

REVISTA CUBANA DE PEDIATRIA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia de segunda clase en la Administración de Correos de la Habana.

VOLUMEN 40 No. 3

JUNIO 30, 1968

CIRCULACION: 3,500 EJEMPLARES

LA HABANA

Rev. Cub. Pediat. 40: 257-275, May-Jun, 1968

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "WILLIAM SOLER", LA HABANA

Síndrome de Cornelia de Lange

Reporte de tres casos

Por los Dres.:

MANUEL AMADOR^(*), ANDRÉS SAVIO^(**), HÉCTOR DUYOS^(*),
MANUEL ALMANZA^(***), ARMANDO ROCA^(****) Y LIANE BORBOLLA^(*****)

INTRODUCCION

El Síndrome de Cornelia de Lange ha adquirido mayor relevancia durante los últimos años después de haber per-

manecido casi seis lustros sin recibir una preferente atención de los investigadores, en particular en nuestro continente.

La primera descripción de que tenemos noticias fue la de la pediatra holandesa *Cornelia de Lange*,⁵ quien en Amsterdam, en el año 1933, reportó dos casos e hizo referencia a un tercero, puntualizando los hechos clínicos fundamentales y denominando a la entidad *Typus Degenerativus Amsterlodamensis*.

A este primer reporte siguieron los de *Vedder*,³⁶ en 1935 y de la propia *De Lange*,⁹ en 1938, elevando la cifra de pacientes estudiados en Holanda a cinco.

Más tarde, *Pincherle*,²⁹ en 1939 describió el primer caso fuera de los Países Bajos (en Italia), siguiéndole 7 años

(*) Pediatra Especialista, Instructor del Dpto. de Pediatría de la Escuela de Medicina en el Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Reparto Altabana, Habana 8, Cuba.

(**) Residente de Pediatría en el Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Reparto Altabana, Habana 8, Cuba.

(***). Médico Pediatra del Servicio de Recién Nacidos y Prematuros del Hospital-Escuela "Enrique Cabrera", Calzada Aldabó, Habana 8, Cuba.

(****). Ex-Interno del Hospital Infantil Docente "William Soler". Actualmente en el Hospital Pediátrico de Matanzas.

(*****). Profesora del Dpto. de Pediatría de la Escuela de Medicina. Jefe del Dpto. de Citogenética del Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Reparto Altabana, Habana 8, Cuba.

más tarde *Marie*²² y un año después *Willem Olog*,²⁸ quienes describieron cada uno un caso en Francia.

A estos reportes siguieron los de *Kreizer*,²⁰ en 1952; *Arnaud-Battandier y Gillet*² en 1953; *Borghi*,³⁰ en 1954; *Bardier*,³ en 1956; *Zunin*,³⁹ en 1957; *Zweimüller*,⁴⁰ en 1957; y *Richter*,³¹ quien en la República Democrática Alemana publicó 3 casos en 1961.

No fue hasta 1963 que aparecieron en la literatura mundial los primeros casos americanos, correspondiendo al norteamericano *Jervis*,¹⁸ la descripción de cinco pacientes. Hasta ese instante, solamente había reportados en la literatura europea, 17 casos.

Casi simultáneamente, *Ptacek y col*,⁵⁰ en Wisconsin, publicaron otros nueve casos, casi igualando estos dos últimos reportes en número a todo lo publicado en las tres décadas anteriores.

Desde entonces, se han multiplicado las publicaciones sobre este síndrome lo cual ha permitido un exhaustivo estudio clínico que se ha acompañado de investigaciones diversas que sin embargo no han logrado esclarecer el papel que la herencia de un lado, o los posibles agentes teratológicos del otro, puedan jugar en su determinismo.

En Cuba, solamente existe como reporte previo al nuestro, la referencia hecha por la Profesora *L. Borbolla*,⁶ en 1964, en su trabajo sobre la etiología de las encefalopatías crónicas, mostrando una fotografía de un caso, aunque no se describen completamente sus manifestaciones clínicas.

En el momento de la confección de este trabajo, llegaba casi al centenar el número de casos reportados en la literatura mundial.

CASUISTICA

CASO 1: H. C.: 206160

M. P. Z.: De 7 meses y medio de edad a su ingreso, femenina, mestiza, procedente de Punta Brava, provincia de la Habana, que ingresa por tercera vez en el Hospital Infantil Docente "William Soler", por diarreas y dificultad respiratoria. En sus dos ingresos anteriores, a los 4 y 6 meses de edad, ambos por diarrea y malnutrición, se constató el retraso sicomotor, la microcefalia y algunos de los signos físicos característicos, pero el diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange no fue realizado hasta su último ingreso.

La paciente nació a las 32 semanas de gestación, pesando 1380 gm. No fue posible recoger detalles acerca del embarazo, pero al parecer transcurrió normalmente. La madre, de 31 años, es sordomuda y retrasada mental, y el padre de 32 años, es aparentemente normal. La madre no ha tenido otros embarazos.

La niña nació cianótica y asfíctica y precisó incubadora por más de un mes. Desde los primeros días manifestó dificultades para deglutir y succionar y con frecuencia hacía crisis de cianosis. Su llanto siempre fue de baja tonalidad.

Alcanzó el control de la cabeza a los 6 meses y aún a los 13 meses no se sienta. Responde a los estímulos visuales dirigiendo la mirada hacia el objeto. No se puede precisar si hay respuesta a los estímulos auditivos.

Al ingresar en nuestro Hospital, por tercera vez presentaba un severo desequilibrio electrolítico y signos de insuficiencia cardíaca además de lesiones inflamatorias pulmonares y de congestión pasiva. Su peso era de 3500 gm., la talla de 52 cm. y el perímetro cefálico de 34 centímetros.

Su evolución fue muy tórpida, haciendo una neumonía y una sinusitis etmoidal. Tuvo también una conjuntivitis rebelde al tratamiento.

Su estadía fue 150 días, siendo dada de alta a los 10 meses de edad, sin haber progresado gran cosa en peso o talla.

Ha sido seguida por Consulta Externa y reexaminada a los 13 meses de edad con vistas a la realización de este trabajo. Los datos del examen físico que referimos a continuación son los correspondientes a este último examen.

Hallazgos físicos:

Edad: 13 meses; Peso: 5 Kg. (Menos del 3 percentil); Talla: 55 cm. (Menos del 3 percentil); Perímetro cefálico: 35 cm. (Menos del 3 percentil).

Micro y braquicefalia. Pelo de implantación baja, muy abundante. (Figs. 1-A

y 1-B). Frente estrecha con marcado hirsutismo. Cejas pobladas unidas al centro. Pestañas largas e incurvadas, muy abundantes. Hendidura palpebral anti-mongoloide Fondo de ojo normal. Escleróticas azules. Raíz de la nariz deprimida. Proyección hacia adelante y afuera de las ventanas nasales. Aumento del espacio nasolabial. Tinte azulado de la cara. Boca pequeña, con los ángulos hacia abajo. Labios finos. Paladar ojival. Dientes pequeños, de aparición tardía (a los 12 meses aparecieron los incisivos medios inferiores). Micrognatia. Orejas de implantación baja. Cuello corto.

