

Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico

Cornelia de Lange Syndrome and multiple hormonal deficiency, an unusual association. Clinical case

Dr. Víctor M. Mora-Bautista^a, Dr. Víctor Mendoza-Rojas^{b,d} y Dr. Gustavo A. Contreras-García^{c,d}

RESUMEN

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad genética caracterizada por rasgos faciales distintivos, falla de medro, microcefalia y varias malformaciones asociadas. Sus principales alteraciones endocrinológicas son las anomalías genitales. Se presenta un adolescente de 13 años, tratado por neumonía aspirativa complicada y que presentaba el fenotipo del síndrome de Cornelia de Lange, que incluía retraso global del desarrollo, trastorno de succión-deglución, talla baja y alteración del desarrollo sexual. Su edad ósea era muy retrasada, por lo que se realizó un estudio endocrinológico completo. Se le diagnosticaron hipotiroidismo central, deficiencia de la hormona de crecimiento y deficiencia de hormona luteotrópica y folículoestimulante, compatibles con el diagnóstico de deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Tuvo cortisol basal, hormona adrenocorticotrópica y prolactina normales. Recibió suplencia hormonal tiroidea. Es inusual la asociación de este síndrome con deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Se sugiere la evaluación de los distintos ejes endócrinos en estos pacientes.

Palabras clave: *síndrome de Cornelia de Lange, talla baja, criptorquidismo, malformaciones congénitas, deficiencias hormonales pituitáricas múltiples.*

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a genetic disease characterized by distinctive facial features, failure to thrive, microcephaly and several malformations associated. Its main endocrinological features are anomalies of the genitalia. We present a 13-year-old boy, who suffered from complicated aspiration pneumonia and showed Cornelia de Lange syndrome phenotype, with global developmental delay, suction–swallowing abnormalities, short stature and abnormal genitalia associated. His bone age was delayed, so he underwent full endocrinological panel.

- Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Santander, Colombia.
- Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.
- Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.
- Hospital Universitario de Santander.

Correspondencia:

Dr. Víctor Mendoza-Rojas, victormr@uis.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2016

Aceptado: 26-12-2016

Central hypothyroidism, growth hormone deficiency and low luteinizing hormone–follicle-stimulating hormone levels were observed and multiple pituitary hormone deficiencies diagnosis was made. Basal cortisol, adrenocorticotropic hormone and prolactin levels were normal. He received thyroid hormonal substitution. Multiple pituitary hormone deficiencies are an unusual feature of De Lange syndrome. We suggest evaluating all different endocrine axes in these patients.

Key words: *Cornelia de Lange syndrome, short stature, cryptorchidism, congenital malformations, multiple pituitary hormone deficiencies.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e170>

Cómo citar: Mora-Bautista VM, Mendoza-Rojas V, Contreras-García GA. Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e170-e174.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM #122470, #300590, #610759, #614701 y #300882) es una enfermedad genética con heterogeneidad de *loci* y variabilidad de expresión, caracterizado por rasgos faciales distintivos, falla de medro, microcefalia y varias malformaciones asociadas. Las malformaciones genitourinarias descritas principalmente son micropene, hipospadia y criptorquidia. Sin embargo, aún es de diagnóstico clínico, como en 1933, cuando fue descrito por la pediatra de quien lleva su nombre. Hay quienes atribuyen la descripción inicial al Dr. Brachmann en 1916. Su incidencia varía entre 1:10 000 y 1:30 000 nacidos vivos.¹⁻⁶ En Colombia, no hay datos precisos.⁷

La asociación de deficiencias hormonales pituitáricas múltiples con el SCdL se presumía como un componente del síndrome en sus primeras descripciones, pero ahora poco se menciona como parte del síndrome.^{8,9} A pesar de esto, hay descripciones anatomopatológicas de compromiso de glándulas adrenales, paratiroides, tiroides y quistes en la adenohipófisis.¹⁰

OBJETIVO

Se presenta la historia médica de un paciente con SCdL en el que coexisten las deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Con este caso, se desea alertar sobre la necesidad de vigilancia de la función hormonal en el manejo de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 13 años, proveniente de una zona rural distante, quien estuvo en tratamiento en el Hospital Universitario de Santander durante 10 días por neumonía aspirativa complicada, con 2 semanas previas de síntomas. Además, presentaba anemia crónica multifactorial (carencial y secundaria a infección), junto con falla renal aguda prerrenal a causa de deshidratación por inapetencia, las cuales se resolvieron durante la estancia.

