



## INDICE

1.-	INTRODUCCION	1
2.-	REVISION DE ANTECEDENTES	3
	Anormalidades Ocasionales	5
3.-	JUSTIFICACIONES	9
4.-	DEFINICION DEL PROBLEMA	10
5.-	ALCANCES Y LIMITES	11
6.-	OBJETIVOS	12
7.-	MATERIALES Y METODOS	13
8.-	PRESENTACION DE CASOS	14
	Contenido	19
	Análisis	20
	Gráficas	24
9.-	CONCLUSIONES	28
10.-	RECOMENDACIONES	30
11.-	BIBLIOGRAFIA	31

## P R E F A C I O

En la actualidad nos encontramos en una época en que la medicina ha evolucionado bastante, sufriendo cada una de sus ramas, cambios radicales en algunas y mínimos en otras.

En lo que respecta al presente trabajo se enfocará una de las ramas de la medicina que es la genética, la cuál hasta hace poco no se le había dado importancia en nuestro medio. En la actualidad se ha incrementado el estudio de ésta, pero aún no se ha establecido en forma adecuada, ya que no poseemos los recursos económicos necesarios para todos los tipos de estudios que se requieren para la investigación adecuada de la misma. Ni tampoco se le dedica el tiempo adecuado a cada paciente.

Lo que se debe pensar en la actualidad, es que debido al desarrollo científico de nuestro medio ó por el desarrollo de la nación, tanto industrial, económico y social, se han observado cada vez más y más niños que nacen con anormalidades congénitas, por lo que es necesario que se inicie un estudio adecuado de estos casos y comenzar a pensar que el problema genético existe, que no solo se ven casos en forma esporádica, sino que, esto se convertirá en un problema que va a requerir de todos nuestros esfuerzos para poder hacer algo al respecto.

Menciono esto ya que a través de mi práctica, de formación como Médico y Cirujano he podido notar la falta de interés que hay en nuestro medio al estudio de problemas de origen genético; y como es sabido por todos cualquier campo del estudio científico experimenta en algún momento de su evolución muchos cambios y la genética los inició en la década del setenta, que es cuando se han finalizado estudios que han llevado a esclarecer muchas interrogantes, por lo que creo que en nuestro medio se debe iniciar la formación de unidades competentes, para que pueda ahondar en bien de nuestra creciente población.

## INTRODUCCION

“Si solo tratásemos de contestar las preguntas: ¿porqué es raro? o ¿comenzó raro? ; ¿que está pasando en este instante? ”. (James Paget, Lancet 2:1017, 1882)

A pesar de que Paget formuló estas interrogantes hace casi cien años tengo la certeza de que aún tienen validez y se ven frecuentemente en nuestra medicina moderna, pues ¿quién no se ha hecho las mismas preguntas cuando tiene delante de sí a un recién nacido , el cuál presenta una o varias malformaciones, pero que todas juntas no llegan a completar una entidad específica para poder dar un diagnóstico. ¿Qué es lo que sucede luego? que nuestras preguntas van a quedar sin respuestas, ya que tomando la literatura mundial como referencia, podemos darnos cuenta que tan solo un 0.7 o/o de los niños que nacen con anomalías congénitas van a ser diagnosticados, de los que un porcentaje mucho menor recibe los cuidados adecuados y los familiares el consejo y explicación necesaria. Pero que sucede con el otro porcentaje de los niños con malformaciones y que no son reconocidas, en este punto es donde deseo que se ponga mucha atención para que así podamos brindarle a los niños subnormales un cuidado adecuado. Y lograr que todos los médicos recuerden que atrás de cada paciente con diagnóstico de “subnormal” o “retrasado” hay una familia que debe de recibir una orientación adecuada del porqué sucedió y las perspectivas del futuro, tanto del paciente como de la familia.

En el presente trabajo se trata el síndrome de Cornelia de Lange, el cual en nuestro medio se considera poco común, por lo general un alto porcentaje de médicos refieren nunca haber visto uno. Pero yo me pregunto ¿no lo han visto? o ¿no lo han sabido reconocer? . Todo esto me lleva a aportar un granito de arena a la rama de la genética investigando los casos de este síndrome que pude encontrar en el Hospital General San Juan de Dios en sus salas de Pediatría.

Además recopilé los variados trabajos que sobre este tema se han escrito, encontrando el inconveniente de que la mayor parte de estos, (97 o/o) se encuentran en otros idiomas muchos de los cuales no son dominados en nuestro medio.

Creo que a esta entidad no se le ha puesto mucha importancia por el mal pronóstico que impera sobre estos pacientes, Pero es que nadie se ha puesto a pensar que pasa con la familia del paciente. Todos hemos olvidado que tan solo el hecho de tener un hijo o un hermano anormal es ya un conflicto que también va a repercutir en la sociedad.

Desde nuestro punto de vista médico, cuando nos referimos a un paciente con el síndrome de Cornelia de Lange, es casi un sinónimo de un paciente de bajo desarrollo físico con severo retraso mental, con diferentes anormalidades y que en nuestro medio casi irremediamente lo conducirán tarde o temprano a la muerte. Pero nos olvidamos de que existe algo que se llama consejo genético y que podría ayudar mucho a los padres y hermanos si los hay, y que también para futuros embarazos sería muy beneficioso.

Todo esto creo que se debe contemplar para establecer un estudio adecuado de estos pacientes.

En el presente trabajo no solo enfocaré el punto de vista médico-científico sino también se incluirán comentarios de la forma en que fueron tratados los pacientes y sus familiares.

## REVISION DE ANTECEDENTES

En 1933 fué reportado por Cornelia de Lange, los dos primeros casos de este síndrome, describiendo a dos niños que presentaban un patrón característico de anormalidad congénita. En su reporte nombró a esta entidad como "TIPO AMSTELODAMENSIS DEGENERATIVO".