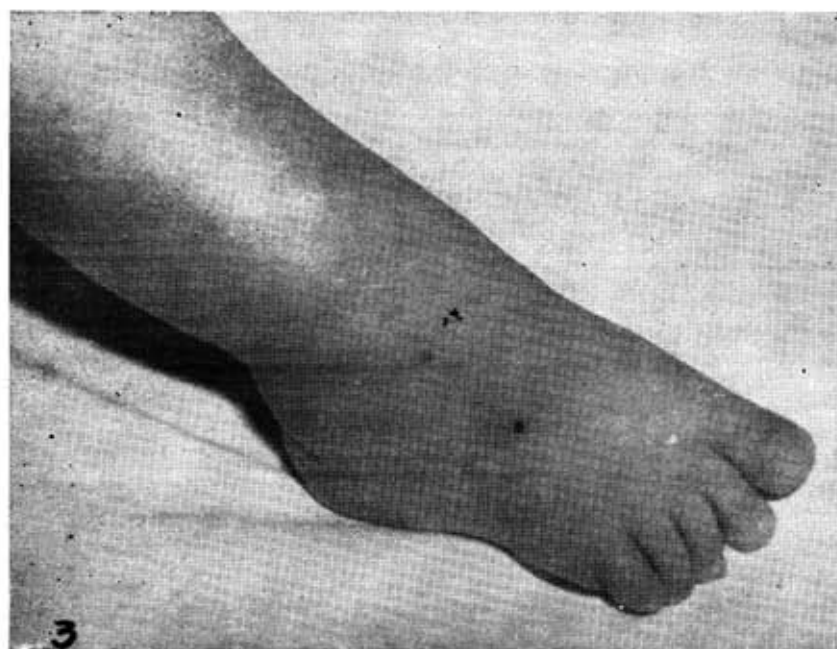
Torso cilíndrico. Hirsutismo de la espalda marcado. Pezones hipoplásticos. Extremidades cortas, especialmente los antebrazos, que se afinan en sentido distal. Limitación de la extensión del codo.



Figs. 1A y 1B. Síndrome de Cornelia de Lange. Caso 1. Obsérvese la facies característica, con las clásicas anomalías oculares, auriculares, nasales, de la boca y de la mandíbula, así como la cantidad, aspecto y distribución del pelo, cejas y pestañas.



Fig. 2: Caso 1. S. C. L. Obsérvense las alteraciones de la mano en este caso. Es evidente la sindactilia membranosa parcial entre el 3ro. y 4to. dedos, y la clinodactilia del meñique.



*Fig. 3: Caso 1. S. C. L. Nótese la incurvación y cortedad de los tres ar-
tejos medios y la sindactilia parcial entre el 2do. y 3ro. y 3ro. y 4to.*

Mano pequeña. Pliegue simiano incompleto. Pulgar de implantación baja. Clinodactilia del meñique. Sindactilia membranosa parcial de tercero y cuarto dedos de las manos. Surco de flexión único en el quinto dedo de ambas manos. Sindactilia membranosa de segundo y tercero y de tercero y cuarto arcos. (Figuras 2 y 3).

Ombiligo hipoplástico. Labios mayores de la vulva hipoplásticos. (Fig. 4).

Complementarios:

Anemia normocítica hipocrómica. Leucocitosis de 10,000 a 13,000 por mm³ en períodos de infección controlada.

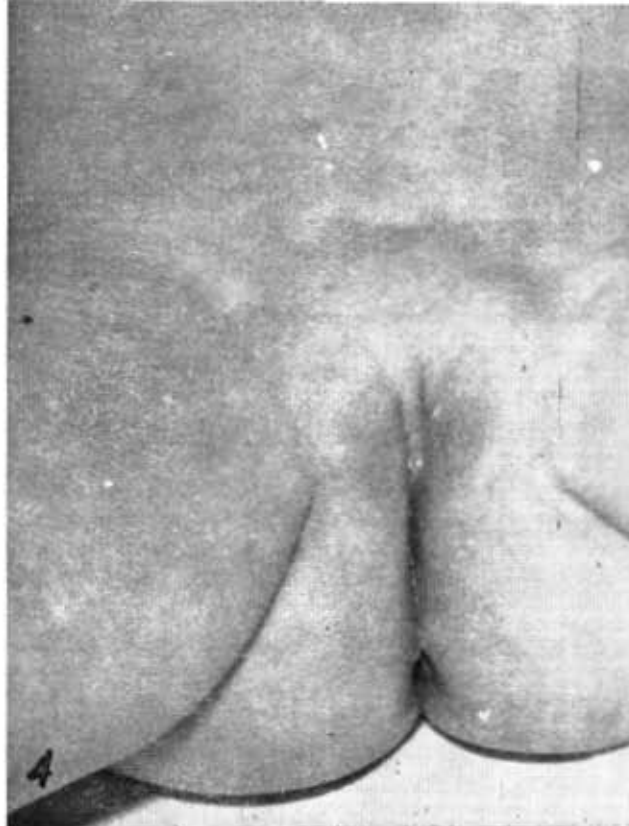


Fig. 4: Caso 1: S. C. L. Obsérvese la hipoplasia de los labios mayores de la vulva en la paciente.

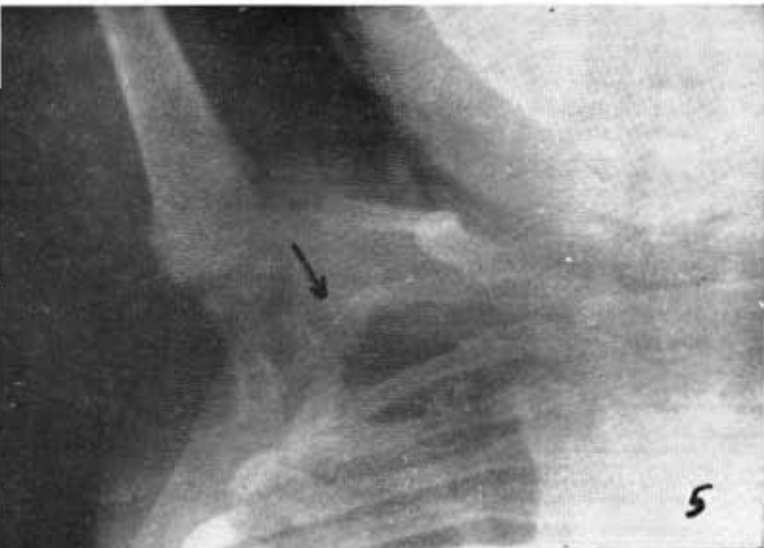


Fig. 5: Caso 1: S. C. L. Rx de hombro derecho. Obsérvese la anomalía costal que muestra una falsa articulación entre la 1ra. y 2da. costillas de ese lado.

Fig. 6: Caso 1: S. C. L. Antebrazo derecho, mostrando la hipoplasia de la extremidad superior del radio. Esta anomalía es bilateral. Aquí también es visible la anomalía costal.

Orina, urea, colesterol y glicemia, normales.

Electroforesis de proteínas: Normal. Cariotipo: No concluyente. El cariotipo de la madre es normal.

Cromatina sexual: Positiva.

Electrocardiograma: Trastornos de repolarización ventricular por miocarditis.



