de la normalidad.

Tras el periodo neonatal, tanto la longitud como el peso se situaron muy por debajo del percentil 3. Durante los primeros 5 meses de vida presentó notables problemas nutricionales relacionados con una enfermedad por reflujo gastroesofágico severo, que precisó tratamiento farmacológico. A partir del segundo año de vida presentó un estreñimiento de difícil manejo, así como un retraso global del desarrollo psicomotor, con hipotonía central y tendencia a la hipertonia distal.

La paciente estuvo controlada por un equipo multidisciplinario, conformado por profesionales de diversas especialidades: pediatría, neuropediatría, logopedia, terapia física y rehabilitación, cirugía ortopédica y genética.

A los 4 años y 2 meses de edad, la paciente presentaba los siguientes resultados en el examen físico: peso de 9.095 g (<p3; -3,09 DE), talla de 85 cm (<p3; -4,33 DE), perímetro cefálico de 42,5 cm (<p3; -4,75 DE, corregido para la edad correspondiente al percentil 50 de talla), índice de masa corporal de 12,58 (-2,42 DE), relación peso/talla (índice WHO) de -2,77 DE, longitud del brazo de 83 cm (relación brazo/talla del 97,6%). Por tanto, destacaba una importante desnutrición junto con una talla baja armónica y microcefalia severa. Además, presentaba el siguiente fenotipo: sinofridia, frente estrecha, baja implantación frontal del cabello, nariz bulbosa, labio superior fino, microrretrognatia, pabellones auriculares despegados y de implantación baja, y malformaciones en manos y pies tratadas quirúrgicamente comentadas con anterioridad (residual: pulgar con ectrodactilia y camptodactilia). También presentaba retraso psicomotor, sin marcha independiente, caminaba con ayuda y sólo conseguía subir un escalón con apoyo, se levantaba sola del suelo con ayuda, conseguía dar patadas a un balón, decía 3 bisílabos referenciales (mamá, papá y agua) y empezaba a señalar, comprendía

algunas órdenes sencillas, empezaba a hacer pinza pulgar-índice, no controlaba los esfínteres, era dependiente para la comida y el aseo, y tenía un grado de minsualía del 54%.

### **Pruebas realizadas**

Se realizó una técnica de *array* de hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridization*) (*array-CGH*) de 180 kb, en la que se puso de manifiesto una deleción probablemente causal de 1,78 Mb en la citobanda 2q22.3, coordenadas genómicas chr2:145,441,957-147,225,305, sin genes conocidos en dicha región, y una deleción causal en la citobanda 2q31.1q31.2 de 8,4 Mb, coordenadas chr2:171,206,142-179,606442. Según la base de datos UCSC Genome Bioinformatics, en esta región delecionada se encuentra el siguiente grupo de genes, cuya mutación está relacionada con patología: *HOXD*, *CHN1*, *ITGA6*, *CHRNA1*, *PDE11A*, *PJKV*, *SLC25A12*, *GAD1*, *DCAF7*, *AGPS* y *WIPF1*. Sin embargo, sólo *HOXD13* y *PDE11A* están asociados a patología por deleción o pérdida de heterocigosidad<sup>2</sup>. Se realizó un cariotipo de alta resolución (600-800 bandas), tanto a la paciente como a sus padres, confirmándose la deleción *de novo* de la citobanda 2q31 (figura 2).

### **Discusión**

La malformación de pie-mano hendida se produce por una alteración en el desarrollo de los ejes digitales centrales de los autópodos del embrión en formación. Presenta una variedad de malformaciones, como son: ectrodactilia, malformación en pinza de langosta, sindactilia, surco mediano de manos y pies, aplasia y/o hipoplasia de falanges y metacarpianos o metatarsianos. Se han descrito varios *locus* relacionados con esta malformación, lo que ha propiciado la creación de diferentes subtipos: 7q21 (SHFM1), Xq26 (SHFM2), duplicación 10q24 (SHFM3), mutación en el gen *TP63* en 3q27 (SHFM4), deleción 2q31 (SHFM5) y mutación en *WNT10B* 12q13 (SHFM6)<sup>3</sup>.