En 1935 fué descrito otro caso por Vedder y en 1938 por de Lange nuevamente todos estos vistos en Holanda.

En 1939 fué descrito por primera vez en Italia y luego dos casos se mencionaron en la literatura Francesa por Marie y Colaboradores.

En los siguientes años se siguió presentando la anormalidad y describiéndola como una cosa esporádica. En 1954 se describe por Optiz y asociados la primera familia afectada en tres de sus miembros. En la actualidad según la literatura mundial hay un poco más de 250 casos reportados. (Gorlin)

Esta entidad se caracteriza según los diferentes autores de la siguiente manera:

Inicialmente: en la mayoría de casos reportados en la literatura mundial se indica que las madres durante el embarazo de los pacientes afectados con el síndrome de Cornelia de Lange, mostraron diversas molestias entre las cuales se citan: Náuseas y vómitos persistentes, durante el primer trimestre del embarazo, sensación de catarro, y pocos movimientos fetales, por lo demás no se refiere ninguna molestia que sea de significancia, tampoco se menciona factores teratogénicos como infecciones o ingestión de Fármacos.

Con respecto al cuadro clínico se menciona de la siguiente forma:

**CRECIMIENTO Y DESARROLLO** Severo retraso mental y físico, retardo en la maduración ósea.  
**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL** Hipertonicidad inicial.  
No responden a estímulos acústicos.

Movimientos incoordinados.  
Llanto cortado, quedo y ronco.  
Retardo mental severo.  
Succión y prehensión pobre.

**CRANEO:** Microbraquicefalia.

**OJOS:** Cejas unidas en la línea media (Sinofris)  
Pestañas largas y curvas.

**NARIZ:** Pequeña.

**BOCA:** Labios característicos, delgados con una pequeña cresta en la línea media en el labio superior, también se forma un surco en la línea media del labio inferior.  
La curvatura de la boca (cisuras) están orientadas hacia abajo, paladar con mucho arco, que hasta puede llegar en algunos casos a formar paladar hendido.

**MANDIBULA:** Micrognatis.  
Espinass en el ángulo anterior de la mandíbula.  
Sífnisis prominente.

**PIEL:** Hirsutismo.  
Cutis Marmorata  
Cianosis peri bucal.

**MANOS Y BRAZOS:**

Focomelia y oligodactilia.  
Clinodactilia del quinto dedo.  
Línea simeana o simiesca.  
Contracturas en flexión de los codos.

**PIES:** Micromelia.  
Sindactilia del segundo y tercer dedos.

**GENITALES:** Hipoplásicos.  
Criptorquidea

### ANORMALIDADES OCASIONALES

1. Convulsiones
2. Miopía.
3. Microcórnea
4. Astigmatismo.
5. Atrofia óptica.
6. Coloboma del nervio óptico.
7. Estrabismo.
8. Proptosis
9. Atresia de las coanas
10. Implantación baja de las orejas.
11. Defecto congénito cardíaco.
12. Hernia del Hiato
13. Duplicación del intestino.
14. Mal-rotación del colon.
15. Braquiao-esófago.
16. Estenosis pilórica.
17. Hernia inguinal
18. Labio mayor pequeño
19. Hipoplasia del radio.
20. Primer metacarpiano pequeño.
21. Ausencia del segundo a tercer tri-radio interdigital.

Por lo general los pacientes afectados presentan, un marcado retardo en el crecimiento evidente desde el momento del nacimiento. El desarrollo intelectual también es bajo, el I.Q. varía de 4 a 85 pero la mayoría se hallan en valores cercanos a 35.

Con respecto al exámen post-mortem, se mencionan:

1. Cerebros pequeños: al practicar cortes se mencionan áreas

de desmielinización al igual que en la médula.

2. Defectos Cardíacos: tales como comunicación interventricular secundario a defectos septales severos.
3. Colon: Mal rotación y no fijación de éste.  
En general muestran retardo en el desarrollo de todos los órganos a excepción del hígado el cuál se ha encontrado normal.
4. Defectos Oseos: Hipodesarrollo.
5. Ovarios: Hipoplásicos sin casi ninguna célula germinal.

Los exámenes de laboratorio muestran que la mayor parte de los pacientes tienen anemia normocítica, normocrómica con valores de hemoglobina abajo de 8.20/o grms, algunas veces se han reportado con poikilocitosis, anisocitosis, y muy ocasionalmente macrocitosis. La causa de la anemia no es explicada, aunque se considera debida a la inmadurez hematopoyética, a la mala nutrición, y en las infecciones crónicas.

El nitrógeno de urea y la creatinina, son reportados como normales. No se han reportado nunca hipoproteinemia en estos pacientes aún cuando se creía que esa era la causa de las infecciones recurrentes que a estos pacientes aquejan.

En los estudios referentes a la etiología se han elaborado muchas hipótesis, atribuyéndola a diversas causas como: tipo infeccioso, teratogénico debida a fármacos, etc.

Se pueden mencionar artículos como el escrito por los Doctores Ptacek, Opitz, Smith quienes en 1963, hacen un sumario de casos encontrados hasta esa fecha y los casos por ellos vistos, en sus conclusiones mencionan una madre que había sido tratada con Trifluoperazina e Hyoscyamina aunque por ser solo un caso carecía de valor, uniendo a esto que la madre también había sido irradiada con 12 placas de tórax, dos series gastrointestinales y 5 tomas odontológicas, además de que ella trabajaba en una fábrica antes de casarse en la cuál se utilizaba fluoroscopia durante 8 horas de

trabajo. Todo esto unido a que es solo una madre con estos antecedentes hacen que no tenga ninguna significancia, además de que ellos intentaron producir teratogénesis en animales con diferentes drogas sin conseguirlo, y con respecto a los rayos "X" de todos es sabido que puede producir múltiples anomalías.

