



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Análisis de las características clínicas y moleculares de una cohorte de 43 pacientes de la Unidad de Referencia del SCdL

*Analysis of the clinical and molecular characteristics of a
cohort of 43 patients from the SCdL Reference Unit*

Autora

Andrea Becerra Aineto

Directores

Dr. Juan Pié Juste
Dra. Beatriz Puisac Uriol

RESUMEN

Introducción

El Síndrome Cornelia de Lange es un trastorno congénito del desarrollo, caracterizado por una herencia autosómica dominante y baja incidencia (enfermedad rara). Se caracteriza por: facies dismórfica, retraso del crecimiento pre y post natal, discapacidad intelectual, alteraciones de las extremidades, y afectación variable de otros aparatos y sistemas. Los genes causales son *NIPBL* (80% de casos), *SMC3*, *RAD21*, *SMC1A* y *HDAC8*. En este trabajo se persigue conocer la prevalencia de las principales características genéticas y clínicas de una cohorte de pacientes de la Unidad de Referencia del Síndrome Cornelia de Lange de España.

Metodología

Estudio descriptivo, observacional, de carácter retrospectivo, de las historias clínicas de 43 pacientes diagnosticados de Síndrome de Cornelia Lange según los criterios de Kline.

Resultados

De 43 pacientes estudiados, que cumplían los criterios de Kline, solo un 67,5% tenían diagnóstico molecular, lo que refuerza la idea de que quedan genes por descubrir. Aunque *NIPBL* y *SMC1A* fueron los genes más frecuentemente afectados, sorprendió la baja incidencia de mutaciones en el gen *HDAC8*. Atendiendo a los criterios de gravedad de Gillis, en nuestra serie predominaron los pacientes de fenotipo moderado (51,1%). En general los casos más graves fueron producidos por afectación del gen *NIPBL*.

Dentro de las afectaciones típicas del síndrome, las más frecuentes fueron: el retraso de crecimiento postnatal con un 86% de los casos por debajo del percentil 25; la discapacidad intelectual (81,3%); las malformaciones craneofaciales como sinofridia (93%) y microcefalia (62,7%); y las malformaciones de extremidades como la clinodactilia del 5º dedo, (44,1%) y la sindactilia del 2º y 3º dedo (34,8%). El gen más frecuentemente afectado en estas últimas fue el *NIPBL*.

Las complicaciones médicas más comunes fueron las oftalmológicas (55,8%) y otorrinolaringológicas (44,1%). Pero las más graves, incluyeron: el reflujo gastroesofágico (44,1%); los problemas genitourinarios (34,8%), y los problemas cardíacos (32,6%), como la comunicación interauricular y la estenosis pulmonar.

Conclusiones

Aunque las características encontradas son similares a las descritas en la literatura. La serie presentada tiene características clínicas y moleculares específicas, como la baja incidencia del reflujo gastroesofágico y la de mutaciones del gen *HDAC8*.

Palabras clave: Síndrome Cornelia de Lange, SCdL, *NIPBL*, *SMC1A*, *HDAC8*, *SMC3*, *RAD21*, reflujo gastroesofágico (RGE), anomalías cardíacas, síntomas oftalmológicos, síntomas otorrinolaringológicos, anomalías de extremidades.

ABSTRACT

Introduction

Cornelia de Lange syndrome is a congenital development disruption related to an autosomal dominant inheritance and a low incidence (rare disease). It is characterized by: dysmorphic facies, pre and post natal growth delay, intellectual disability, limb abnormalities, and a random variable affection of other systems. Genes that cause this condition are *NIPBL* (80% of the cases), *SMC3*, *RAD21*, *SMC1A* y *HDAC8*. The goal of this job is to know the prevalence of the principal molecular and clinical characteristics of a cohort of patients from the Cornelia de Lange syndrome reference unit in Spain.

Materials and methods

Retrospective, observational, descriptive study, based on clinical charts of 43 patients diagnosed with Cornelia de Lange syndrome by Kline's criteria.

Results

Of the 43 patients studied, who fulfilled Kline's criteria, only 67,5% had molecular diagnosis, which strengthens the idea that other genes clearly remain to be found.

Despite *NIPBL* and *SMC1A* were the genes more frequently affected, the low incidence of mutations in *HDAC8* surprised us. On the basis of Gillis' severity criteria, in our series predominated the patients with a moderate phenotype (51,1%). In general, the most severe cases were produced by *NIPBL* affected.

Regarding the most typical affectations of the syndrome, the most frequent affectations were: postnatal growth retardation, below percentil 25 in 86% of the cases; intellectual disability (81,3%); skull and facial abnormalities, such as synophrys (93%) and microcephaly (62,7%); and limb abnormalities such as mild hypoplasia of the fifth digit (44,1%) and 2-3 digits syndactyly (34,8%). The most frequently affected gene in the last ones was *NIPBL*.

The most common medical complications were the ophthalmologic ones (55,8%) and the otolaryngologic ones (44,1%). But the ones which were more severe included: gastroesophageal reflux (44,1%); genitourinary problems (34,8%), and cardiac defects (32,6%), such as interatrial communication and pulmonary stenosis.

Conclusions

Despite the fact that the characteristics found are similar to the ones found in the literature, the actual series has more specific clinical and molecular characteristics, such as low incidence of gastroesophageal reflux and low incidence of *HDAC8* gene mutations.

Palabras clave: Cornelia de Lange syndrome, *NIPBL*, *SMC1A*, *HDAC8*, *SMC3*, *RAD21*, gastroesophageal reflux (GERD), cardiac defects, ophthalmologic symptoms, otolaryngologic symptoms, limb abnormalities.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
SÍNDROME CORNELIA DE LANGE.....	5
1. <i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>5</i>
2. <i>Genes causales y complejo de cohesinas.....</i>	<i>8</i>
3. <i>Correlación genotipo-fenotipo.....</i>	<i>10</i>
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
MATERIAL.....	15
METODOLOGÍA.....	15
1. <i>Tipo de estudio.....</i>	<i>15</i>
2. <i>Muestra de estudio.....</i>	<i>15</i>
3. <i>Recogida de datos.....</i>	<i>15</i>
4. <i>Criterios diagnósticos según Kline</i>	<i>16</i>
5. <i>Criterios de gravedad según Gillis.....</i>	<i>17</i>
6. <i>Consideraciones éticas.....</i>	<i>18</i>
7. <i>Variables del estudio</i>	<i>18</i>
8. <i>Análisis estadístico.....</i>	<i>19</i>
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS	33

INTRODUCCIÓN

SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

En el año 1933, la doctora holandesa Cornelia de Lange describió el síndrome que lleva su nombre en dos niñas que poseían una facies dismórfica, con retraso psicomotor y del crecimiento, además de neumonía. Destacaba su parecido físico, a pesar de no tener relación familiar entre ellas. En un primer momento, se denominó el nuevo cuadro como “Typus degenerativus Amstelodamensis”. Y desde 1938 se fueron publicando casos aislados en Europa y America.

En 1916, Winfried Brachmann se adelantó en la descripción del síndrome, aunque su publicación no fue reconocida. En ella describía un caso de un neonato con enanismo, hipertriosis y alteraciones de las extremidades superiores. En los años sesenta del siglo pasado se propuso nombrar al síndrome como Brachmann-de Lange, pero la decisión no fue acogida por la comunidad científica (1).