En la SHFM5<sup>4</sup> se describen sindactilias, surcos en las manos y los pies, hipoplasias y aplasias de las falanges, metacarpianos y/o metatarsianos. En algunos pacientes se ha descrito un retraso del desarrollo psicomotor, malformaciones craneofaciales y fisuras orofaciales<sup>5</sup>. También se ha relacionado con defectos cardiacos y oculares<sup>6-8</sup>. La asociación genotipo-fenotipo de las deleciones intersticiales de la región 2q31.1 indican que las malformaciones de los miembros están asociadas a la deleción crítica de 2,5 Mb del *cluster HOXD* y las regiones 5' y 3' que lo rodean<sup>7</sup>, la deleción del *HOXD13*, descrita en nuestra paciente, se ha asociado a una malformación grave de las extremidades, en particular la polisindactilia. Se ha propuesto que las malformaciones craneofaciales se expliquen por una disrupción en *DLX1/DLX2*, los defectos oculares por *CHN1*, la afectación cardiaca por *SP3* y las alteraciones neurológicas por afectación de *DLX1/DLX2* y *CHN1*<sup>8</sup>. No obstante, en las

diferentes series publicadas se han obtenido datos contradictorios<sup>5,6,8,9</sup>. La delección encontrada en nuestra paciente y su fenotipo se corresponden con lo descrito en la literatura, aunque más con la descripción clásica de SHFM5, puesto que esta paciente no presentaba malformaciones cardíacas ni oculares, confirmado después del diagnóstico citogenético.

Es interesante reseñar que en primera instancia el conjunto de síntomas se asoció con el síndrome de Cornelia de Lange. Este síndrome, de una incidencia aproximada de 1-9/100.000, según cifras publicadas en Orpha.net, presenta las siguientes características<sup>1</sup>: a) facies peculiar (presente en más del 98% de los casos), es decir, frente estrecha, sinofridia, cejas arqueadas, pabellones auriculares implantación baja y despegados, *filtrum* largo, labios finos, boca en U invertida, pestañas largas, paladar ojival, dientes pequeños micrognatia (80%), cuello corto y hendidura palatina (30%); b) talla baja prenatal y posnatal; c) discapacidad intelectual leve-severa, con un coeficiente intelectual de 30-86 (promedio de 53); d) trastornos del espectro autista y epilepsia en el 25% de los pacientes; e) malformaciones de las extremidades superiores, descritas hasta en el 25% de los pacientes (casi siempre las extremidades inferiores se encuentran intactas); f) reflujo gastroesofágico; g) hipoacusia neurosensorial, descrita en el 80% de los pacientes; h) anomalías genitourinarias (criptorquidia o hipoplasia genital), descritas en el 57% de los pacientes, e i) malformaciones cardíacas, descritas en 25% de los pacientes.

Su base genética molecular se ha relacionado con mutaciones en los genes *NIPBL* (5p13.2), asociado al fenotipo clásico y el más frecuente<sup>10</sup> (que incluye las dismorfias faciales y de miembros), *SMC1A* (Xp11.22), *SMC3* (10q25.2), asociados a un fenotipo de menor cantidad de dismorfias pero con mayor afectación cognitiva<sup>1</sup>, y *HDAC8* (Xq13.1)<sup>11</sup>. Se supone que deben existir otros genes implicados, puesto que las mutaciones en los 4 genes descritos sólo explican poco más del 50% de los casos<sup>10,11</sup>. La mayoría de los casos se producen por mutaciones *de novo* en el gen *NIPBL*, con patrón de herencia autosómico dominante<sup>1</sup>.

La paciente de este caso presentaba características faciales que recordaban a este síndrome y malformaciones en los miembros superiores, lo que apoyó el diagnóstico de síndrome de Cornelia de Lange en un primer momento, pero por presentar además malformaciones en los miembros inferiores (no características de este síndrome), se debe hacer un diagnóstico diferencial con las siguientes entidades<sup>1</sup>:

1. Duplicaciones parciales de 3p, pacientes que presentan peso al nacer normal con fallo de medro posnatal, retraso del desarrollo psicomotor, malformaciones craneofaciales compatibles con el síndrome de Cornelia de Lange, acortamiento rizomélico de los miembros e hipoplasia genital.
2. Síndrome de delección 2q31, con el que los datos fenotípicos concordaban.
3. Síndrome alcohólico fetal, en el que los datos que lo orientan son: retraso del crecimiento intrauterino, fallo de medro, microcefalia y fascies que puede confundirse con el síndrome de Cornelia de Lange, pero sin presentar malformaciones en los miembros (tabla 1).