Electroencefalograma: Lento, generalizado, compatible con encefalitis. Debemos aclarar que estas dos últimas investigaciones corresponden a la etapa de su ingreso con diarrea aguda, insuficiencia cardíaca congestiva y convulsiones. El cuadro en conjunto se catalogó como una encefalomiocarditis. Los trazados tuvieron una mejoría evolutiva gradual.

Dermatoglifos: La impresión fue defectuosa. Se evidenciaron ciertas alteraciones de tipo inespecífico, básicamente un desarrollo rudimentario de las líneas palmares.

Exámenes radiológicos: Microbraquicefalia; huesos largos con osteoporosis generalizada. Retardo de la edad ósea (4 meses). Anomalía costal, consistente en una falsa articulación entre la primera y segunda costillas del lado derecho con elevación de la primera. Se constató además hipoplasia de la cabeza del radio, bilateral. (Figuras 5 y 6).

Estudio de la familia:

En la gráfica I, aparece el árbol genealógico de la paciente. Lamentablemente, sólo fue posible investigar sobre la ascendencia por vía materna, ya que el padre no cooperó. Encontramos, entre los ascendientes estudiados que la abuela presenta un déficit mental discreto, e igual uno de sus hermanos. En la tercera generación vemos que la madre y uno de sus hermanos son sordomudos con déficit mental discreto a moderado y que existen otros 2 hermanos con retraso mental. No parece haber en ninguno de estos ascendientes malformaciones que puedan relacionarse con esta afección.

CASO 2: H. C.: 129968

M. L. C.: De 4 años de edad, femenina, mestiza, procedente de Victoria de

las Tunas, Oriente Norte, y que ingresa en el Hospital Infantil Docente "William Soler" para su estudio.

Nació de un embarazo a término, durante el cual la madre notó muy débiles movimientos fetales. El parto fue eutócico, pesando 3000 gm., y presentando desde el nacimiento intensa cianosis y llanto muy débil, acompañado de dificultad para succionar y deglutir. La coloración azulosa de la cara la mantuvo durante meses.

En el curso de su evolución, la madre notó las características de las cejas y del pelo y la peculiar baja tonalidad del llanto. Era evidente el retraso sicomotor, pues no tuvo control de la cabeza hasta los 9 meses, llegando a sentarse con ayuda a los 18 meses y a caminar a los 30. Aún actualmente, camina con cierta dificultad y se cae con frecuencia. Sus primeras palabras las dijo a los 20 meses.

La madre nota además que su hija no crece ni gana en peso como otros niños de su edad.

Otro hecho de interés es que ha estado ingresada en el Hospital de Victoria de las Tunas en 8 ocasiones por infecciones respiratorias y urinarias acompañadas de anemia de tipo carencial.

Como antecedentes de importancia hay solamente la existencia de una hermana fallecida a los 5 años de edad, al parecer de una meningoencefalitis, y que según la madre *se parecía mucho* a nuestra paciente. Los otros 2 hermanos son normales. No hay evidencia de afecciones que puedan relacionarse a esta entidad en los ascendientes.

Hallazgos físicos: (Fig. 7).

Edad: 4 años 0/12. Peso: 13 Kg. (3 percentil para su edad). Talla: 96 cms. (3 percentil para su edad). Perímetro

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE

ARBOL GENEALOGICO CASO 1 HC: 206160

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "WILLIAM SOLER"

GRAFICA 1

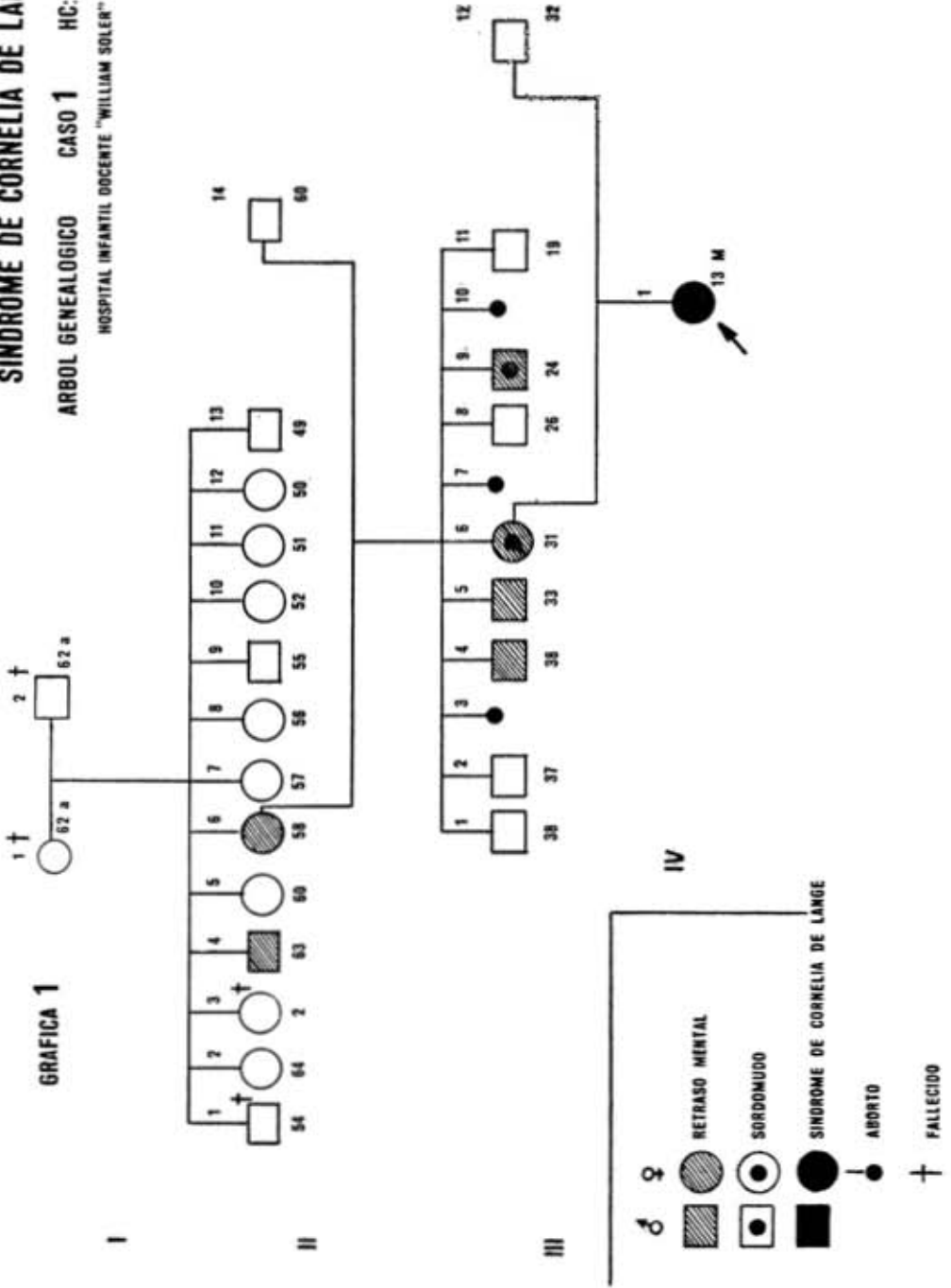




Fig. 7. Caso 2: S. C. L. Obsérvese la cortedad de las extremidades y del cuello, la facies típica, los pezones y vulva hipoplásticos y la flexión mantenida de los dedos de las manos.