Con lo que respecta a consideraciones genéticas ellos creen que se trata de mutación. Comprobaron que no había ningún caso como de consanguinidad en la familia.

En 1965 los Drs. Craig y Luzzatti mencionaron haber hallado una translocación con respecto al síndrome, ellos refirieron que un paciente con síndrome de Cornelia de Lange le fué practicado cariotipo y en cuarenticinco de las cincuenticuatro de las células contadas, el recuento de cromosomas fué de cuarentiseis y en las restantes nueve, se encontraron cuarenta y cuatro y cuarenticinco cromosomas. El cariotipo de éste paciente al ser ordenado mostró las siguientes irregularidades:

- 1 solo cromosoma del grupo 2
- 3 cromosomas del grupo 3
- 3 cromosomas del grupo 4
- 1 solo cromosoma del grupo 12.

Los padres del paciente fueron investigados y no se encontró ningún caso de consanguinidad en la familia.

En 1966, los Drs. Falek, Schimtt y Jervis, describieron haber encontrado el síndrome de Cornelia de Lange familiar, ya que ellos describieron una familia en la que habían 3 casos del síndrome y en el cariotipo se encontraron anomalías. Habían 5 hermanos con una translocación balanceada y los 3 casos eran 2 hermanos y un primo de estos.

Al analizar el cariotipo se encontró, que todos los pacientes tenían una trisomía en el grupo "G" y un cromosoma de más, que ellos lo nombraron "T" y el cual fué ordenado aparte. Ellos mencionan que la delección ocurre al cromosoma 3 y migra hacia un cromosoma del grupo "G" convirtiéndose en el que ellos mencionan como "T".

En 1969 los Doctores Pashayan, Whelan, Guttman y Fraser, quienes reportaron haber encontrado 3 casos en 54 familias estudiadas. Lo característico de estos casos es que tenían todas las características del síndrome de Cornelia de Lange, pero ninguno de los tres tenían retraso mental, por lo que los autores sugieren que el retraso mental podría no ser una característica del síndrome.

Por todos los anteriores trabajos y tomando en cuenta otras investigaciones, todos coinciden en que hay anomalías cromosómicas aunque nadie coincide en que sea el mismo desorden.

## JUSTIFICACIONES

El problema que se investiga en el presente trabajo, es el síndrome de Cornelia de Lange; este síndrome según pude revisar en la literatura mundial, ha sido pobremente estudiado; y en lo que respecta a nuestro medio guatemalteco, no se encuentra ningún trabajo de investigación, habiendo visto cuatro casos en la pediatría del Hospital General San Juan de Dios y no habiendo ninguna fuente de información sobre el cual se quiere consultar el caso, decidí elaborar el presente trabajo, para que sirva de referencia literaria en futuros trabajos nacionales, describiéndose este síndrome de acuerdo a los hallazgos encontrados en cierto porcentaje, con la correlación respectiva con trabajos extranjeros. Ya que aún en el idioma español no es posible encontrar referencias al respecto.

Además de esto fui motivado por el desconcierto que impera en el médico general al evaluar un caso de estos, no tratándolo como un síndrome en conjunto en sus múltiples malformaciones si no de acuerdo a sus problemas individuales sin saber que todos son parte de un mismo proceso.

## DEFINICION DEL PROBLEMA

El problema comprende el estudio de cuatro casos encontrados en la sala cuna 1 y la consulta externa del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

Estudio el cual se llevó a cabo en dos años, tiempo en el cual se encontraron los casos y se rastrearon las familias. No quiero decir que los cuatro casos se encontraron al mismo tiempo, sino el primero en noviembre de 1977 y el último en diciembre de 1979.

Los casos encontrados en cuna 1 que es el servicio que incluye a niños de 1 día de nacido a un año, fueron tres y uno en la consulta externa.

## ALCANCES Y LIMITES

En el presente trabajo se demuestran los casos típicos que se han presentado del síndrome de Cornelia de Lange en el Hospital General.

Este trabajo pretende ser un pequeño grano de arena para la rama de la medicina que es la genética y que en la actualidad se encuentra en ascenso. Pero que por falta de medios y técnicas especiales no se equipara a los trabajos extranjeros, aunque si pretendo presentar un trabajo lo más completo posible dentro de nuestras restricciones, tanto del orden de Bibliografía, como de Laboratorio, etc.

### ESPECIFICOS:

1. Lograr que se tome al consejo Genético como indispensable, al detectar alguna anomalía de tipo genético.
2. Lograr que se manifieste una mejor relación entre Pediatría y Genética.
3. Presentar los casos del síndrome de Cornelia de Lange que se han diagnosticado en el Hospital General.
4. Presentar los parámetros clínicos que se deben tomar para hacer el diagnóstico del síndrome.
5. Indicar los errores cometidos por el desconocimiento del síndrome.

## OBJETIVOS

### GENERALES:

- 1.- Hacer conciencia de que la genética, es una rama de la Medicina, que necesita mucha ayuda para llenar al ciento por ciento su cometido.
- 2.- Lograr que el Médico General, Pediatra y Obstetra presten mayor atención a cualquier anomalía congénita que observen en los pacientes.
- 3.- Lograr hacer conciencia para que se formen unidades dedicadas al estudio específico de problemas genéticos.