1. Manifestaciones clínicas

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), es un trastorno del desarrollo multisistémico congénito, caracterizado frecuentemente por una herencia autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos sean esporádicos y debidos a mutaciones “de novo”. También existen casos publicados ligados a X. No consta, sin embargo, ninguna predilección por la raza. La mayoría de los autores coinciden en que presenta una baja prevalencia, estimándose en 1 de cada 15000 nacidos vivos; además, ésta es ligeramente superior en mujeres 1,3:1; por lo que se puede considerar una enfermedad rara (2-4).

Los síndromes genéticos son frecuentemente multisistémicos, así pues, de forma genérica, la clínica se caracteriza por: facies dismórfica, retraso del crecimiento pre y post natal, discapacidad intelectual, hirsutismo, alteraciones de las extremidades, sobre todo superiores, y afectación variable y aleatoria de otros aparatos y sistemas, incluyendo anomalías del sistema nervioso central.

Cuando observamos un paciente que padece síndrome Cornelia de Lange, podemos ver microbraquicefalia, micromelia, cuello corto y ancho, y unos rasgos faciales característicos: cejas juntas (sinofridia) y arqueadas, pestañas largas, puente nasal deprimido con narinas antevertidas, philtrum liso y largo, labio superior fino y comisuras invertidas, barbilla pequeña y cuadrada, micrognatia, y orejas y línea del pelo de implantación baja. En una exploración oral se puede objetivar con bastante frecuencia, paladar ojival y diastema dentario (2).

Otros hallazgos frecuentes incluyen ptosis, miopía, criptorquidia, hipospadias, estenosis pilórica, hernias diafrágicas congénitas, defectos septales cardiacos, convulsiones y pérdida

auditiva. Es un fenotipo muy característico y, por tanto, es fácil reconocer a los pacientes afectados (2).

Con respecto al déficit de crecimiento, al nacimiento los percentiles suelen estar por debajo del percentil 10, con un peso medio de 2.28 kg, talla 45.5 cm y un perímetro cefálico de 30.9 cm. En la vida adulta, los parámetros medios son alturas de 156 cm en hombres y 131 cm en mujeres, peso de 47.6 kg en hombres y 30.5kg en mujeres, todos ellos por debajo del percentil 3; y un diámetro cefálico de 49 cm que se traduce en microcefalia, como ya ha sido descrito anteriormente. Al tener parámetros diferentes de valoración, los pediatras se vieron obligados a crear unas curvas especiales de peso, talla y perímetro cefálico para poder valorar a estos niños (2, 5).

Algo muy típico son las alteraciones de las extremidades, que habitualmente afectan más a las superiores y consisten en: oligodactilia, manos pequeñas en el 90% de los casos, con dedos afilados, pulgares de implantación proximal, acortamiento desproporcionado del primer metacarpiano, clinodactilia del 5º dedo, dislocación de la cabeza del radio, extensión incompleta del codo, pliegue palmar transversal unilateral, hipoplasia del cubito, etc. Todas ellas pasan por varios grados de severidad hasta poder alcanzar una ausencia completa del antebrazo con implantación de los dedos a nivel del codo en algún caso. En las extremidades inferiores son más frecuentes: pies pequeños, deformidades en los dedos, sindactilia parcial entre el 2º y el 3º dedo, etc. Muchas de estas manifestaciones suelen ser asimétricas. Además de todas las anteriores, también se recogen en la bibliografía alteraciones óseas como el pectus excavatum o la escoliosis (6, 7).

El desarrollo psicomotor es habitualmente lento, con un rango de coeficiente intelectual desde borderline hasta déficit mental profundo. El déficit motor se caracteriza por el retraso en la bipedestación y por todas las aptitudes que las deformaciones esqueléticas típicas de estos niños no permiten alcanzar (2). Por otro lado, el déficit intelectual se caracteriza por una grave afectación del área del lenguaje y por problemas de comportamiento como pueden ser hiperactividad, déficit de atención, autoagresividad, autolesión, timidez extrema, rasgos obsesivo-compulsivos, características autistas, depresiones y distorsión del sueño. Se piensa que la mayoría tienen su origen en la frustración que estos pacientes tienen por la falta de habilidades de comunicación o por el reflujo gastroesofágico que habitualmente les afecta desde la infancia. El comportamiento puede estar exacerbado por las complicaciones físicas y se relata la presencia de comportamientos compulsivos. El retraso psicomotor, aunque variable, suele ser severo (8-10).

Se caracterizan también por padecer hirsutismo, que puede ser bastante marcado en cara, espalda y en extremidades, y que se acentúa por la baja implantación de la línea posterior del cabello. A menudo, los padres depilan a los niños por estética, y por eso es importante preguntar en la anamnesis si siguen esa práctica. En relación con la piel, es frecuente la cutis marmorata telangiectasica congénita (CMTC) que es una anomalía vascular congénita localizada o generalizada, que se caracteriza por un patrón de cutis marmorata, con una coloración que varía

del azul al morado oscuro, telangiectasia tipo araña vascular, flebectasia y ocasionalmente, ulceración y atrofia de la piel afectada (6, 11).

Además de todo lo citado anteriormente, el paciente tiene afectados multitud de órganos y sistemas, siendo lo más frecuente la enfermedad por reflujo gastroesofágico (90% casos), que habitualmente requiere tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico si fuera necesario. A veces, ésta es la causa de los cambios de humor y frustración descritos anteriormente. La complicación más frecuente es la neumonía por aspiración. Sorprendentemente, el reflujo no guarda relación con la gravedad de la clínica. Sin embargo, existe un alto grado de correlación entre el grado de daño esofágico por la esofagitis, con la clínica acompañante. En el aparato digestivo son también frecuentes la hernia diafragmática, malrotación intestinal, hiperactividad, vómitos y agitación nocturna. Las secuelas a largo plazo son el esófago de Barret y la estenosis esofágica. También existen problemas de alimentación en niños y adultos jóvenes causados por paladar ojival, micrognatia, y bajo tono muscular oral. La cavidad oral, además, se caracteriza por dientes pequeños o ausentes, diastema, una higiene pobre y enfermedad periodontal. Además, las complicaciones de la enfermedad gastrointestinal son una de las causas más comunes de muerte en este síndrome, incluyendo la hernia diafragmática en la infancia, neumonía secundaria a aspiración y vólvulos intestinales en una edad avanzada. Defectos cardíacos congénitos y apneas comprometedoras son otras de las causas más frecuentes de fallecimiento (6, 11-13).

Malformaciones cardíacas congénitas ocurren en un 25% de los pacientes. Según A. D. Kline, los defectos estructurales más frecuentes son la estenosis de la válvula pulmonar y los defectos septales. Dentro de los menos frecuentes estarían, la tetralogía de Fallot, la coartación de aorta, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y los defectos del canal atrioventricular (14-16).