Fig. 8: Caso 2: S. C. L. Aspecto más detallado de las características faciales. Nótese como la abertura palpebral del lado izquierdo es más pequeña, hecho que también constatamos en el caso 3.

cefálico: 47 cm. (Menos del 3 percentil).

Micro y braquicefalia. Pelo de implantación baja, muy abundante. Frente estrecha, con marcado hirsutismo. (Fig. 8). Cejas pobladas, unidas en la línea media. Pestañas largas y abundantes. Hendiduras palpebrales antimongol-



Fig. 9: Caso 2: S. C. L. Nótese la baja implantación del pulgar, la flexión mantenida de los dedos y el pliegue simiano incompleto. También es evidente la hipoplasia hipotenar.

loides, siendo la abertura palpebral izquierda más pequeña que la derecha. (Fig. 8) Fondo de ojo normal. Raíz de la nariz deprimida. Proyección hacia adelante de las ventanas nasales. Aumento del espacio nasolabial. Boca pequeña, con los ángulos hacia abajo. Paladar ojival. Micrognatia, Orejas de implantación baja. Cuello corto.

Torso cilíndrico. Pezones hipoplásticos y umbilicados.

Extremidades superiores cortas, espe-

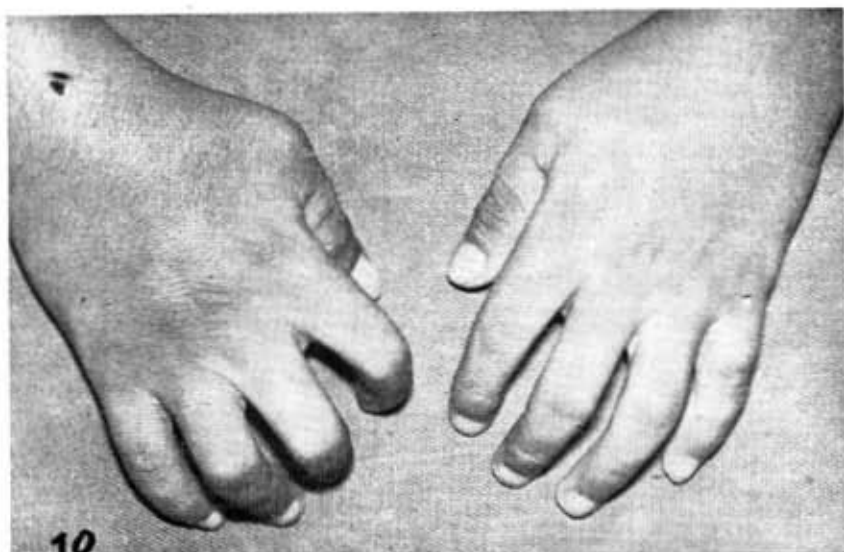


Fig. 10. Caso 2: S. C. L. Aspecto del dorso de ambas manos. Obsérvese en la mano derecha la sindactilia parcial entre 3ro. y 4to. dedos.

cialmente los antebrazos. Imposibilidad para la extensión completa y supinación del codo. Manos pequeñas con hipoplasia de las regiones hipotenares. Pliegue

simiano incompleto. Sindactilla entre tercero y cuarto dedos de la mano derecha, de tipo membranoso y parcial. Implantación baja del pulgar.



Fig. 11: Caso 2: S. C. L. Obsérvese la sindactilia parcial entre el 2do. y 3er. artejos y la deformidad e incurvación del 4to. y 5to.

Clinodactilia del meñique. (Figuras 9 y 10)

Sindactilia del segundo y tercer artejos de ambos pies. Deformidad e incurvación de cuarto y quinto artejos. (Figura 11). Dificultad en la flexión de ambas rodillas. Articulaciones interfalángeas semiflexionadas, no pudiendo realizarse la extensión completa de las mismas.

Labios mayores de la vulva hipoplásticos. (Fig. 7).

Complementarios:

Anemia normocítica e hipocrómica. No leucocitosis.

Úrea, glicemia, colesterol y orina, normales.

Electroforesis de proteínas: Normales.

Aminoácidos en orina: Disminuidos (5.3 mg./Kg. Sorensen).

Cariotipo: Se realizó en la paciente, madre, padre y en los 2 hermanos varones, siendo normal en todos.

Cromatina sexual: Positiva (31%).

Electrocardiograma y electroencefalograma: Normales.

Edad mental: Aproximadamente de 2 años. C. I.: 61.

Dermatoglifos: Normales.

Exámenes radiológicos: Microbraquicefalia. Osteoporosis generalizada.

Edad ósea normal. Tórax normal.

CASO 3: H. C.: 135390

H. A. R.: Recién nacido de 1814 gm. de peso, masculino, blanco, producto de un tercer embarazo, el cual evolucionó en forma aparentemente normal, hasta que se produce el parto, a las 41 semanas de gestación. El parto fue eutócico,

sin complicaciones. Se le dio una valoración del esquema de Apgar de 4, recuperándose rápidamente.

Como antecedentes familiares se señalan: madre de 20 años de edad, saludable, con dos embarazos anteriores, con partos eutócicos a término de 2750 y 3450 gm. respectivamente, ambos femeninos. Actualmente tienen 4 y 6 años y son enteramente normales y saludables. El resto de los antecedentes carece de importancia.

Su estadía en el Servicio de Prematuros del Hospital-Escuela "Enrique Cabrera" fue de 28 días. Su evolución fue muy favorable, ganando 340 gm. de peso. A los 23 días se auscultó por primera vez un soplo sistólico 3/6 en borde esternal izquierdo.

Hallazgos físicos:

Recién nacido de 24 horas, con un peso de 1814 gm., una talla de 44.5 cm. y un perímetro cefálico de 34 cm.

Vitalidad pobre, piel algo áspera, con hirsutismo marcado en el dorso del tronco. Llanto de baja tonalidad y débil.

Braquicefalia. Suturas algo separadas. Fontanelas normales. Pelo largo y abundante, de implantación baja, que llega hasta unos 2.5 cm. de los arcos superciliares. Facies de máscara. Cejas pobladas y unidas al centro. Pestañas largas e incurvadas. (Figs. 12-A y 12-B). Aberturas palpebrales asimétricas, siendo la izquierda más pequeña. Fondo de ojo: normal. Puente nasal deprimido. Anteversión de las aberturas nasales. Orejas prominentes y de implantación baja. Boca pequeña, con discreta inclinación de las comisuras hacia abajo. Coloración azulosa peribucal. Aumento de la distancia entre el labio superior y la nariz. Micrognatia. Cuello corto. Hematoma del esternocleidomastoideo derecho.

Perímetro torácico de 27.5 cm. Pezones hipoplásicos. No soplos cardíacos en ese momento. Perímetro abdominal de 28 cm. Ombligo pequeño.

Hipospadia balánica. Testículo derecho en canal inguinal.