Fue llamativo que presentaba un grupo de malformaciones múltiples asociadas sin clasificar, con retraso global del desarrollo y trastorno de succión-deglución, que condicionaron múltiples episodios previos de neumonía aspirativa.

En la familia, solo se conocía un caso de síndrome de Down y no había otros familiares con malformaciones. Hijo de la tercera de cuatro

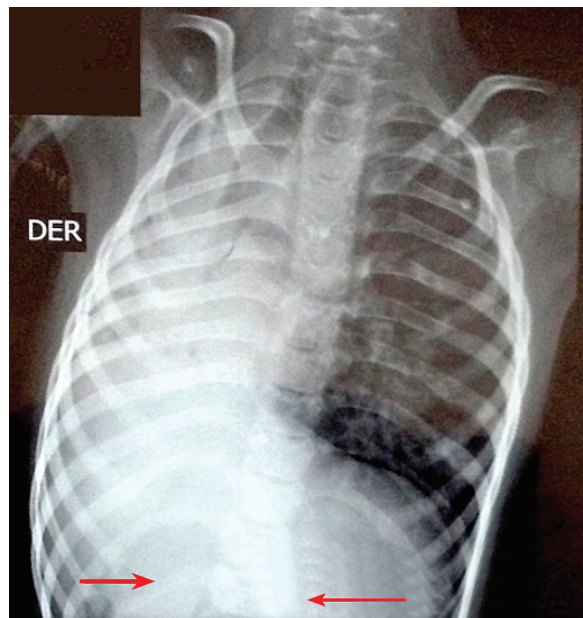
gestaciones de la misma unión, con controles prenatales incompletos y parto domiciliario hacia las 30 semanas debido a dificultades geográficas de su lugar de residencia. No había consanguinidad entre los padres. Fue evaluado médicamente por primera vez a los 15 días de vida (también por limitaciones geográficas y económicas) y estuvo hospitalizado por sepsis neonatal. Adquirió sostén cefálico a los 2 años, roló a los 2 años, logró la sedestación con apoyo a los 5 años y no gateaba ni caminaba; solo emitía sonidos guturales.

Al momento del examen físico de ingreso, se observó talla baja proporcionada, inferior a -4 desvíos estándar (DE) –peso de 11,9 kg y talla de 99 cm, perímetro cefálico (PC) de 44 cm–, sinofris, cejas arqueadas, tricomegalia, narinas pequeñas y levemente antevertidas, puente nasal deprimido, filtrum plano, labios delgados y comisuras labiales hacia abajo (*Figura 1*). También se halló paladar duro con hendidura ósea posterior e integridad mucosa, diastema y protrusión dental, cuello corto, diámetro anteroposterior del tórax aumentado y trece costillas bilaterales (dato corroborado por radiografía; véase la *Figura 2*). Tenía un ombligo pequeño, genitales anormales con criptorquidia bilateral, escroto hipopigmentado hipoplásico, sin rugosidades y micropene con uretra normoinsera (*Figura 3*). Al

FIGURA 1. Características faciales



FIGURA 2. Radiografía de tórax con costillas supernumerarias



momento del examen perineal, se observó un ano de inserción anterior. Presentaba braquidactilia con hipocratismo; además, tenía un pliegue palmar único, clinodactilia, ausencia de pliegues interfalángicos proximales en los dedos de las manos con sinfalangismo y 1^{er} metacarpiano corto con localización proximal del pulgar. Sus pies eran pequeños, con sindactilia entre el segundo y el tercer dedo. La piel era seca, descamativa, con palidez y cutis marmorata. Exhibía conductas autolesivas ocasionales y resistencia al cambio. Fue evaluado por genética y endocrinología pediátrica, y se estableció el diagnóstico de SCdL.