El sistema neurológico primeramente incluye convulsiones, que son la manifestación más frecuente (20% de los pacientes), la mayoría bien controladas con medicación. Una minoría de casos posee una neuropatía periférica que podría explicar la alta tolerancia al dolor de estos pacientes. Neurológicamente existe una tendencia a la hipertonnicidad, aunque también existe la hipotonía. Los reflejos habitualmente son normales. Algunos autores también hablan de trastornos del sueño.(17) Radiológicamente, los hallazgos cerebrales pueden incluir: ventrículos agrandados, incluyendo alargamiento de las cisternas basales, hipo o atrofia de la materia blanca particularmente de los lóbulos frontales, hipoplasia del tronco cerebral e hipoplasia o agenesis vermiana cerebelar (1, 2, 18, 19).

Se han detectado malformaciones renales y del tracto urinario que incluyen más frecuentemente, reflujo vesicoureteral, dilatación pélvica y displasia renal y ectopia. Puede haber también, una reducción de la función renal. Existen genitales hipoplásicos en un 57% de los afectados. Además de la criptorquidia, en varones podemos encontrar micropene e hipospadias. En mujeres, labios mayores pequeños, y raramente, útero bicórneo malformado. Los cambios

puberales parecen ocurrir en edades apropiadas, aunque el 44% de los afectados nunca desarrolla vello axilar. Según estudios, la menstruación existe en un 76% de las mujeres, pero suele ser irregular. Los cambios emocionales son frecuentes durante la adolescencia, mejorando a partir de los veinte años. Sin embargo, puede haber un desarrollo de los trastornos del comportamiento que se nombran anteriormente. Por otro lado, la fertilidad es probable que esté disminuida en los individuos más severamente afectados por el síndrome (2, 6, 10).

A nivel otorrinolaringológico la pérdida auditiva aparece en el 80% de los pacientes. Algunos autores antiguos hablaban de una hipoacusia neurosensorial, aunque se ha demostrado que también puede ser de transmisión. En la exploración podemos encontrar estenosis del conducto auditivo externo, que a su vez puede causar otitis media serosa(20), asociada a un timpanograma con trazado plano, y sinusitis. En las pruebas de imagen pueden apreciarse cóclea corta, vestíbulo dilatado, hipoplasia de mastoides, pólipos nasales, regurgitación nasal o dehiscencia del facial (2, 6, 21-23).

A nivel oftalmológico, habitualmente existe disminución de la agudeza visual, miopía, telecantus, ptosis y blefaritis. Menos comunes son la obstrucción del conducto nasolacrimal y el nistagmo. La pigmentación peripapilar es frecuente en niños. Cataratas, glaucoma, estrabismo, retinosquiasis y epífora raramente existen (24).

Como se puede comprobar por lo leído anteriormente, la clínica es muy variada y, por tanto, existen diferentes grados de gravedad. Además, a veces, es difícil de estimar la clínica en los fenotipos leves (11).

2. Genes causales y complejo de cohesinas

Los genes causales de esta condición son *NIPBL* (cuya mutación existe en el 80% de los pacientes), *SMC3*, *RAD21*, *SMC1A* y *HDAC8*. Los tres primeros tienen una herencia autosómica dominante, y los dos últimos, ligada al cromosoma X (19).

Por orden de frecuencia y de casos más estudiados:

***NIPBL*:** Fue el primer gen causante de SCdL descrito.(25) Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5 y tiene herencia autosómica dominante. Se expresa sobre todo en músculo cardíaco y esquelético. Es un factor regulador del complejo de cohesinas. Interviene en el reclutamiento de las desacetilasas *HDAC1* y *HDAC3*, favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica y se transmite a la descendencia con un patrón autosómico dominante. Existe un amplio rango de mutaciones, desde cambios de un solo nucleótido hasta anomalías en el cromosoma. Se han encontrado 333 mutaciones heterocigóticas diferentes en 391 pacientes, por lo tanto, posee una gran heterogeneidad alélica. Según Gilis, los pacientes con mutación positiva

presentan un aumento estadísticamente significativo de retraso del crecimiento y del desarrollo en comparación con el grupo con mutación negativa (26, 27).

SMC1A: Situado en el brazo corto del cromosoma X11.22 está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes diagnosticados de Cornelia. Es una proteína estructural y tiene herencia ligada a X. La mayoría de las mutaciones consisten en cambios aminoacídicos en la proteína que alteran la estructura y función de la misma, lo que inhibe su capacidad de regulación de los genes implicados en el desarrollo. Se han descrito casos familiares con madres e hijos varones afectados y 36 mutaciones diferentes en 54 pacientes. Codifica una de las subunidades estructurales que constituyen el núcleo central del anillo (26-28).

SMC3: Se trata de una proteína estructural situada en el brazo corto del cromosoma 10 y tiene herencia autosómica dominante. Se describe que también tiene importancia en la reparación del ADN dañado y en la regulación de la actividad de ciertos genes que son esenciales para el normal desarrollo. Al igual que en *SMC1A*, las mutaciones se producen por cambios de aminoácidos en la proteína, alterando la estructura y función del complejo de cohesinas. Las mutaciones de este gen representan menos del 1% de todos los casos de SCdL (26, 27, 29).

HDAC8: Gen situado en el brazo largo del cromosoma X13.1 que codifica una enzima que forma parte de un grupo denominado Histonas deacetilasas; llamada histona deacetilasa 8. Ésta, está implicada en la regulación de la estructura y organización de los cromosomas durante la división celular, tiene importancia destacada en la reparación del ADN dañado y en el control de la actividad de ciertos genes que son esenciales para el correcto desarrollo del ser humano. Las mutaciones de este gen parecen reducir o eliminar la actividad de la enzima, lo que probablemente altera la actividad del complejo de cohesinas y su capacidad para regular los genes del desarrollo mencionados anteriormente. Se estima que las mutaciones de este gen son responsables de, aproximadamente, el 5% de todos los casos de SCdL (26, 27, 30).

RAD21: Situado en el brazo largo del cromosoma 8, tiene herencia autosómica dominante. Posee un patrón de herencia autosómico dominante, al igual que *NIPBL* y *SMC3*. Codifica una proteína implicada en la regulación de la estructura y organización de los cromosomas durante la división celular. Forma parte de la estructura del complejo de cohesinas, por lo tanto, una mutación en este gen afecta también al funcionamiento y actividad del mismo (26, 27, 31).

Estos genes se incluyen dentro del complejo de cohesinas, que es un conjunto de proteínas asociadas a cromosomas que juega un papel importante en la función de estos. Hace que las cromátides hermanas se mantengan unidas y que se produzca de manera correcta la división del ADN. Hace funciones de cohesión y transcripción. Fue identificado originalmente como un regulador de la segregación cromosómica. Es de gran importancia en procesos adicionales como reparación del ADN dañado, regulación de la expresión génica y condensación de los cromosomas. Mutaciones en los genes que codifican el complejo de cohesinas y sus factores accesorios, dan como resultado

un grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones del desarrollo e intelectuales que han sido denominadas como COHESINOPATÍAS, dentro de las cuales se encuentra el Síndrome Cornelia de Lange (32).

Su forma podría compararse con la de un anillo que rodea al DNA y está formado por cuatro proteínas: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *STAG1/2*. Además, existen un número creciente de proteínas reguladoras más de 50 entre las que incluiríamos a *NIPBL*, a *MAU2*, *PDs5*, *Soronina* etc. *RAD21* unido a *STAG1/2* cierran el anillo de cohesinas y *SMC3* juntos con *SMC1A* forman un dímero con forma de “V” (32).