### ESPECIFICOS:

- 1.- Lograr que se tome al consejo Genético como indispensable, al detectar alguna anomalía de tipo genético.
- 2.- Lograr que se inicie una mejor relación entre pediatra y genetista.
- 3.- Presentar los casos del síndrome de Cornelia de Lange que se han diagnosticado en el Hospital General.
- 4.- Presentar los parámetros clínicos que se deben tomar para hacer el diagnóstico del Síndrome.
- 5.- Indicar los errores cometidos por el desconocimiento del síndrome.

## MATERIALES Y METODOS

### 1.- Campo de Trabajo:

El trabajo se efectuó totalmente en las instalaciones del Hospital General San Juan de Dios, en su departamento de Pediatría, en lo que respecta a la detección y diagnóstico de los casos. Con respecto a revisión de literatura, se efectuó en las diferentes bibliotecas que cuentan con literatura de tipo Médica.

### 2.- Metodología seguida:

Se utilizó el método científico en toda la investigación.

### 3.- Materiales:

El objeto de estudio, son los casos encontrados y diagnosticados como Cornelia de Lange.

### 4.- Técnicas Usadas:

Se utilizó la revisión de papeletas, tomando en cuenta que los datos que faltaron en estas se trató de obtener los de los padres.

### 5.- Recursos:

Diferentes textos sobre el tema. Fichas médicas de los pacientes del Hospital. Libros de control de cada una de las salas del Departamento de Pediatría del Hospital General.

## PRESENTACION DE CASOS

### CASO No. 1

Paciente M. G. C., sexo femenino, de 9 meses de edad, originaria y residente de Guatemala, producto de embarazo resuelto a los siete meses por parto eutósico simple, antecedentes: madre primigesta de 21 años de edad, padre de 40 años, sin ningún antecedente de anomalías familiares genéticas.

Como antecedente importante la madre refirió pocos movimientos del feto durante el embarazo. Además de que los padres del paciente eran hermanastros.

La paciente fue referida por la madre con cuadro de tos, fiebre no cuantificada por termómetro y dificultad para respirar. Aparte de que indicó que la niña era hipoactiva, irritable, y sin movimientos en brazos y piernas.

Al exámen se le encontró paciente hipoactiva, hipotrófica, con hipertonicidad moderada en miembros inferiores, y con contractura en flexión de rodillas y de cadera bilateral. Además de hallazgos compatibles con bronconeumonía. Se le dieron diagnósticos de Bronconeumonía, Desnutrición Proteico Calórica grado III y retraso Psicomotor.

Paciente evoluciona mal y se consulta con Genetista quien encuentra a paciente así: Paciente Hipoactivo, Hipotrófico, Cejas hirsutas con sinofris, pestañas ligeramente crespas. Nariz de base ancha e inversión de las alas de esta, labio superior delgado y fino con pequeña prominencia en la línea media que corresponde a pequeño surco en el labio inferior, el arco del paladar es alto. Mamas y ombligo hipoplásicos, Hirsutismo general, muy marcado en espalda. Diagnóstico: Síndrome de Cornelia de Lange.

A la paciente se le practicaron exámenes encontrándose leucocitosis, único hallazgo anormal.

Se le dieron diagnósticos de egreso de DPC grado III, retraso psicomotor y Bronconeumonía. Paciente que al transcurrir diez días de tratamiento se le dió egreso por mejoría de cuadro infeccioso, volviéndose a ingresar 15 días después con los mismos diagnósticos, agregándose papilomatosis. En los laboratorios se encontró leucocitosis, velocidad de sedimentación alta, anemia, los urocultivos reportaron: E. coli, los homocultivos fueron negativos.

La paciente fué presentando deterioro notable a pesar de estársele administrando el tratamiento médico adecuado, falleciendo a causa de un paro cardiorespiratorio a los diez meses de edad.

Como hallazgos de autopsia, se reportaron órganos de bajo peso hipotróficos, a excepción del hígado. El cerebro se encontró pequeño y con pocas circunvoluciones.

## CASO No. 2

Paciente M.G.R.S. de sexo femenino de 8 meses de edad, originaria y residente de Guatemala, producto de embarazo resuelto a término, por parto eutósico simple. Sin antecedentes familiares de anormalidades congénitas, madre refirió que sintió pocos movimientos del feto durante el embarazo.

El examen se encontró paciente hipoactiva, hipotrófica con hipertonicidad en extremidades superiores e inferiores, microcefalea, cejas hirsutas con sinofris, pestañas crespas, nariz pequeña alas de la nariz volteadas, Hipoplasia del pezón y del ombligo, micromelia, oligodactilia mano derecha, micromelia de miembros superiores, hirsutismo general, línea simeana.

Además hallazgos clínicos compatibles con una bronconeumonía como impresiones clínicas se da Bronconeumonía, D.P.C. grado III D.H.E. Grado II - III.

Se encontró en laboratorio, Leucocitosis marcada, velocidad de sedimentación aumentada. En heces, ascariasis.

La paciente a pesar del tratamiento continuó desmejorando hasta fallecer ocho días después de insuficiencia cardíaca y sepsis.

En hallazgos de autopsia se encuentran órganos hipotróficos.

## CASO No. 3

Paciente E.X.P.D., sexo femenino, de cuatro meses de edad, originaria de Guatemala, producto de embarazo a término resuelto por parto autósico simple. Sin antecedentes de anormalidades congénitas familiares.

Paciente que consultó a hospital privado por cuadro de gastroenterocolitis aguda, bronconeumonía, tratada con antibioticoterapia por ocho días, luego de los cuales fue llevada al hospital general por los padres por no presentar mejoría.

Al examen de ingreso se le encontró paciente hipoactivo, hipotrófico, con hipertonicidad en miembros inferiores. Microcefalia, cejas hirsutas, sinofris, enoftalmos, pupilas mióticas, pestañas crespas, nariz pequeña, alas de la nariz volteadas, micrognatia, hirsutismo general, hipoplasia del pezón y ombligo, micromelia. Además hallazgos compatibles con bronconeumonía. Refleja disminuidos osteotendinosos.