Dentro del estudio de su talla baja y alteración del desarrollo sexual, se halló una edad ósea de 4 años y medio según Greulich y Pyle. Se evaluaron todos los ejes hipofisarios (Tabla 1). Se encontró hipotiroidismo central, para el cual se inició suplencia con 70 mcg/m²/día de levotiroxina. Las gonadotropinas fueron reportadas en el límite inferior, aunque debieron ser interpretadas con cautela por ser prepuberales; podrían sugerir hipogonadismo hipogonadotrópico, pero, por su edad, no estaba indicado iniciar un tratamiento hormonal. Los reportes de electrolitos fueron normales y no presentaba síndrome

poliúrico-polidíptico. Ya había sido evaluado por oftalmología y otorrinolaringología hacia los dos años en forma ambulatoria, sin hallar anomalías, sin nuevo seguimiento hasta la fecha.

Se hizo una ecografía testicular, con criptorquidia derecha (atrófico y sin flujo) e imposibilidad de visualizar el testículo izquierdo. No fue posible realizar la resonancia magnética nuclear (RMN) hipofisaria debido a la negativa de los padres a realizar más estudios.

La suplencia tiroidea y la fisioterapia (sesiones diarias de terapia física y ocupacional) mejoraron su nivel de actividad física, la capacidad de interacción con el medio y desapareció su piel seca y descamativa en el transcurso de las dos primeras semanas. Egresó luego de 20 días de estancia y recibió 25 µg diarios de levotiroxina e indicación de seguimiento ambulatorio en 4 semanas. Desafortunadamente, no asistió a las consultas, a pesar del esfuerzo del servicio social del Hospital para su seguimiento integral.

DISCUSIÓN

Los avances en el SCdL han permitido establecer mejor su etiología. Se dieron los mayores saltos desde 2004 con la identificación de las alteraciones del gen *NIPBL*. Desde entonces, se han identificado mutaciones que afectan la síntesis de cohesinas (*NIPBL*, *SMC1A*,

FIGURA 3. Hipogonadismo genital con micropene y criptorquidia



TABLA 1. Ejes hormonales evaluados en el paciente

Eje hormonal*	Valores del paciente	Valores de referencia
Tiroideo		
TSH	0,1 µUI/ml	0,25-5 µUI/ml
T4 libre	5,4 pmol/L	9-20 pmol/L
Somatotropo		
IGF-1	58 ng/ml	115-498 ng/ml
Adrenal		
ACTH	14,8 pg/ml	< 60 pg/ml
Cortisol	153 ng/ml	60-285 ng/ml
Mamotropo		
Prolactina	12 ng/ml	< 20 ng/ml
Gonadotrófico		
LH	0,1 µUI/ml	0,2-0,42 µUI/ml
FSH	0,2 µUI/ml	0,22-1,92 µUI/ml
Antidiurético		
Sodio sérico	139 mmol/L	135-145 mmol/L
Potasio sérico	4,1 mmol/L	3,5-4,5 mmol/L

* TSH: hormona estimulante del tiroides;

T4 libre: levotiroxina libre; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1 o somatomedina C;

ACTH: hormona adrenocorticotrópica;

LH: hormona luteotrópica; FSH: hormona foliculoestimulante.

SMC3, RAD21 y HDAC8). Estas proteínas son importantes en la separación de cromátides antes de la mitosis, lo que explica que haya alteraciones en múltiples sistemas orgánicos.¹¹ Existen cinco grupos fenotípicos, uno por cada gen.⁶ A pesar de esta genotipificación, el diagnóstico es, fundamentalmente, clínico.

En el caso presentado, la familia no había podido acceder a la prueba genética ni dio su consentimiento para intentar realizarla durante la última estancia hospitalaria.