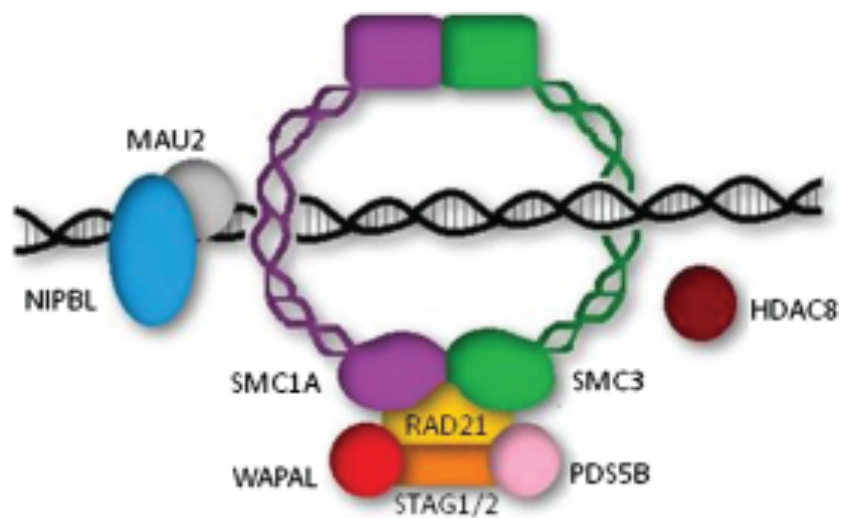


Figura 1: El complejo de cohesinas y sus proteínas asociadas. Modificada de Boyle M.I et al. 2004

3. Correlación genotipo-fenotipo

Los genes cuya mutación causa los fenotipos más graves son *NIPBL* y *HDAC8*; seguidos de *SMC1A*, *RAD21* y *SMC3* que son los genes que causan fenotipos más leves, en orden descendente. Como se puede apreciar en el gráfico que viene a continuación, se ha descrito cómo afecta la mutación de los diferentes genes en cinco categorías diferentes como son: características faciales, nivel cognitivo, crecimiento postnatal, estado de las extremidades, afectación de los diferentes aparatos del cuerpo humano, y el hecho de poseer reflujo gastroesofágico.

Se ha propuesto la hipótesis de que como solo se han encontrado mutaciones leves en *SMC1A* Y *SMC3*, las mutaciones más graves en estos genes podrían ser incompatibles con la vida (11).

Tabla 1: Correlación genotipo-fenotipo.(33)

GEN	<i>SMC3</i>	<i>RAD21</i>	<i>SMC1A</i>	<i>HDAC8</i>	<i>NIPBL</i>
Características faciales	Características faciales clásicas	Características faciales clásicas	Características faciales clásicas, pero con hipertriosis en cejas y puente nasal elevado	Características faciales clásicas, pero con hipertriosis en cejas y puente nasal elevado	Características faciales clásicas
Desarrollo cognitivo	Déficit cognitivo de leve a moderado	Déficit cognitivo de leve a moderado	Déficit cognitivo de leve a moderado	Déficit cognitivo severo	Déficit cognitivo de moderado a severo
Crecimiento postnatal	Retraso crecimiento postnatal	Retraso crecimiento postnatal	Retraso crecimiento postnatal	Retraso crecimiento postnatal	Retraso crecimiento postnatal
Características extremidades	Anomalías de extremidades leves: braquidactilia, clinodactilia	Anomalías de extremidades leves: braquidactilia, clinodactilia	Anomalías de extremidades leves: braquidactilia, clinodactilia	Anomalías de extremidades leves: braquidactilia, clinodactilia	Anomalías de extremidades leves: clinodactilia, ausencia antebrazo
Anomalías orgánicas	No anomalías orgánicas graves	No anomalías orgánicas graves	No anomalías orgánicas graves	Anomalías orgánicas graves: malformaciones cardíacas y renales	Anomalías orgánicas graves: malformaciones cardíacas, gastrointestinales, genitourinarias
Existencia de RGE	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico
Otros		Defectos vertebrales		Fontanelas amplias con cierre retardado	
GRAVEDAD	LEVE				SEVERO

Con respecto a *NIPBL* en concreto, se han encontrado mutaciones a lo largo de todo el gen, excepto en los exones 13 y 16, que parecen ser los más pequeños. Las mutaciones conocidas como codón de stop (nonsense) y cambio del marco de lectura (frame shift), están asociadas con un fenotipo más grave caracterizado por rasgos faciales típicos, retraso del desarrollo y cognitivo severo, retraso del crecimiento y anomalías estructurales tanto de las extremidades como del resto de aparatos y sistemas.

En cambio, las mutaciones puntuales (missense) están en general, asociadas a un fenotipo más leve caracterizado por ausencia de anomalías en extremidades y con menos severidad en la falta de desarrollo y crecimiento (26).

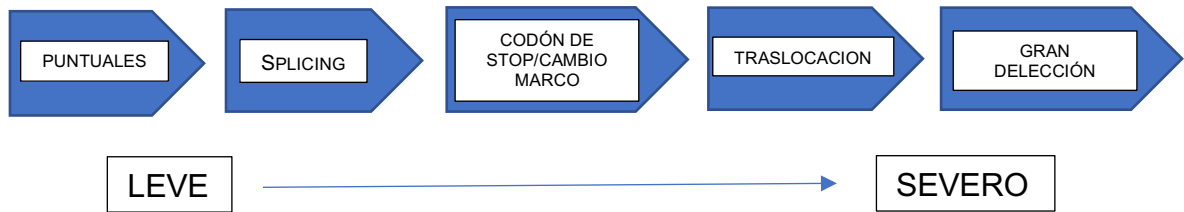


Figura 2: Diagrama representativo de la correlación genotipo-fenotipo que existe entre el tipo de mutación del gen *NIPBL* y la clínica observada (26).

Se observa que las deleciones de exones, no siempre dan la misma clínica; Así, la deleción del exón 32 da como resultado un fenotipo severo, presumiblemente porque la pérdida de este exón afecta a la habilidad de *NIPBL* para interactuar con otras proteínas. Sin embargo, la deleción de los últimos exones (del 35 al 47), da un fenotipo leve, presumiblemente porque la proteína truncada mantiene parte de su función residual. Conjuntamente, estos datos sugieren que la pérdida de secuencias largas y específicas en *NIPBL*, pueda tener un efecto aditivo en la severidad del fenotipo.

Los genes más estudiados porque fueron los primeros en descubrirse, son *NIPBL* y *SMC1A*. Sin embargo, se calcula que entre el 20 y el 30% de los pacientes con Síndrome Cornelia de Lange pueden tener genes mutados diferentes a los conocidos (34).



Figura 3: Características fenotípicas de SCDL causadas por mutaciones en diferentes genes estructurales y reguladores del complejo de cohesinas.(26)

OBJETIVOS

- 1. Describir las características clínicas y moleculares de una cohorte de pacientes de la Unidad de Referencia del Síndrome Cornelia de Lange de España seleccionados según los criterios de Kline.**
- 2. Clasificar a los pacientes con Síndrome Cornelia de Lange según los criterios diagnósticos de Kline y de gravedad de Gilis.**
- 3. Conocer la prevalencia de los principales signos y síntomas por aparatos y sistemas de los pacientes de la muestra de estudio.**

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

El material utilizado han sido las historias clínicas de 43 pacientes con SCdL que se guardan en la Unidad de Referencia del síndrome, sita en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

METODOLOGÍA

Este trabajo ha sido llevado a cabo con la colaboración del personal de la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Facultad de Medicina perteneciente a la Universidad de Zaragoza.