Cúbito valgus. Limitación de los movimientos de la articulación del codo. Manos pequeñas, semiabiertas, con el

dedo medio semiflexionado, y el resto en semiflexión. Ausencia de la última falange del quinto dedo de la mano derecha, con uñas largas, en pico de loro. Clinodactilia del quinto dedo de la mano izquierda, con dificultad para la flexión.

Pie valgus. El tercero y quinto arcos cabalgan sobre el cuarto y son más cortos.



Figs. 12A y 12B: Caso 3. S. C. L. Obsérvese el gran parecido de este recién nacido a los otros dos pacientes. Nótese como están presentes los rasgos característicos del síndrome. Nótese el abundante lanugo.

El examen neurológico estuvo dentro de límites normales.

Complementarios:

Hemograma normal. Leucocitosis de 10800 mm³ a las 2 semanas. Urea, glicemia y orina normales.

RX de huesos largos, cráneo y tórax, normales, excepto la ausencia de la falange descrita.

Cariotipo: Normal.

Cromatina sexual: Negativa.

Dermatoglifos; no útiles para diagnóstico.

COMENTARIOS

A medida que va aumentando el número de casos reportados, se van integrando mejor los elementos que constituyen el Síndrome de Cornelia de Lange, y aunque aparecen en cada nueva publicación datos adicionales, muchas veces no son otra cosa que hallazgos coincidentes con un síndrome multiformativo que no pueden considerarse patognomónicos.

De la revisión de la literatura a nuestro alcance y siguiendo un esquema similar al de *Vischer*,²⁷ hemos recopilado 93 casos, de los cuales hemos extraído los hallazgos más relevantes y de más frecuente aparición, comparándolos con nuestros hallazgos en los tres pacientes estudiados, todo lo cual aparece en la Tabla I.

Esta tabla nos muestra objetivamente cuáles son los signos más constantes en este Síndrome y con que frecuencia aparecen y nos da, por tanto el valor que cada uno tiene a la hora de interpretarlos como integrantes de esta entidad.

Como se ve de la recopilación realizada, los hallazgos más constantes son las alteraciones morfológicas faciales, ocupando el primer lugar las de la boca y nariz. La boca, descrita clásicamente con el término de "boca de carpa" o "de tiburón",^{5,10} por ser pequeña, de labios generalmente finos y de ángulos hacia abajo, ha sido reportada en todos los casos. Nuestros pacientes mostraban esta característica en grado variable, siendo más típica en los casos 1 y 3, mientras que en el 2, si bien tiene una boca pequeña y de ángulos hacia abajo, los labios son más bien gruesos.

La nariz, tiene como hechos más sobresalientes la depresión de la raíz y la disposición de los orificios de las fosas nasales, en anteversión. Esta característica aparece también en todos los

reportes y está presente en nuestros tres casos, aunque en forma menos manifiesta en el caso 2.

En el resto de las características faciales han sido descritas en más del 95%. El hirsutismo y el aspecto del pelo, de baja implantación anterior y posterior, fueron hallados en todos nuestros pacientes, igual que las cejas, que se describen clásicamente como gruesas y confluentes al centro,^{8,15} (sinofris).

El aspecto de las pestañas, largas e incurvadas, le ha ganado el término "movie star look" con que lo describe *Kreizer*.²⁰ En conjunto, la facies es característica y tan similar en todos los pacientes, que resulta inconfundible.¹³ La expresión de la cara es peculiar, como dice *Arnaud Battandier*,² "expression de douceur" (de dulzura).

Es interesante señalar que, dos de nuestros casos (1 y 2) tienen la abertura palpebral izquierda más pequeña que la derecha, no habiendo reportes previos acerca de esta observación.

El nanismo es otro hecho característico; tanto, que algunos autores llaman también a estos pacientes "Enanos de Amsterdam".^{1,13,24,25}

El bajo peso al nacer, después de un embarazo a término, se ha reportado en 5 de cada 6 pacientes,³⁰ mientras el resto tiene en su mayoría una edad gestacional de menos de 40 semanas, aunque no faltan los pacientes a término de buen peso (11 casos en nuestra revisión de la literatura).

Algunos autores,^{32,40} han encontrado cierto grado de insuficiencia prehipofisaria con hipotiroidismo secundario, al cual atribuyen al menos en parte, el nanismo. *Björklöf*,⁵ halló esto mismo en otro paciente que presentaba un quiste de la bolsa de Rathie, el cual causaba atrofia por compresión de dicha glándula.

TABLA I

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE: HALLAZGOS CLINICOS FUNDAMENTALES.

	Revisión		Casuística propia			frec.
	frecuenc.	%	Caso 1	Caso 2	Caso 3	
Sexo: (Masculino/femenino)	36/57	—	F	F	M	1/2
Bajo peso al nacer	78/89	87.6	+	—	+	2/3
Nanismo (de talla y peso) ...	84/86	97.6	+	—	+	2/3
Retraso sicomotor o déficit mental	87/89	97.9	+	+	?	2/2
Hirsutismo	85/86	98.8	+	+	+	3/3
Cejas pobladas con sinofris ...	90/91	98.9	+	+	+	3/3
Pelo abundante y de implantación baja	90/93	96.8	+	+	+	3/3
Pestañas largas	90/91	98.9	+	+	+	3/3
Microcefalia	86/91	94.4	+	+	—	2/3
Braquicefalia	68/73	93.1	+	+	+	3/3
Nariz de forma peculiar (*) ..	93/93	100.0	+	+	+	3/3
Hendidura palpebral antimongoloide	78/80	97.5	+	+	+	3/3
Boca "de carpa"	87/87	100.0	+	+	+	3/3
Paladar ojival o fis. palatina ..	54/69	78.1	+	+	+	3/3
Alteraciones auriculares	64/81	79.0	+	+	+	3/3
Micrognatia	90/93	96.8	+	+	+	3/3
Tinte azulado de la cara	35/37	97.3	+	+	+	3/3
Aumento de espacio nasolabial	75/82	91.5	+	+	+	3/3
Red venosa sup. prominente ..	27/32	84.3	+	—	—	1/3
Cuello corto y ancho	64/74	86.4	+	+	+	3/3
Extremidades superiores cortas	65/73	89.1	+	+	+	3/3
Extensión limitada del codo(**)	63/69	91.3	+	+	+	3/3
Malformaciones de la mano(**)	89/93	95.8	+	+	+	3/3
Sindactilia membranosa de dedos de la mano	0/0	0.0	+	+	—	2/3
Línea simiana palmar	26/65	40.0	i(***)	i	—	0/3
Malformaciones de los pies(****)	80/83	96.3	+	+	+	3/3
Sindactilia memb. 2-3 artejos ..	63/87	72.4	+	+	—	2/3
Voz o llanto característicos ...	51/52	98.0	+	+	+	3/3
Pezones hipoplásticos	26/37	70.2	+	+	+	3/3
Genitales externos hipoplásticos	24/30	80.0	+	+	+	3/3
Crisis de cianosis	20/28	71.5	+	+	—	2/3
Sordera	7/18	38.7	?	—	?	0/1
Predisposición a infecciones ..	30/33	90.9	+	+	?	2/2
Leucocitosis inexplicada	13/22	59.3	+	—	—	1/3

(*) Raíz de la nariz deprimida, anteversión de las fosas nasales.