Laboratorio: Leucocitosis, hipocromia, esquistocitosis.

Paciente fue tratada por cuadro infeccioso, y por cuadro de deshidratación el cual nunca mejoró, sino al contrario, empeoró, hasta ocho días después de su ingreso en que el paciente falleció, por D.H.E. grado III e insuficiencia cardíaca.

A paciente no se le pudo practicar autopsia ya que padres no lo permitieron, aun cuando se les explicó la causa de querer practicarle la autopsia a su hija.

#### CASO No. 4

Paciente Y.A., sexo femenino, de 10 meses de edad, originaria y residente de Puerto Barrios, se ignoran demás datos del parto y embarazo ya que paciente es hija adoptiva desde que tenía 20 días de nacida, y solo se tienen datos posteriores a la adopción.

Paciente fue llevada a la consulta por presentar retraso psicomotor diagnosticado por médico en Puerto Barrios.

Según refiere Madre paciente levantó la cabeza a los 5 meses, aun no se sienta ni pronuncia sílabas, no llora, si lo hace es ahogado y ronco sin fuerza.

Al paciente se le encuentra con una talla de 67 centímetros pesa 22 lbs. hipotónica, hipoactiva, no llora al estimularla se encuentra braquicefalia con occipital plano —Microbraquicefalia— hirsutismo, vello en frente, pestañas largas y volteadas, cejas hirsutas. Orejas anormales, son de implantación baja, pequeñas y displásticas. Labio superior delgado, las comisuras labiales orientadas hacia abajo. Nariz puente nasal bajo, punta de la nariz orientado hacia arriba, ventanas volteadas.

Pezones hipoplásicos. Braquidactilia dedos cortos y delgados.

Diagnóstico Síndrome de Cornelia de Lange.

#### CONTENIDO

Dentro de la investigación no se contó con que los pacientes no se encontraron bajo el diagnóstico del síndrome a investigar, ya que como se podrá notar en los casos clínicos, que posteriormente presentaré, tanto en diagnósticos, de ingreso como de defunción, se tomaba como impresión inicial el problema de Bronconeumonía y cuando el pariente fallecía era aún el diagnóstico número uno. Por lo que se dificultó mucho el poder localizar las historias clínicas de éstos pacientes, ya que para poderlas obtener se tuvo que contar con la ayuda del personal médico tratante, así se obtenían las referencias de los casos, y orientar por dónde podían encontrarse.

Se investigó en el lapso de dos años y medio, encontrándose en éste período de tiempo cuatro casos, los cuáles como se podrá ver ingresaban con las mismas impresiones clínicas.

Se investigó en todos los Servicios del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios. Habiéndose encontrado los cuatro pacientes en el Servicio de Cuna número 1, el cual tiene pacientes comprendidos entre el primer día de nacidos hasta un año de edad.

## ANALISIS

El análisis de los casos anteriormente presentados lo dividiré en dos partes, la primera que comprenderá la parte clínica y la segunda la conducta seguida y el consejo genético.

Podemos ver que el síndrome se caracteriza por tres partes especiales que son: A- deficiencia del crecimiento. B- retraso mental acentuado y C- Fascies característica y anomalías de las extremidades.

No se encontró ninguna relación entre casos esporádicos y familias afectadas ya que todos los casos fueron 1 en cada familia, sin afección de hermanos, siguiendo así el bajo porcentaje que se muestra en los casos publicados en los que se encontró un 2 a 5 o/o de hermanos afectados.

Se observa según el pedigree del caso No.1 la relación de consanguinidad existente entre los progenitores.

Como antecedente importante que tres de las cuatro madres informaron, fue el de haber sentido pocos movimientos durante el embarazo.

Se encontró que todos los pacientes estudiados su peso fue menor de los 2500 gramos en el momento del nacimiento y tanto su peso como su estatura permaneció siempre por debajo de las tasas normales para sus respectivas edades. En los dos pacientes que se registra el parto presentaron ambos una marcada disminución del reflejo de succión al igual que un disminuido reflejo de prehensión. Pero aparte de estos hallazgos no se menciona ninguna característica especial de la fascies, y lo que llama la atención es que ninguno de los cuatro pacientes presentó alguna complicación en el primer mes de vida. Posteriormente a esta edad comienzan los reportes de las madres con respecto al apareamiento de infecciones respiratorias recidivantes y de trastornos gastrointestinales.

Se ha hablado insistentemente de la baja resistencia o respuesta inmunológica que estos pacientes presentan, y como se observa en los casos anteriores los pacientes soportaron varios meses de infecciones a

repetición para que las madres se decidieran a consultar por ello, por los estudios realizados se encontraron complejos inmunológicos en buen estado pero aparentemente ineficaces para efectuar su labor.

Las estructuras histológicas observadas se presentan con una formación y ordenación adecuadas pero en todos los casos se encontró que dichos tejidos eran normales para edades cronológicas mucho más bajas de las que tenían los pacientes al momento de efectuárseles los estudios. Tres de los cuatro casos no alcanzaron el año de vida, no pudiéndose evaluar por eso el posterior desarrollo, del lenguaje.

Fascies: Estos pacientes se asemejan notoriamente entre sí, presentando todos características comunes. El craneo es microbraquicefalia. Las cejas son hirsutas y confluentes (sinofris) las pestañas se encuentra largas e incurvadas y la línea de implantación del cabello es baja. La nariz es pequeña con un puente aplanado o bajo, la punta de la nariz se orienta hacia arriba y por esto presenta un tabique subnasal largo. Las alas nasales se encuentran en anteversión. En labio superior se observa una pequeña cresta en la línea media, que concuerda con un pequeño surco en labio inferior y además ambos labios se encuentran bastante delgados.