1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, de carácter retrospectivo, cuyo objetivo es realizar una descripción clínica y molecular de una cohorte 43 pacientes diagnosticados de Síndrome de Cornelia Lange, conocer la prevalencia específicamente de las características genéticas y signos y síntomas de estos pacientes y compararlo con la literatura.

2. Muestra de estudio

Las historias clínicas de los pacientes fueron seleccionadas de la base de datos de la Unidad de Referencia del síndrome, que está localizada en la Facultad de Medicina de Zaragoza y el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se establecieron como criterios de inclusión los criterios diagnósticos de Kline. Solo se incluyeron en la muestra los pacientes con SCdL que los cumplieran.

3. Recogida de datos

Para la recogida de datos se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en la base. De un total de 54 historias clínicas se descartaron 11, por no cumplir con los criterios de inclusión. De las 43 restantes, se recogieron cada una de las variables del estudio, así como aquellas necesarias para la determinación del diagnóstico según Kline y para la determinación del nivel de gravedad según Gillis.

Los datos clínicos utilizados fueron recogidos por los distintos especialistas de la unidad de referencia del Síndrome Cornelia de Lange.

La recogida de datos se realizó entre Febrero del 2018 y Mayo de 2018 en la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza (España).

4. Criterios diagnósticos según Kline

Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico clínico, sobre todo en pacientes de fenotipo leve, el análisis de mutaciones de los 5 genes involucrados en esta patología es fundamental. Por esto, si las pruebas moleculares identifican una mutación en uno de los genes asociados, en el caso de fenotipos graves nos será de utilidad para confirmar el diagnóstico, a la vez que en fenotipos leves para establecerlo. Por otro lado, los hallazgos clínicos deben cumplir los criterios faciales incluyendo específicamente sinofridia y 3 o más de las otras características faciales enumeradas, así como de 2 a 3 criterios de las otras 6 categorías sistémicas enumeradas. Al menos uno de los sistemas implicados debe ser de las 3 áreas principales: crecimiento, desarrollo y comportamiento.

Tabla 2: Características craneofaciales(2)

SINOFRIDIA + ≥ 3 de los siguientes:

- | | |
|----|---|
| 1. | Pestañas largas |
| 2. | Nariz corta, narinas antevertidas |
| 3. | Filtrum largo y prominente |
| 4. | Puente nasal deprimido |
| 5. | Barbilla pequeña o cuadrada |
| 6. | Labios finos y comisuras inclinadas hacia abajo |
| 7. | Paladar elevado |
| 8. | Dientes espaciados o ausentes |

Tabla 3: Criterios mayores(2)

CLINODACTILIA DEL 5° DEDO

- | |
|---|
| Pliegue palmar anormal |
| Codo dislocado/ extensión anormal |
| 1° Metacarpo acortado/ implantación proximal pulgar |
| Hallux valgus |
| Sindactilia parcial de 2°-3° dedos |
| Escoliosis |
| Pectus excavatum |
| Cadera dislocada o displasia de cadera |

Tabla 4: Criterios menores (2)

CRECIMIENTO: ≥ 2	COMPORTAMIENTO: ≥ 2	DESARROLLO: ≥ 1
Peso $p < 5$ por edad	Déficit de atención $\pm$ Hiperactividad	Retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual
Altura/ longitud $p < 5$ por edad	Comportamiento obsesivo-compulsivo	Discapacidad en el lenguaje
Perímetro cefálico $p < 5$ por edad	Ansiedad	
	Agresividad	
	Comportamiento autolesivo	
	Características del espectro autista	

Tabla 5: Criterios secundarios(2)

MUSCULOESQUELÉTICO: ≥ 1	NEUROSENSORIAL/PIEL: ≥ 3	OTROS SISTEMAS: ≥ 3
Ausencia de brazos o antebrazos	Ptosis	Malformaciones gastrointestinales
Manos pequeñas y/o pies pequeños + ≥ 2 criterios secundarios	Malformación del conducto lagrimal o blefaritis	Hernia diafragmática
Ninguno de los anteriores + ≥ 3 criterios secundarios	Miopía ≥ 6 dioptrías	ERGE
	Malformaciones mayores del ojo	Paladar hendido
	Sordera o pérdida auditiva	Disfunción cardíaca congénita
	Cutis marmorata	Micropene
	Hirsutismo generalizado	Hipospadias
	Convulsiones	Criptorquidia
	Pigmentación peripapilar	Malformaciones renales o del tracto urinario

5. Criterios de gravedad según Gillis

Además, disponemos de una Escala de Gravedad, la cual valora 3 aspectos fundamentales del cuadro (reducción en extremidades, desarrollo psicomotor y cognitivo y crecimiento), permitiendo clasificar a los pacientes entre leves, moderados y graves.

Tabla 6: Evaluación del grado de severidad del paciente con SCdL según Gillis(11)

PARÁMETRO	Clase I (Leve)	Clase II (Moderada)	Clase III (Grave)
Reducción en extremidades	No reducción	Alteraciones parciales, oligodactilia (>2 dedos en cada mano)	Alt. graves (≤ 2 dedos en una de las manos)
Desarrollo psicomotor y cognitivo	Retraso motor <2 años. Presentan capacidad de habla y comunicación	Retraso motor >2 años, habla y comunicación limitada	Retraso motor profundo, pérdida significativa de la comunicación
Crecimiento	> p75	Entre p25 y p75	< p25

***Los percentiles de la talla, el peso y el PC están referidos a las curvas modificadas para SCdL**

6. Consideraciones éticas

Para el acceso a los datos personales incluidos en las historias clínicas se firmó una declaración de confidencialidad. Además, los padres de todos los pacientes incluidos en la muestra, en el pasado dieron su consentimiento escrito para la realización de posteriores estudios como el actual.

7. Variables del estudio

- Gen mutado: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*
- Exón afectado
- Mutación ADNc
- Efecto en ARNm
- Tipo de mutación: puntual, inserción, splicing, delección
- Género: masculino o femenino
- Crecimiento intrauterino retardado
- Perinatología: Percentil de peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento
- Retraso del crecimiento postnatal: percentil menor de 25, entre 25 y 75, mayor de 75.
- Afectación craneofacial: microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, paladar hendido, anomalías dentarias (diastema), micrognatia, retromicrognatia, baja implantación pabellones auriculares.
- Retraso psicomotor, discapacidad intelectual y retraso del lenguaje.
- Alteraciones del comportamiento: hiperactividad, TDHA, agitación, agresividad, autoagresividad, autolesiones, trastornos del espectro autista, características obsesivo-compulsivas, promiscuidad.