(**) Baja implantación del pulgar; clinodactilia del meñique. Incluye además las malformaciones más graves (amelia, focomelia, oligodactilia, etc).

(***) Línea simiana incompleta.

(****) Excluyen la sindactilia de los artejos.

De nuestros tres pacientes, el 2 y el 3 fueron a término (este último nació con bajo peso), mientras que el No. 1 nació de parto prematuro. Nuestra paciente No. 2, de acuerdo con sus mediciones corresponde al 3 percentil para su edad, o sea que, aunque su talla y peso son bajos, pueden considerarse dentro de límites fisiológicos.

Las alteraciones morfológicas de las extremidades ocupan un lugar destacado en este síndrome, aunque se han descrito diversos grados de severidad en las mismas, yendo desde la amelia, la focomelia y la oligodactilia, hasta malformaciones menores. *Arnaud Battandier*,² describió con el nombre de "pince de homard" (pinza de langosta) la mano izquierda de su caso, que carecía por otra parte de mano derecha.

Clásicamente, se describe el adelgazamiento en forma de cono de la extremidad superior, que es corta,^{5,15,30} no llegando a veces ni al nivel de la sínfisis pubiana. La contractura en flexión del codo es un hallazgo frecuente, presente en todos nuestros casos.

Nuestro caso 2 tenía además, una evidente limitación de la movilidad de otras articulaciones, incluyendo las interfalángicas de las manos, por lo que en una ocasión fue catalogado erróneamente como una artrogriposis.

La mano, puede estar ausente o faltar varios dedos o parte de ellos, y cuando existe, es pequeña. Los hechos más sobresalientes cuando existe la mano son: la implantación baja del pulgar, que por su tendencia a la aducción y la semiflexión de los restantes dedos aparece como semiescondido en la palma de la mano;^{5,9} clinodactilia con ausencia de un pliegue de flexión del quinto dedo "auriculaire en crochet",¹⁶ a veces con hipoplasia de la segunda y tercera falanges, acortamiento de los me-

tacarpianos y falta de desarrollo de los surcos y líneas palmares. La línea simiesca, ausente en uno de nuestros pacientes e incompleta en los otros dos, está presente en un 40% de los casos previamente reportados. La hipoplasia de las regiones hipotenares fue evidente en nuestro caso 2 y ha sido reportada.¹⁵

En nuestros casos 1 y 2 hallamos una sindactilia membranosa parcial entre tercero y cuarto dedos de ambas manos en el primero, y de la derecha en el segundo. No hemos encontrado reportes previos acerca de la existencia de esta anomalía en las manos, aunque es clásica la presencia de la misma entre el segundo y tercero artejos encontrada por nosotros en sólo dos de nuestros pacientes. El resto de las alteraciones descritas en los pies son el desplazamiento hacia abajo del segundo, tercero y cuarto artejos y otras diversas anomalías de forma e implantación.

No se ha descrito ningún patrón característico en los dermatoglifos de estos pacientes. Puede decirse, como señala *Vischer*,³⁷ que hay en el Síndrome de Cornelia de Lange coincidencia con otros síndromes malformativos donde se observa un desarrollo rudimentario de las líneas cutáneas.

Smithells,³⁵ estudió la única mano de uno de los dos casos que reporta en su trabajo, encontrando dificultad para obtener la impresión por lo fino de las líneas palmares, hallando un solo trirradio digital en la base del índice, y un surco palmar único. Las huellas digitales mostraron patrones simples, teniendo el pulgar una sola asa cubital, y los próximos tres dedos, un arco tendido.

Aberfeld,¹ encontró en uno de sus casos que los surcos dermales tenían un patrón espiral en todos los dedos, excepto el quinto. La localización de los

trirradios era normal y en ambos había surco simiano.

En nuestros pacientes, el estudio de las huellas palmares y digitales no arrojó ningún elemento característico, siendo difícil la obtención de la impresión. En el caso 2 fueron enteramente normales.

Muchas de las malformaciones de las extremidades descansan en anomalías esqueléticas profusamente descritas y que no se limitan a las extremidades. *Kreizer*,²⁰ llamó a esta entidad "distrofia poliepifisaria", por haber encontrado esta alteración en su caso, mientras que existen varios reportes de anomalías costales como señala *Laurence*²¹ mientras que *Vischer*²⁷ describe una morfología peculiar como una letra "S".

Se han descrito también exostosis diversas,²⁷ anomalías claviculares³¹ y de las articulaciones coxofemorales y del codo,³² estas últimas capaces de explicar la limitación en la extensión de esta articulación. La anomalía más frecuente del codo es la hipoplasia o dislocación de la cabeza radial.

Por supuesto, existen otras múltiples anomalías, como ausencia total de huesos de las extremidades en aquellos pacientes con malformaciones más graves.

En 30 de 33 casos donde aparece esta referencia, se reporta una predisposición a infecciones. Esta circunstancia, unida a las múltiples anomalías y al retraso del crecimiento y el desarrollo condiciona la corta supervivencia de estos pacientes. El caso de *Jervis y Stimson*,¹⁸ con 33 años, es realmente una excepción. Dos de nuestros pacientes tienen en sus antecedentes infecciones repetidas, mientras que el tercero es un recién nacido, por lo que es preciso esperar su evolución.

Aunque, efectivamente en un grupo de casos hemos visto referida una leu-

cocitosis inexplicada, es *Noe*,²⁴ quien hace énfasis en este hallazgo en su reporte de 4 casos hecho en 1964, de los cuales, en tres pudo observarse este fenómeno. Naturalmente, en pacientes como estos es difícil detectar a veces cuando están libres de infecciones subclínicas, lo que limita el valor de este hallazgo. Sin embargo, nosotros hemos hecho la observación en nuestro caso 1, de una leucocitosis entre 10,000 y 13,000 en períodos aparentemente libres de infección.

De la existencia de sordera en estos enfermos no se ha hablado mucho. No es fácil, en pacientes con gran retraso mental explorar la función auditiva, y por otra parte, la mayoría de estos enfermos muere a edad temprana, lo que dificulta la recolección de este dato.

Sin embargo, *Falek*,¹¹ *Gans*,¹³ *Noe*,¹⁴ *Ptacek*,²⁰ *Silver*,²³ y *Zweimüller*⁴⁰ han hecho referencia a este hallazgo y en total suman 18 los casos en que la función auditiva ha sido más o menos explorada, hallándose afectada en 7 de ellos.

Nuestro caso 2 no es sorda. Es de gran interés, sobre todo con vistas a consideraciones de tipo genético, el hecho de que nuestro caso 1, donde la exploración de la función auditiva no ha sido concluyente, tenga entre sus ascendientes por vía materna, dos sordomudos con retraso mental, uno de ellos su propia madre.

Las consideraciones etiopatogénicas del Síndrome de Cornelia de Lange son diversas. Se ha hablado de factores prenatales teratogénicos, pero para poder sustentar esta teoría sería imprescindible identificar un agente común. En uno de los casos de *Zweimüller*⁴⁰ se diagnosticó una toxoplasmosis congénita, pero en la inmensa mayoría de los pacientes, incluyendo los nuestros, no existen au-

tecedentes prenatales de ninguna clase que permitan relacionarlos con esta entidad.