Por tanto, podemos concluir que en los pacientes con malformaciones mayores asociadas a facies dismórfica y discapacidad intelectual, en que el diagnóstico clínico no es concluyente o se presentan características que se superponen con varios síndromes, es conveniente la realización de *array*-CGH de cara a descartar la presencia de alteraciones cromosómicas que puedan proporcionar fenotipos superpuestos. En los centros donde no se disponga de esta técnica debe emplearse en primera instancia el cariotipo de alta resolución.

## Bibliografía

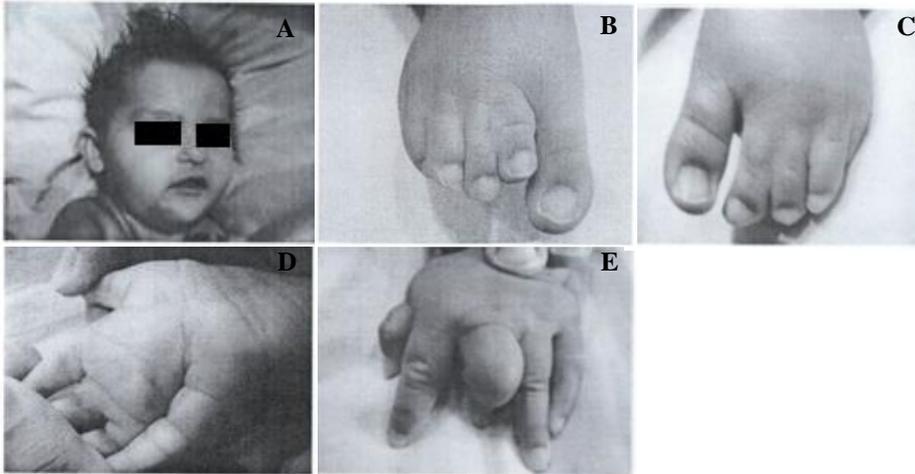
1. Deardorff MA, Clark DM, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome, 2005 [actualizado el 27 de octubre de 2011]. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., eds. GeneReviews™ [internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2013 [consultado el 15 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
2. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Res.* 2002; 12(6): 996-1.006. UCSC genome browser on human, 2009 (GRCh37/hg19) Assembly [consultado el 5 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>
3. McKusic V, O'Neill M. Split-hand/foot malformation 1; SHFM5. Number %60708. OMIM [actualizado el 30 de agosto de 2010] [revisado el 15 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/606708>
4. McKusic V, O'Neill M. Split-hand/foot malformation 5; SHFM5. Number %60708. OMIM [actualizado el 30 de agosto de 2010] [revisado el 15 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/606708>
5. Elliott AM, Evans JA. Genotype-phenotype correlations in mapped split hand foot malformation (SHFM) patients. *Am J Med Genet.* 2006; 140: 1.419-1.427.
6. Mitter D, DelleChiaie B, Lüdecke HJ, Gillissen-Kaesbach G, Boring A, Ramos-Aryo MA, et al. Genotype-phenotype correlation in eight new patients with a deletion encompassing 2q31.1. *Am J Med Genet.* 2010; 152(Part A): 1.213-1.224.
7. Boyan D, Balikova I, De Ravel T, et al. 2q31.1 microdeletion syndrome: redefining the associated clinical phenotype. *J Med Genet.* 2011; 48: 98-104 [original publicado online el 10 de noviembre de 2010].
8. Theisen A, Rosenfeld JA, Shane K, et al. Refinement of the region for slit hand/foot malformation 5 on 2q31.17. *Mol Syndromol.* 2010; 1: 262-271.
9. Maas SM, Hoovers JM, Van Seggelen ME, Menzel DM, Hennekam RC. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2: a clinically recognizable microdeletion syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2000; 9: 47e53.
10. Borck G, Redon R, Sanlaville D, Rio M, Prieur M, Lyonnet S, et al. NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet.* 2004; 41: e128.
11. Deardoff M, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature.* 2012; 489: 313-317 [doi: 10.1038/nature11316].