- Malformaciones en las extremidades: manos pequeñas. Inserción proximal del pulgar, clinodactilia del 5º dedo, pliegue palmar único, pies pequeños, sindactilia de los 2º y 3er dedos, defectos de reducción de las extremidades, pectus excavatum, limitación para el movimiento de los codos, sindactilia, braquidactilia, ectrodactilia, oligodactilia.
- Síntomas otorrinolaringológicos: hipoacusia neurosensorial, hipoacusia de transmisión, otitis media serosa, sinusitis, amigdalitis de repetición, hiperacusia, sonofobia, hiperosmia.
- Síntomas oftalmológicos: ptosis, miopía, hipermetropía, astigmatismo, estrabismo, obstrucción del conducto nasolacrimal, epicanthus, pigmentación peripapilar, conjuntivitis de repetición, nistagmo, hipertelorismo.
- Afectación del Sistema Nervioso Central: anomalías estructurales, convulsiones, insomnio, hipertonía.
- Afectación de la piel: hirsutismo, cutis marmorata, tricomelia, nevus melanocítico, angiomas.
- Existencia o no de reflujo gastroesofágico
- Anomalías cardíacas congénitas: comunicación interauricular, comunicación interventricular, estenosis pulmonar, foramen oval, válvula aórtica bicúspide, ductus arterioso persistente, insuficiencia tricuspídea, estenosis mitral, insuficiencia mitral.
- Problemas genitourinarios: reflujo vesicoureteral, ectasia piélica, criptorquidia, síndrome de ovario poliquístico, ano anterior, quiste renal, hidrocele, hipoplasia de labios mayores, hipospadias, nefrolitiasis, hernia inguinal.
- Diagnóstico de Cornelia Lange según tablas de Kline
- Grado de afectación según tabla de Gilis: leve, moderado, severo.

8. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables con frecuencias y porcentajes para comprobar cuál de las variables analizadas posee mayor prevalencia en la muestra a estudio.

RESULTADOS

A continuación, se exponen varias tablas explicativas de los resultados tanto clínicos como moleculares hallados en nuestra cohorte de 43 pacientes afectados de síndrome Cornelia de Lange. Además, en el apartado de “Anexos” se incluyen las tablas que contienen todos los datos clínicos y genéticos de cada paciente revisado; a través de ellas, se extrajeron los aquí presentados.

Tabla 7: Características genéticas

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Gen mutado	<i>NIPBL</i>	24	55,8%
	<i>SMC1A</i>	3	6,9%
	<i>SMC3</i>	1	2,3%
	<i>HDAC8</i>	1	2,3%
	No conocido	14	32,5%
Tipo de mutación	Puntual	20	46,5%
	Splicing	3	6,9%
	Inserción	1	2,3%
	Delección	5	11,6%
	No conocido	14	32,5%

Tabla X: Genero y crecimiento

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Género	Masculino	20	46,5%
	Femenino	23	53,4%
Crecimiento intrauterino	Normal	20	46,5%
	Retrasado	13	30,2%
Crecimiento postnatal	p<25	37	86%
	p25-p75	5	11,6%
	p>75	1	2,3%

Tabla 8: Alteraciones craneofaciales

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Craneofacial	Microcefalia	27	62,7%
	Sinofridia	40	93%
	Cejas arqueadas	28	65,1%
	Pestañas largas	30	69,7%
	Puente nasal deprimido	16	37,2%
	Narinas antevertidas	26	60,4%
	Filtrum largo	25	58,1%

Labio superior fino	24	55,8%
Paladar elevado	21	48,8%
Paladar hendido	3	6,9%
Anomalías dentarias	9	20,9%
Micrognatia	10	23,2%
Retromicrognatia	1	2,3%
Baja implantación pabellones auriculares	1	2,3%

Además, en tres pacientes se encontró Pectus excavatum lo que representa un porcentaje del 6,9%

Tabla 9: Desarrollo psicomotor y alteraciones del comportamiento

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Psicomotor	Retraso psicomotor	32	74,4%
	Discapacidad intelectual	35	81,3%
	Retraso del lenguaje	31	72%
Alteraciones del comportamiento	Hiperactividad	2	4,6%
	TDHA	10	23,2%
	Agitación	1	2,3%
	Agresividad	13	30,2%
	Autoagresividad	5	11,6%
	Autolesiones	2	4,6%
	Trastornos del espectro autista	3	6,9%
	Características obsesivo-compulsivas	1	2,3%
	Promiscuidad	1	2,3%

Tabla 10: Malformaciones en las extremidades

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Malformaciones extremidades	Manos pequeñas	10	23,2%
	Inserción proximal del pulgar	9	20,9%
	Clinodactilia 5º dedo	19	44,1%
	Pliegue palmar único	13	30,2%
	Pies pequeños	5	11,6%
	Sindactilia 2º y 3º dedos	15	34,8%
	Defectos reducción extremidades	0	0%
	Limitación movimiento codos	6	13,9%
	Braquidactilia	3	6,9%
	Ectrodactilia	1	2,3%
	Oligodactilia	2	4,6%

Tabla 11: Resto de manifestaciones clínicas

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Alteraciones gastrointestinales	Reflujo gastroesofágico	19	44,1%
	Malformaciones gastrointestinales	2	4,6%
	Vómitos	16	37,2%
Anomalías cardíacas congénitas	CIA	9	20,9%
	CIV	3	6,9%
	Estenosis pulmonar	3	6,9%
	Foramen oval	1	2,3%
	Válvula aórtica bicúspide	1	2,3%
	DAP	1	2,3%
	Insuficiencia tricuspídea	1	2,3%
	Estenosis mitral	1	2,3%
	Insuficiencia mitral	1	2,3%
Problemas genitourinarios	Reflujo vesicoureteral	1	2,3%
	Ectasia piélica	3	6,9%
	Criptorquidia	5	11,6%
	Síndrome de ovario poliquístico	1	2,3%
	Ano anterior	1	2,3%
	Quiste renal	1	2,3%
	Hidrocele	1	2,3%
	Hipoplasia labios mayores	2	4,6%
	Hipospadias	2	4,6%
	Nefrolitiasis	1	2,3%
	Hernia inguinal	1	2,3%
Síntomas otorrinolaringológicos	Hipoacusia	12	27,9%
	Otitis/Sinusitis/Amigdalitis	10	23,2%
Síntomas oftalmológicos	Ptoxis	14	32,5%
	Miopía	7	16,2%
	Hipermetropía	2	4,6%
	Astigmatismo	5	11,6%
	Estrabismo	8	18,6%
	Obstrucción conducto nasolacrimal	4	9,3%
Afectación SNC	Convulsiones	4	9,3%
	Anomalías estructurales	3	6,9%
Afectación dermatológica	Hirsutismo generalizado	19	44,1%
	Cutis marmorata	7	16,2%

Tabla 12: Criterios diagnósticos

		Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Diagnóstico SCdL según Kline		43	100%
Gravedad SCdL según Gilis	Leve	11	25,5%
	Moderado	22	51,1%
	Severo	10	23,2%

DISCUSIÓN

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una patología malformativa y del desarrollo de origen genético que cursa con la afectación de un gran número de aparatos y sistemas. Se trata de una enfermedad rara de muy baja frecuencia, que solo puede ser bien abordada, desde la existencia de Unidades de Referencia que agrupen los casos y que permitan la atención especializada de profesionales expertos. Este estudio ha requerido de la lectura y revisión de más de 54 historias clínicas proporcionadas por la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza, que actúa como centro de referencia del SCdL a nivel español. Se ha hecho una recogida exhaustiva y pormenorizada de todas las características genéticas y de los signos y síntomas clínicos de cada paciente. El estudio, de carácter descriptivo y retrospectivo, es uno de los más amplios que se han presentado, siendo solo superado por los del grupo norteamericano (2, 25) e italiano (6).