Más fuerza adquiere la tesis de un trastorno de tipo genético.

Se han descrito anomalías cromosómicas en algunos casos reportados por *Jervis*;¹⁵ *Geudeke*;¹⁴ *Bishun*;⁴ *Dodge*;¹⁰ *Falek*;¹¹ *Craig* y *Payne*,²⁵ pero la mayoría de los reportes donde se hace alusión al cariotipo, y hasta inclusive algunos casos de los propios autores que han descrito las anomalías refieren un cariotipo normal. Esta falta de constancia en la existencia o no de anomalías cromosómicas, así como la diversa calidad de estas anomalías hace perder consistencia a una hipótesis basada en esta posibilidad.^{15,17,18,19,25,32,33,37}

Nosotros no hemos encontrado tampoco anomalías cromosómicas en nuestros casos.

La posibilidad de que se tratase de una mutación genética dominante, es hasta el presente imposible de probar, ya que ninguno de los pacientes ha vivido lo suficiente para poder reproducirse, si exceptuamos el caso de *Jervis* y *Stimson*¹⁸ ya citado, donde no hay especificación acerca de si la paciente tenía menstruación y si ésta era normal. Esta posibilidad, frente a la improbabilidad de ser demostrada, no puede descartarse sin embargo.^{21,26,27,30}

La gran cantidad de casos esporádicos y la existencia de un solo caso en la literatura donde había consanguinidad entre los padres (*Zunin*, 1957),³⁹ crea dudas acerca de la posibilidad de que este síndrome sea causado por un gene autosómico recesivo. *Falek*¹² opina que no existe siquiera una mínima sustentación para plantear transmisión hereditaria recesiva.

No obstante, no cabe duda que la severidad de las manifestaciones clínicas

del Síndrome de Cornelia de Lange son variables, aunque no dejan de mantener un patrón característico que hace que estos enfermos parezcan como "de una misma familia", lo que pudiera ser indicio de una variable expresividad. En nuestros pacientes, es indudable que el caso 2, sin dejar de presentar los signos físicos fundamentales de este síndrome, es menos demostrativo que los otros dos, lo que quizás explique, —de paso,— su supervivencia en relativas buenas condiciones hasta la edad de 4 años.

Algunos autores, como *Payne* y *Maeda*,²⁵ hablan de formas frustradas del Síndrome de Cornelia de Lange, pero a su vez señalan que el diagnóstico debe ser reservado cuando las anomalías no son severas.

Es por ello que consideramos de interés la recopilación de los hallazgos reportados en la literatura para que, como un patrón pueda ser enfrentado a cada caso en que se sospeche este diagnóstico, y no caer en errores de enfoque diagnóstico al interpretar como característico de este síndrome, manifestaciones que pueden ser comunes a otros muchos síndromes malformativos.

El estudio familiar solamente ha sido productivo en uno de nuestros casos. Como se ve en el árbol genealógico del caso 1, hay varios ascendientes por vía materna con déficit mental y 2 sordomudos. La significación de esta observación no es posible precizarla, ya que ninguna de las personas afectadas parecen tener otros estigmas que pudieran interpretarse como rasgos del Síndrome de Cornelia de Lange presentes en hipotéticos heterocigotes. Por otra parte, no tenemos datos de la familia paterna, lo cual hubiera sido de gran ayuda. Es probable que esto no sea más que una coincidencia, pero creemos importante dejar constancia de nuestra observación.

RESUMEN

Se hace la primera descripción completa en Cuba de tres casos portadores del Síndrome de Cornelia de Lange.

Se señalan sus características clínicas más importantes tomando como base un patrón resultante de la revisión de la literatura publicada hasta el presente.

En este patrón se relaciona la frecuencia del síntoma o signo con el número de casos reportados, permitiendo en base a esto determinar cuáles son los elementos más importantes para un diagnóstico correcto.

No se encontraron anomalías cromosómicas en los casos donde se realizó este estudio, ni los dermatoglifos fueron concluyentes.

En la ascendencia por vía materna de uno de los casos se encontraron 6 retrasados mentales, 2 de ellos sordomudos además, entre los cuales se encuentran la madre de la paciente, lo que plantea la interrogante acerca de la posible relación de estos antecedentes con el Síndrome de Cornelia de Lange.

Se destaca el hallazgo en dos de nuestros casos de una sindactilia membranosa entre el tercero y cuarto dedos de la mano y de una asimetría en las aberturas palpebrales a expensas de la disminución de la del lado izquierdo, llamándose la atención sobre estos hechos, no porque creamos que formen parte fundamental de este síndrome, sino por la coincidencia de haberse encontrado en dos de nuestros tres pacientes y no haber sido reportados previamente.

SUMMARY

The first description in Cuba of three cases bearers of Cornelia de Lange's syndrome is made.

Most important clinical characteristics on basis of a resulting pattern of the

review of literature published up to the present are pointed out.

Within this pattern the frequency of the symptom or sign with the number of cases reported is related, permitting on this basis the determination of which are the most important elements for a correct diagnosis.

Chromosomic abnormalities in those cases in which this study was made were not found, nor the dermatoglyphs were concluding.

In the line of ancestors by mother's side of one of the cases, six mental deficients were found, two of them also deaf-mutes, including patient's mother, which establishes the question about the possible relationship of these antecedents with Lange's syndrome.

The finding in two of our cases of a membranous syndactylia between the third and fourth fingers and an asymmetry of the palpebral openings with a diminution of the left side is established, calling the attention toward these facts, not because we consider that they represent a basic characteristic of this syndrome, but due to the coincidence of this finding in two of our three patients, and which has not been reported heretofore.

RESUME

On fait la première description à Cuba de trois cas porteurs du syndrome de Lange.

On signale ses caractéristiques cliniques les plus importantes vu le patron résultant de la révision de la littérature publiée jusqu'à présent.

Dans ce patron on rapporte la fréquence du symptôme ou signe avec le nombre des cas rapportés, permettant déterminer quels sont les éléments les plus importants pour un diagnostic correct.

On n'a pas trouvé des anomalies chromosomiques dans les cas où l'on a réalisé cette étude, ni les dermatoglyphes furent concluants.

Dans l'ascendance par la lignée maternelle d'un des cas on a trouvé 6 arriérés mentaux, 2 d'eux sourd-muets, en plus, parmi ceux-là la mère de la patiente, ce qui pose la question du possible rapport de ces faits avec le syndrome de Lange.