Los ángulos de los labios se encuentran con una orientación hacia abajo, formando la llamada Boca de Carpa. El llanto era de tono muy bajo y ronco, y por lo general en los cuatro casos fue muy raro poderlo oír.

En tres de los cuatro casos se obtuvo una historia de una aparente hipertonia de miembros inicial y que después cambió a una hipotonía de leve a moderada.

En alteraciones músculo-esqueléticas se encontró que todos tenían los pies pequeños al igual que las manos, se encontró micromelia en tres de los cuatro casos y oligodactilia en uno de los casos. Se encontró también que los dedos pulgares ocupaban una situación proximal en dos de los pacientes. Característicamente se encontró que en los cuatro pacientes los miembros se encontraban con contracturas en flexión ya fuera de rodillas y de caderas o de codos y rodillas.

Piel: Presentaron un hirsutismo generalizado, aunque fué más generalizado en regiones como frente, espalda y región glútea, con tendencia a formar espirales en dichos lugares de vello. Los pezones y ombligo se encontraron hipoplásicos.

Se encontró aparte de ésto, que uno de los casos presentó unos genitales hipoplásicos, encontrándose también como hallazgo de necropsia unos riñones igualmente hipoplásicos.

Como complicaciones se encontraron que tres de los pacientes se encontraron con diversos grados de deshidratación el cual a pesar de administrarles líquidos intravenosos en forma adecuada no fué posible la corrección de este trastorno. Se llegó a tal deshidratación en uno de los pacientes que lo llevó a la muerte.

En lo que respecta a datos de laboratorio el hallazgo común fue el de leucocitosis y velocidad de sedimentación alta, lo que es explicable por el problema infeccioso. En el caso No.3 se encontró hematíes con hipocromía y esquistocitosis, lo cual no pudo ser explicado y no se encontró ninguna referencia en la literatura en lo que respecta a anomalías hematológicas y el Síndrome de Cornelia.

Entre los hallazgos de necropsia se encontraron que todos los órganos eran hipoplásicos a excepción del hígado. El cerebro se encontró con pocas cisuras.

Todos los pacientes presentaron diferentes grados de déficit ponderal el cual varió desde un 35 o/o hasta un 60 o/o, hay que hacer notar que este es parte del síndrome y no un déficit puramente nutricional.

En lo que respecta a conductas seguidas se intentaron los tratamientos habituales para los problemas que los pacientes presentaron pero característicamente ninguno de los tres primeros casos respondieron, solamente el caso número cuatro que ha sido tratado en múltiples ocasiones por problema de bronquitis.

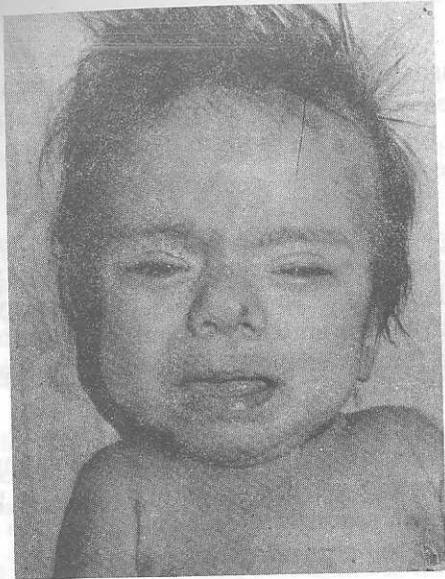
Llama la atención que de los cuatro casos solamente uno de ellos pidió consejo genético y los otros tres lo recibieron por iniciativa del genetista y no porque el médico tratante lo solicitara.

En dos de los casos el consejo genético sirvió para que los padres cambiaran de idea y accedieron a que se practicara la autopsia, y solamente uno de los casos no se logró hacer cambiar de opinión a los padres respecto de la autopsia.

Pero lo que si se logró en los tres primeros casos fué que se entabló una muy buena comunicación entre médico y familiares y se logró que ellos planificaran su familia y buscaran ayuda de médico cuando se presentó nuevo embarazo, también se obtuvo muy buena colaboración de la familia cuando se buscó posibles anomalías en los antecesores del paciente.

En lo que respecta al cuarto caso el cual es muy diferente ya que se buscó el consejo genético para averiguar las perspectivas del niño y ver si convenía según esto el seguirlo criando o el llevarlo de nuevo al lugar donde se había adoptado.

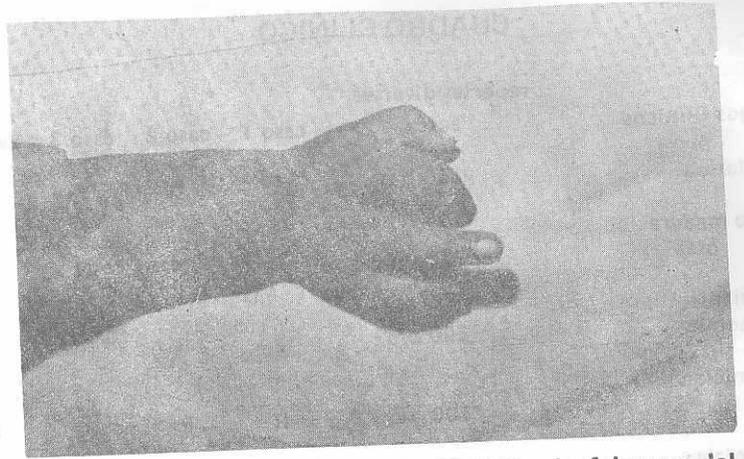
Como resumen se puede indicar que en cuatro casos que se vieron en los cuales el futuro del paciente es bastante oscuro, el haber podido impartir el consejo genético ayudó mucho a la familia para entender y comprender el problema que tenía el paciente y se evitaron o se omitieron las inculpaciones que entre los cónyuges se dieron. Se ayudó también a que las madres de los pacientes planificaran y buscaran ayuda a tiempo al esperar nueva familia, y lo más interesante fue que lo hicieron, no porque imperara mucho el miedo a tener otro hijo igual, sino por que habían comprendido la importancia de una ayuda médica a tiempo.