De los 43 pacientes seleccionados por cumplir con los criterios de Kline (2), 23 resultaron ser mujeres (53,4%), y 20 varones (46,5%). Estos resultados difieren de los obtenidos en un reciente estudio sobre 73 pacientes italianos, en el que el porcentaje de varones fue claramente superior (33 mujeres por 40 varones). Este detalle tiene interés, si consideramos que parte de los pacientes tienen afectados genes ligados al cromosoma X (6).

Con respecto al diagnóstico genético de la cohorte analizada, 24 de los pacientes presentaron mutaciones en el gen *NIPBL* (55,8%), 3 en el gen *SMC1A* (6,9%) y 1 en el gen *SMC3* y *HDAC8* (2,3%). La literatura refleja resultados análogos para los genes *NIPBL* y *SMC1A*, que son los mas prevalentes (9,37), pero, en esta serie, solo hay un paciente con mutación en *HDAC8*, cuando lo habitual es que este gen tenga una frecuencia de afectación similar al *SMC1A* (10). Por el contrario, la serie incluye un paciente con mutación en *SMC3*, al que la literatura asigna frecuencias de afectación por debajo del 1%.

En cuanto al tipo de mutación, independientemente del gen afectado, 20 de nuestros pacientes tenían una mutación puntual (cambio de base) (46,5%), 5 presentaban una delección (11,6%), 3 una mutación de splicing (6,9%) y 1, una inserción (2,3%). Además, los resultados sugerían que en esta serie se cumple la relación entre gravedad de la mutación y gravedad del fenotipo (26). Así, las mutaciones que provocan la ruptura del marco de lectura, suelen dar lugar a una clínica más grave, mientras que las mutaciones puntuales, que apenas generan un cambio de un aminoácido, tienen una clínica más leve (7). Sin embargo, la norma no se cumple siempre, así en nuestro grupo la paciente con la mutación 2150 de una leucina por prolina en el gen *NIPBL* tenía, hasta que falleció, uno de los cuadros clínicos más graves, con monodactilia bilateral.

Hace unos años, era frecuente que las series estudiadas tuvieran un número muy variable de pacientes con diagnóstico genético, oscilando desde el 45% hasta el 80% (34). La introducción de los criterios diagnósticos de Kline (2) ha reducido considerablemente estas diferencias. En

nuestro caso, el primer estudio de una cohorte de pacientes españoles con SCdL mostraba que sólo un 47% tenían diagnóstico genético (34). El motivo era que la serie incluía pacientes con clínica límite, lo que ahora se conoce como espectro Cornelia, sin mutación en los genes clásicos. Esta concepción amplia del síndrome, facilitaba el hallazgo de nuevos genes causales, pero dificultaba la comparación con otras series. En este caso, la aplicación estricta de los criterios de selección de Kline, ha reducido el tamaño de la muestra de 54 a 43 casos, pero ha aumentado el porcentaje de pacientes con diagnóstico de mutación hasta el 67,5%, valores que son similares a otros publicados (11, 35, 36). Sorprendentemente, la última serie analizada del grupo italiano, aun aplicando los mismos criterios, ha alcanzado un porcentaje de diagnóstico de solo el 46% de los pacientes estudiados (6).

Pero también ha sido objeto importante de este trabajo perfilar los diagnósticos clínicos de los pacientes afectados (6). Con este fin, todos los sujetos fueron evaluados tanto con los criterios de Kline, como con los criterios de Gillis; ambos expuestos en el apartado de material y métodos. De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por Kline, todos los pacientes cumplían con el mínimo, ya que el hecho de tener un diagnóstico positivo era el criterio básico de inclusión en el estudio. Por otro lado, según los criterios de gravedad propuestos por Gillis, se pudo dividir a los pacientes en tres categorías en relación a su grado de afectación clínica; 11 de ellos (25,6%) mostraron un fenotipo leve, sin afectación de las extremidades, con un retraso motor menor de 2 años, manteniendo la capacidad de comunicación y sin afectación del crecimiento y desarrollo que suele estar por encima del percentil 75. Otros 22 (51,1%), presentaron un fenotipo moderado, con alguna alteración de las extremidades, un retraso motor más marcado, limitación de la comunicación y un desarrollo conservado entre el percentil 25 y el 75. Los 10 pacientes restantes presentaron un fenotipo severo, con alteraciones graves de las extremidades, un profundo retraso motor, además de una pérdida significativa del habla y la comunicación, y un retraso del desarrollo, frecuentemente por debajo del percentil 25 (23,3%).

De los individuos a los cuales se evaluó como de fenotipo severo, 6 poseían mutación en *NIPBL* (31,5%) y 1 en *SMC1A* (33,3%). De aquellos con fenotipo moderado, 10 tenían mutado *NIPBL* (52,6%) y 3, mutaciones en *SMC1A*, *SMC3* y *HDAC8* respectivamente. Y de aquellos con fenotipo leve, 3 tenían mutado *NIPBL* (15,7%), y 1 *SMC1A* (33,3%). Sin embargo, en el estudio realizado por Sakira Rohatgi, de una cohorte de 31 pacientes, el 80% de los pacientes con fenotipo severo tenían mutación en *NIPBL* (37). A pesar de las diferencias entre los distintos estudios, parece claro que los casos más graves suelen tener afectado el gen *NIPBL*, y que la afectación de los otros genes suele producir casos más moderados o leves.

De todas maneras, el avance en el diagnóstico del síndrome y la calidad de la asistencia médica, ha mejorado notablemente la evolución de estos pacientes, yendo en aumento el número de pacientes que alcanzan la edad adulta (6).

A la hora de hablar del crecimiento es importante distinguir entre crecimiento intrauterino o prenatal, y crecimiento postnatal. Con respecto al crecimiento prenatal, nuestra muestra presentó

20 pacientes con crecimiento normal (46,5%), y 13 con crecimiento intrauterino retrasado. A su vez, los datos sobre el crecimiento postnatal se recogieron y calcularon dividiendo a los pacientes en tres categorías, diferenciándolos según los percentiles que Gillis plasmaba en sus criterios para calcular la gravedad (menor de 25, entre 25 y 75, y mayor de 75) (11). Según esto, 37 de los individuos presentaron percentiles menores de 25 (86%), 5 tenían percentiles entre 25 y 75 (11,6%) y solamente 1, percentiles mayores de 75 (2,3%). Como se puede observar, nuestra muestra tiene un crecimiento postnatal mayoritariamente retrasado en relación a la población normal. Todo ello es similar a lo descrito en los artículos de A.D. Kline y A Selicorni, aunque este último, encontraba en su muestra de 73 pacientes italianos, unos percentiles de estatura y peso algo superiores a los de nuestro estudio. Ambos artículos, también apuntaban, el problema de la obesidad en adolescentes y adultos jóvenes, y resaltaban la importancia de mantener unos hábitos nutricionales adecuados en estos pacientes (2, 6), algo con lo que estamos absolutamente de acuerdo.