TABLA 1

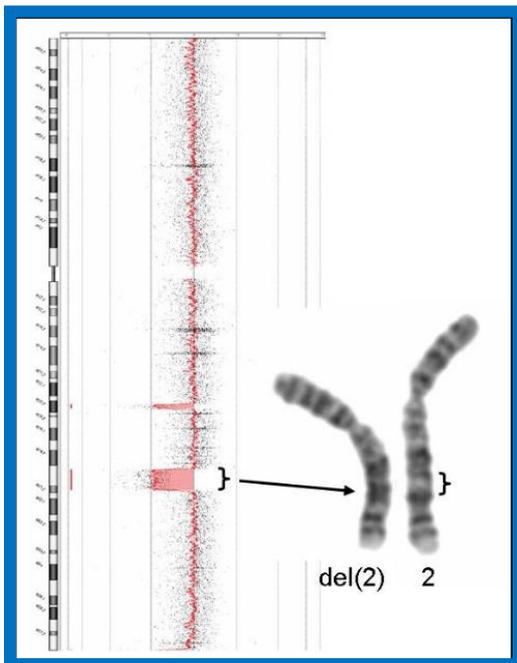
**Cuadro comparativo de las características fenotípicas del síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de delección 2q31.1, incluido SFHM5, y nuestra paciente**

| <i>Paciente</i>   | <i>Síndrome de Cornelia de Lange<sup>1</sup></i>   | <i>Síndrome delección 2q31.1 incluido SFHM5<sup>7,8</sup></i>  |
|---|--|--|
| Craneofacial: sinofridia, frente estrecha, baja implantación frontal del cabello, nariz bulbosa, labio superior fino, microrretrognatia, pabellones auriculares despegados y de implantación baja | Craneofacial: frente estrecha, sinofridia, cejas arqueadas, pabellones auriculares de implantación baja y despegados, <i>filtrum</i> largo, labios finos, boca en U invertida, pestañas largas, paladar ojival, dientes pequeños, micrognatia, cuello corto, hendidura palpebral | Craneofacial: microcefalia, micrognatia, fisura palpebral, pestañas largas, pabellones auriculares de implantación baja  |
| CIR, fallo de medro   | CIR, fallo de medro  | CIR, fallo de medro  |
| Retraso global del desarrollo psicomotor  | Discapacidad intelectual leve-severa. Trastornos del espectro autista y epilepsia  | Discapacidad intelectual variable, no presente en la mayoría de los sujetos  |
| Sindactilia completa de los dedos 3, 4 y 5 de ambos pies y mano hendida derecha, camptodactilia del pulgar y tercer dedo y clinodactilia de la mano izquierda                                     | Malformaciones de las extremidades superiores descritas hasta en el 25% de los pacientes   | Camptodactilia, clinodactilia, sindactilias, duplicación de <i>halux</i> , monodactilia, ectrodactilia, malformación en pinza de langosta, surco mediano de manos y pies, aplasia y/o hipoplasia de las falanges y los metacarpianos o metatarsianos |
| Reflujo gastroesofágico   | Reflujo gastroesofágico  |  |
| Visión y audición sin alteraciones  | Hipoacusia neurosensorial descrita en el 80% de los pacientes  | Se han descrito malformaciones oculares  |
| Sin alteraciones genitourinarias  | Anomalías genitourinarias: criptorquidia o hipoplasia genital, descritas en el 57% de los pacientes  |  |
| Sin alteraciones en la esfera cardiovascular  | Malformaciones cardíacas descritas en el 25% de los pacientes  | Se han descrito malformaciones cardíacas   |

CIR: retraso del crecimiento intrauterino.



**Figura 1.** A) Dismorfias faciales: implantación baja de los pabellones auriculares, labio superior en U invertida, nariz bulbosa, microrretrognatia. B) Pie derecho: surco entre el primer y segundo dedos, sindactilia entre el segundo y tercer dedo. C) Pie izquierdo: sindactilia en el segundo, tercero y cuarto dedos. D) Mano derecha hendida. E) Camptodactilia en el dedo medio



**Figura 2.** Detalle del cromosoma 2 mediante técnica de *array*-CGH a la izquierda y cariotipo de alta resolución a la derecha, que muestra una citobanda delecionada (flecha)