Se observa en la fotografía, el hirsutismo en frente, puente nasal bajo, cisuras de boca orientadas hacia abajo, alas nasales en anteversión, pestañas volteadas y leve sinofris.



Se observa la malformación de oreja, microbraquicefalia, hirsutismo en cuello y lesiones eritematosas en este.



Anormalidades en mano —Ectodactilia— falta de falanges del dedo medio.



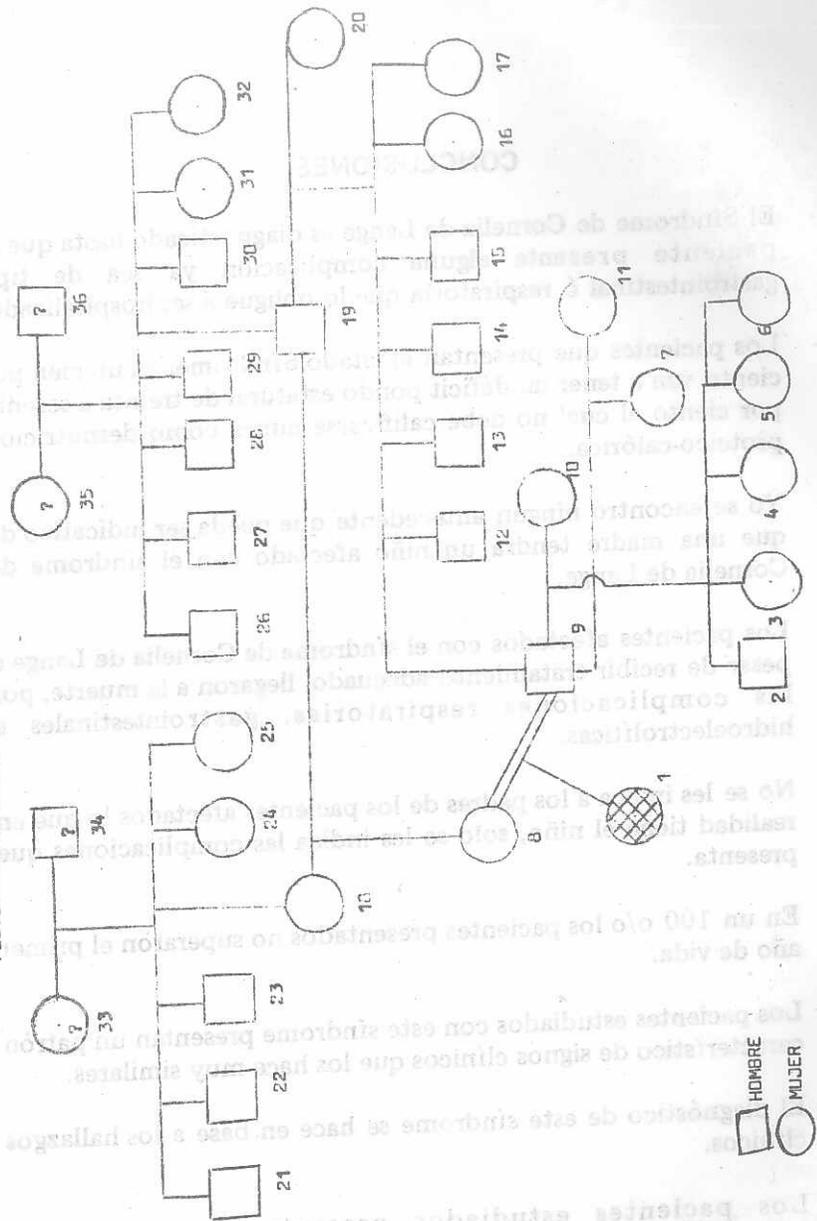
Hipodesarrollo, contractura en flexión de rodillas y cadera genitales hipoplásicos.

## CUADRO CLINICO

Hallazgos Clínicos	reportes diversos	caso 1	caso 2	caso 3	caso 4
	autores				
Baja estatura	100 o/o	P	P	P	P
Retardo maduración ósea	50 o/o	N	N	N	N
Rendimiento Hipo-activo	100 o/o	P	P	P	P
Hipertonicidad inicial	100 o/o	P	P	P	P
Micro-Cefalea	93 o/o	P	P	P	P
Cejas Hirsutas	99 o/o	P	P	P	P
Sinofris	100 o/o	P	P	P	P
Pestañas crespas	100 o/o	P	P	P	P
Nariz pequeña	100 o/o	P	P	P	P
Alas de la nariz volteadas	100 o/o	P	P	P	P
Paladar con gran arco	70 o/o	P	N	N	N
Micrognatia	97 o/o	P	P	P	P
Hirsutismo	90 o/o	P	P	P	P
Cutis marmorata	64 o/o	P	N	N	N
Hipoplasia de pezon y ombligo	100 o/o	P	P	P	P
Micromelia y oligodactilia	60 o/o	P	P	P	N
		N	P	N	N
Línea simeana	84 o/o	N	N	N	N
Genitales hipoplásicos	25 o/o	P	N	N	P