Aunque hay un perfil clásico bastante heterogéneo en la enfermedad, características tales como predisposición a neumonías, trombocitopenia y sordera neurosensorial son percibidas como atípicas (Tabla 2). Las alteraciones endócrinas se consideran aún más inusuales, aunque, inicialmente, se estimaban parte del síndrome. Las más frecuentes reportadas (hasta 40%) son la hipospadia, el micropene y la criptorquidia.^{1,5,10,12}

La complejidad y gravedad del compromiso endócrino es variable, y se comunican casos aislados de hipoglucemias neonatales, hipotiroidismo, hipogonadismo y, menos frecuentemente, deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, los cuales podrían explicarse por hipoplasia de la hipófisis, de las adrenales o de la tiroides.^{8,9} Se ha reportado que el hipogonadismo es variable, y llegan a presentarse desarrollo puberal y casos de embarazos viables.⁹ Además, no suelen hallarse alteraciones anatómicas de la hipófisis, sino un problema funcional. Incluso en estos pacientes, radiológicamente, solo se han informado

tumores, quistes, cambios en la materia blanca, atrofia cerebral, hipoplasia cerebelosa y ventriculomegalia.¹³

CONCLUSIONES

Pocos casos se han descrito en la literatura que relacionen el SCdL con deficiencias hormonales múltiples, como fue demostrado en el paciente. El manejo de estos pacientes debe incluir pediatría, endocrinología, otorrinolaringología, gastroenterología, urología, odontología, neuropediatría, genética, fisioterapia, ortopedia y un especialista en neurorehabilitación. Según la complejidad, pueden requerirse otras especialidades médicas, así como enfermería, psicología y asistencia social.¹⁴ Desafortunadamente, fuera de los problemas de accesibilidad y aseguramiento, existen aún barreras socioculturales en la atención de estos niños, que demandan un esfuerzo desde los primeros niveles de atención en salud. ■

REFERENCIAS

1. Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010;1:1-12.
2. Tekin M. Cornelia De Lange Syndrome [Internet]. Medscape; 2015. [Consulta: 9 de enero de 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/942792-overview>.
3. Orphanet. Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. París: Orphanet; 2009. [Consulta: 9 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=199.
4. Kousseff BG, Newkirk P, Root AW. Brachmann-de Lange syndrome. 1994 update. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(7):749-55.
5. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia

TABLA 2. Fenotipo y características clínicas del síndrome de Cornelia de Lange

Eje o categoría	Características**
Crecimiento	RCIU, talla baja
Cabeza y cuello	Microcefalia, braquicefalia, filtrum largo, micrognatia, orejas bajas, sinofris, narinas antevertidas, puente nasal deprimido, labio superior delgado, diastemas, cuello corto
Cardiovascular	Cardiopatía congénita, incluso cianosantes
Respiratorio	Neumonía, hernia diafragmática congénita
Tórax	Pezones pequeños
Abdomen	ERGE, estenosis pilórica
Genitourinario	Hipoplasia de genitales masculinos, criptorquidia, anomalías vesicorrenales
Extremidades	Anomalías radiales, pulgares proximales, clino- u oligodactilia
Tegumentos	Pliegue palmar único, cutis marmorata, hirsutismo
Neurológico	Discapacidad cognitiva, autoagresión

** RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

- de Lange syndrome. *Hum Mutat* 2013;34(12):1589-96.
6. Liu J, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clin Genet* 2009;76(4):303-14.
 7. Montes ML, Saldarriaga W, Isaza C. Descripción de un caso de síndrome de Cornelia de Lange. Aporte para un mejor diagnóstico pre- y post-natal. *Colomb Med* 2006;37(4):323-7.
 8. Tonini G, Marinoni S. Neonatal-onset panhypopituitarism in a girl with Brachmann-De Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1990;36(1):102-3.
 9. Schwartz ID, Schwartz KJ, Kousseff BG, Bercu BB, et al. Endocrinopathies in Cornelia de Lange syndrome. *J Pediatr* 1990;117(6):920-3.
 10. Schrier SA, Sherer I, Deardoff MA, Clark D, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011;155A(12):3007-24.
 11. Brooker AS, Berkowitz KM. The roles of cohesins in mitosis, meiosis, and human health and disease. *Methods Mol Biol* 2014;1170:229-66.
 12. Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange Syndrome. *J Hand Surg Am* 2015;40(12):2501-3.
 13. Whitehead MT, Nagaraj UD, Pearl PL. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr Radiol* 2015;45(8):1198-205.
 14. Mikołajewska E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome - review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(4):571-7.