On souligne la trouvaille d'une syndactylie membraneuse entre le troisième et quatrième doigts de la main dans deux de nos cas et d'une asymétrie des fentes palpebrales avec une diminution de celle du côté gauche, attirant l'attention sur ces faits, non car nous ne pensons pas qu'ils constituent une partie fondamentale du syndrome, mais par la coïncidence de les avoir trouvés dans deux de nos trois patients ce qui n'avait pas été rapporté précédemment.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Aberfeld, D. C.; Pourfar, M.*: De Lange's Amsterdam Dwarfs Syndrome. Report of two cases. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 7: 35, 1965.
- 2.—*Arnaud Battandier, R.; Gillot, F.*: Un nouveau cas du Type Amsterlodamensis. *Pédiatrie*, 8: 100, 1953.
- 3.—*Bardier, A.; Degoy, A.*: Un cas de Typus Amsterlodamensis. *Arch. Franç. Pédiat.* 13: 920, 1956.
- 4.—*Bishun, N. P.; Morton, W. R. M.*: Brachmann-De Lange Syndrome. *Lancet*, 1: 439, 1965.
- 5.—*Björklof, K.; Jiménez, P.*: Typus Degenerativus Amsterlodamensis (Cornelia de Lange first Syndrome). *Acta Paed. Scand.*, 54: 275, 1965.
- 6.—*Borbolla, L.*: Consideraciones sobre la etiología de las encefalopatías crónicas. *Rev. Cub. Pediat.*, 36: 129, 1964.
- 7.—*Craig, A. P.; Luzzatti, L.*: Translocation in the De Lange Syndrome. *Lancet*, 2: 445, 1965.
- 8.—*De Lange, C.*: Sur un type nouveau de degeneration. *Typus Amsterlodamensis*. *Arch. Méd. des Enf.* 36: 713, 1933.
- 9.—*De Lange, C.*: Nouvelle observation du Typus Amsterlodamensis et examen anatomo-pathologique de ce type. *Arch. Med. des Enf.*, 41: 193, 1938.
- 10.—*Dodge, J. A.*: De Lange's Amsterdam Dwarfs Syndrome. A case Report. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 7: 31, 1965.
- 11.—*Falek, A.; Schmidt, R.; Jervis, G. A.*: Familial De Lange Syndrome with chromosome abnormalities. *Pediatrics*, 37: 92, 1966.
- 12.—*Falek, A.; Schmidt, R.; Jervis, G. A.*: Familial De Lange Syndrome with chromosome abnormalities. *Pediatrics*, 37: 1030, 1966.
- 13.—*Gans, B.; Thurston, J. G. B.*: The Lange's Amsterdam Dwarfs Syndrome. Report of four cases. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 7: 42, 1965.
- 14.—*Geudeke, M.; Bijlsma, J. B.; De Bruijne, J. T.*: Chromosomen-onderzoek bij Typus Degenerativus Amsterlodamensis. *Maandschr Kindergeneesk.* 31: 248, 1963.
- 15.—*Heinz, A.*: Chromosomes in Typus Degenerativus Amsterlodamensis (De Lange's Syndrome). *Lancet*, 2: 585, 1963.
- 16.—*Hooft, C.; Lormans, J.; Jongbloet, P.*: Typus Degenerativus Amsterlodamensis ou Syndrome de Cornelia de Lange. *Acta Paed. Belg.* 19: 5, 1965.
- 17.—*Huang, Ch. Ch.; Emanuel, I.; Huang, Sh. W.; Chen, T. Y.*: Two cases of the De Lange Syndrome in chinese infants. *J. Pediat.*, 71: 251, 1967.
- 18.—*Jervis, G. A.; Stimson, C. W.*: De Lange Syndrome. *J. Pediat.*, 63: 635, 1963.
- 19.—*Johnson, R. A.; Shannon, F. T.*: The De Lange Syndrome. *New Zeal. Med. J.*, 64: 386, 1965.
- 20.—*Kreizer, D. P. R.*: Typus Degenerativus Amsterlodamensis (Cornelia de Lange) *Helv. Pediat. Acta.*, 7: 508, 1952.
- 21.—*Laurence, K. M.; Ishmael, J.*: Chromosomes in Typus Degenerativus Amsterlodamensis. (De Lange Syndrome). *Lancet*, 1: 1426, 1963.
- 22.—*Marie, J.; Seunge, Ph.; Cousin, M.; Renard, C.*: Typus Amsterlodamensis. *Le Nourrisson*, 34: 1, 1946.
- 23.—*Mignone, F.; Ravetto, F.*: Il "Typus Degenerativus Amsterlodamensis" (Malattia di Cornelia de Lange). *Minerv. Pediat.* 18: 291, 1966.
- 24.—*Noe, O.*: Amsterdam Dwarfs: Four cases of Typus Degenerativus Amsterlodamensis. *Clin. Pediat.*, 3: 541, 1964.

- 25.—*Ohr*, B.; *Tymper*, K. D.; *Weinmann*, H.: Das Cornelia De Lange Syndrom. *Archiv für Kinderheilkunde*, 175: 54, 1966.
- 26.—*Opitz*, J. M.; *Segal*, A. T.; *Lehrke*, R.; *Nadler*, H.: Brachmann-De Lange Syndrome. *Lancet*, 2: 1019, 1964.
- 27.—*Opitz*, J. M.; *Smith*, D. W.: Familial De Lange Syndrome with chromosome abnormalities. *Pediatrics*, 37: 1028, 1966.
- 28.—*Payne*, H. W.; *Maeda*, W. K.: The Cornelia de Lange Syndrome. Clinical and cytogenetic interpretations. *Canad. Med. Ass. J.*: 93: 577, 1965.
- 29.—*Pincherle*, B.: Première observation du type Amsterlodamensis en Italie. *Arch. Med. des Enf.* 42: 443, 1939.
- 30.—*Ptacek*, G. A.; *Stimson*, C. W.: De Lange Syndrome. *J. Pediat.*, 63: 635, 1963.
- 31.—*Richter*, H.: Drei Neue Beobachtungen des Cornelia De Lange Syndrome. *Arch. f. Kinderh.*, 164: 249, 1961.
- 32.—*Schlesinger*, B.; *Clayton*, B.; *Bodian*, M.; *Veron*, J. K.: Typus Degenerativus Amsterlodamensis. *Arch. Dis. Childh.* 38: 349, 1963.
- 33.—*Silver*, H. K.: The De Lange Syndrome. Typus Degenerativus Amsterlodamensis. *Amer. J. Dis. Child.*, 108: 523, 1964.
- 34.—*Thorburn*, M. J.: De Lange's Syndrome in a newborn Jamaican infant. *Amer. J. Obst. & Gynec.* 89: 828, 1964.
- 35.—*Smithells*, R. W.: De Lange's Amsterdam Dwarfs Syndrome. Introductory review with two cases reports. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 7: 27, 1965.
- 36.—*Vedder*, R.: En "Typus Degenerativus Amsterlodamensis" (De Lange). *Nederl. Tijdschr. n. Geneesk.* 1: 993, 1935.
- 37.—*Vischer*, V. D.: Typus Degenerativus Amsterlodamensis. (Cornelia de Lange Syndrom) *Helvetica Paediatrica Acta.*, 20: 415, 1965.
- 38.—*Willemin Clog*, L.; *Blanchet*, M.; *Travade*, M.: Un nouveau cas de Typus Amsterlodamensis. *Arch. Franç. Pediat.*, 4: 100, 1947.
- 39.—*Zunin*, C.: Typus Degenerativus Amsterlodamensis. *Minerv. Pediat.*, 9: 725, 1957.
- 40.—*Zweimüller*, E.: Neue Beobachtungen an einem Typus Degenerativus Amsterlodamensis (Cornelia de Lange). *Neue Österreich. Ztschr. f. Kinderh.* 2: 40, 1957.