P: Hallazgos Positivos  
N: Hallazgos Negativos

PEDIGREE CASO NUMERO 1 EN EL CUAL HABIA CONSANGUINIDAD



## CONCLUSIONES

- 1.- El Síndrome de Cornelia de Lange es diagnosticado hasta que el paciente presenta alguna complicación ya sea de tipo gastrointestinal ó respiratoria que lo obligue a ser hospitalizado.
- 2.- Los pacientes que presentan el citado Síndrome, en un cien por ciento van a tener un déficit pondo estatural de treinta a sesenta por ciento al cual no debe calificarse nunca como desnutrición proteico-calórica.
- 3.- No se encontró ningún antecedente que pueda ser indicativo de que una madre tendrá un niño afectado con el síndrome de Cornelia de Lange.
- 4.- Los pacientes afectados con el síndrome de Cornelia de Lange a pesar de recibir tratamiento adecuado, llegaron a la muerte, por las complicaciones respiratorias, gastrointestinales e hidroelectrolíticas.
- 5.- No se les indica a los padres de los pacientes afectados lo que en realidad tiene el niño, solo se les indica las complicaciones que presenta.
- 6.- En un 100 o/o los pacientes presentados no superaron el primer año de vida.
- 7.- Los pacientes estudiados con este síndrome presentan un patrón característico de signos clínicos que los hace muy similares.
- 8.- El diagnóstico de este síndrome se hace en base a los hallazgos clínicos.
- 9.- Los pacientes estudiados presentaron una marcada predisposición para las infecciones respiratorias recidivantes y trastornos gastrointestinales.

- 10.- El consejo genético ayudó bastante a las cuatro familias de los pacientes.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Se debe de formar conciencia en el médico general y especialista, de que todo caso al que se le detecten malformaciones congénitas, deben de ser vistos en conjunto con el Genetista.
- 2.- Se debe consultar al Genetista y padres del niño afectado la conveniencia de dar tratamiento a las complicaciones que este presenta, ya que el pronóstico aún curando las complicaciones va a ser malo.
- 3.- Se debe de tratar por todos los medios de hacer uso del consejo genético, para así poderles dar una información adecuada de que es lo que su hijo tiene, y las posibilidades de tener otro niño con el mismo problema.
- 4.- Se debe fomentar en el médico pediatra y obstetra el estudio más profundo de la genética para así poder hacer diagnósticos más tempranos de las malformaciones congénitas.
- 5.- Se debe de estudiar en los futuros casos del síndrome el porqué de la gran predisposición a las infecciones de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beck, B. Familial occurrence of Cornelia de Lange Syndrome. Acta Pediatrics Scand. Vol. 63, Págs. 225-231. 1974.
- 2.- Beratis, N.G. Familial de Lange Syndrome: Report three cases in sibship. Clinics Genetics. Vol. 2, Págs. 170-176. 1971.
- 3.- Craig, Ann P. And Luzzati, Luigui. Translocation in de Lange Syndrome. The Lancet. Agost. Págs. 445-446. 1965.
- Daniel W. L., y Higgins, J. V. Biochemical and genetic investigation of the de Lange Syndrome. American Journal Disease Children. vol. 121. págs. 401-405. 1971.
- 5.- Falek, Arthur, and Schmtt, Rina. Familial de Lange Syndrome with chromosome abnormalities. Journal of Pediatrics. vol. 37. No. 1. págs. 96-100. 1966.
- 6.- Gemmel, Nancy. El consejo Genético, prevención de la subnormalidad. Boletín de estudios y documentación del SEREM. Madrid. Monografía No. 6 págs. 29-32. 1978.
- 7.- Gorlin, Robert , Pindborg, Jens. Cohen, Michael. Síndromes de la cabeza y el cuello. Primera edición. Enero. Págs. 535-539. 1979.
- 8.- Johnson, Harold. A Behavioral Phenotype in the de Lange Syndrome. Pediatrics Reserch 10. págs. 843-850. 1976.
- 9.- Lieber E. and et al. Brachmann de Lange Syndrome. American Journal Disease Children. Vol. 123. págs. 717-718. 1973.
- 10.- Moland Robert. Conseling Parents of the mentally retarded. Springfield. págs. 310-318. 1975.
- 11.- Motl, M.L. and Opitz J. M. Phenotypic and genetic studies of the Brachmann-de Lange Syndrome. Human Heredit. vol. 21. págs. 1-16. 1971.

12.- Pashayan, H. Whelan, D. Guttman, S. Variability of de Lange Syndrome: Report of 3 cases and genetic analysis of 54 families. Journal of pediatrics. Vol. 75. No. 5, 1969.

13.- Ptacek, David. Opitz, John. The Cornelia de Lange Syndrome. Journal of Pediatrics. Vol. 63. págs. 1000-1020. 1963.

14.- Rao, P. S. Congenital Heart disease in the Lange Syndrome. Journal of Pediatrics. vol. 79. págs. 674-677. 1971.

15.- Shear, Conrad S. Self Mutilative behavior as a feature of the Cornelia de Lange Syndrome. Journal of Pediatrics. vol. 78. págs. 506-507. 1971.

16.- Smith, David. Recognizable patterns of human malformation. serie: Major problems in clinical pediatrics. Second edition. vol. VIII. págs. 56-57.

Dr.   
José Giovanni Muñoz Garzaro

Dr.   
Asesor.  
Dr. Julio R. Cabrera Valverde.

Dr.   
Revisor.  
Dr. Edgar Hidalgo

Dr.   
Director de Fase III  
Dr. Héctor A. Nuila.

Dr.   
Secretario  
Dr. Raul Castillo R.

Vo. Bo.  
Dr.   
Decano.  
Dr. Rolando Castillo