En relación a las habilidades cognitivas y motoras, en nuestra cohorte, 32 pacientes presentaron retraso psicomotor (74,4%), 35 discapacidad intelectual (81,3%) y 31 retraso del lenguaje (72%). Igual que en otros estudios, el retraso del desarrollo psicomotor e intelectual es una constante en estos pacientes. De algún modo, aquí se cumple la idea, de que cualquier alteración, por leve que sea, de los genes del desarrollo cursa con discapacidad intelectual y alteraciones de la personalidad. Kline encuentra resultados análogos con una asociación importante entre discapacidad intelectual y afectación del área del lenguaje (2). En nuestra serie, son también frecuentes las alteraciones del comportamiento, entre las cuales destacan, la agresividad en 13 individuos (30,2%), el TDHA en 10 individuos (23,2%) y la autoagresividad en 5 (11,6%). Otras alteraciones como son los trastornos del espectro autista, la hiperactividad, los comportamientos obsesivo-compulsivos, la agitación y la promiscuidad se encuentran en una frecuencia de 6,9%, 4,6% y 2,3% respectivamente. La bibliografía confirma estos hallazgos e incluso añade más variedad, con múltiples alteraciones del comportamiento asociadas con el síndrome (38).

Estamos ante un síndrome polimalformativo, con una elevada prevalencia de alteraciones craneofaciales y de las extremidades superiores, que se pone de manifiesto en toda la literatura consultada (1, 2, 6). Con respecto a las malformaciones craneofaciales, los signos más frecuentes de la serie fueron la sinofridia, encontrada en 40 pacientes (93%), las pestañas largas en 30 pacientes (69,7%), las cejas arqueadas en 28 (65,1%), la microcefalia en 27 (62,7%), las narinas antevertidas en 26 (60,4%), el filtrum largo en 25 (58,1%) y el labio superior fino en 24 (55,8%). El resto de anomalías que se revisaron en las historias clínicas, como el puente nasal deprimido, el paladar elevado o hendido, las anomalías dentarias, la micrognatia, la retromicrognatia y la baja implantación de los pabellones auriculares, estuvieron muchas veces presentes, pero con una frecuencia menor del 50% en nuestra cohorte. Todos estos resultados concuerdan con los datos encontrados en la literatura. Ya en la revisión clínica del SCdL del año 2007(2), Anthony Kline indicaba que los signos craneofaciales más frecuentes eran la sinofridia con cejas arqueadas y pestañas largas (98%) (2).

Otras malformaciones importantes, además de las craneofaciales, son las de las extremidades. Los defectos con mayor número de manifestaciones entre los pacientes de nuestra cohorte fueron: la clinodactilia del 5º dedo, teniendo lugar en un total de 19 pacientes (44,1%), la sindactilia del 2º y 3º dedo en 15 pacientes (34,8%), el pliegue palmar único en 13 pacientes (30,2%) y las manos pequeñas en 10 pacientes (23,2%); las demás malformaciones que se estudiaron tuvieron una frecuencia inferior a las anteriores. Comparando nuestros resultados con la bibliografía revisada podemos afirmar que las poblaciones estudiadas, aunque difieren mucho en número, son similares en el tipo de las malformaciones estadística y clínicamente hablando; ya que se exponen las manos pequeñas, el pliegue palmar único, y la clinodactilia del 5º dedo, como los signos malformativos en extremidades superiores más frecuentes de estas poblaciones (86%/90%) (2, 7). También se destaca, que los pacientes con mutaciones en *NIPBL* tienen defectos en las extremidades más frecuentemente (18), algo que también ocurre en nuestra muestra. Además, se afirma que existe un cierto patrón de simetría, y un aumento de la severidad en las extremidades derechas en los individuos con defectos asimétricos (7). Esto último se demuestra, de una manera fehaciente, en uno de nuestros pacientes.

A continuación, se describen las complicaciones clínicas del SCdL y su prevalencia tanto en nuestro estudio como en la literatura revisada.

Sin duda, la complicación más importante a la que se enfrentan nuestros pacientes es el reflujo gastroesofágico, que según la bibliografía es una complicación en aumento de la infancia a la juventud, y es una de las causas más comunes de muerte, por el gran riesgo de broncoaspiración y de neumonías por broncoaspiración.

Como cabía esperar, el reflujo gastroesofágico es la complicación médica más común observada en nuestra cohorte, aunque la frecuencia en nuestra serie es inferior a la de la bibliografía. Se encontró en 19 pacientes (44,1%), mientras que Selicorni y coautores narran un 71% de afectados en su cohorte. Además, cabe destacar que 11 individuos con reflujo gastroesofágico de nuestra muestra tenían mutación en *NIPBL*, aunque sólo 3 estaban catalogados de fenotipo severo. Así que, que en este caso, no se puede establecer una correlación entre la gravedad del paciente y la severidad de las complicaciones médicas, tal como describe la literatura(12). Asimismo, las otras dos variables recogidas los vómitos y las malformaciones intestinales (como la malrotación intestinal que ocurre en un 10% de los pacientes con SCdL) (2) se encontraron en un 37,2% y en un 4,6% de los pacientes respectivamente (6, 11-13).

La segunda complicación más grave son las anomalías cardíacas congénitas. La literatura tiende a dividir los pacientes en un grupo con defectos cardíacos únicos y otro con varios defectos cardíacos. Siguiendo el mismo esquema de los 14 pacientes de nuestra serie con problemas cardíacos (32,6%), 8 tenían un defecto cardíaco único (57%), mientras que los 6 restantes (42,8%), presentaban varios defectos al mismo tiempo. De los pertenecientes al primer grupo, 3 tenían comunicación interauricular (37,5%), 2 comunicación interventricular (25%), 1 estenosis pulmonar (12,5%) y otro, válvula aórtica bicúspide (12,5%). Asimismo, de los pertenecientes al segundo grupo,

2 tenían comunicación interauricular y estenosis pulmonar (33,3%), otro, comunicación interauricular y foramen oval (16,6%), otro, comunicación interauricular, más ductus arterioso persistente, más insuficiencia tricuspídea, y el último, estenosis e insuficiencia mitral ligeras. Además, 2 de un total de 14, se sometieron a cirugía reparadora de los defectos septales (14,2%). Igual que en la literatura, no parece existir correlación entre el gen mutado y el tipo de anomalía cardíaca. Los tipos de malformaciones y las frecuencias halladas en nuestra cohorte son bastante similares a las descritas en la literatura (2, 6, 16).

Los problemas genitourinarios se consideran los siguientes en prevalencia. Con respecto a las anomalías genitales, la literatura destaca la criptorquidia (45%), las hipospadias, la hipoplasia de labios mayores y el útero bicórneo como las de mayor frecuencia; y en relación con los problemas renales y urinarios destaca la displasia, hipoplasia y agenesias renales, y el reflujo vesicoureteral. Observando nuestra muestra, podemos ver que 15 pacientes están afectados de este tipo de patologías (34,8%). Sin embargo, en comparación con lo leído en la bibliografía, los problemas que más se dan en nuestra cohorte son la criptorquidia (11,6%) y la ectasia piélica (6,9%). Además, según los datos recogidos, nuestros pacientes tenían patología genitourinaria no nombrada en la bibliografía como, por ejemplo, síndrome del ovario poliquístico (2,3%), ano anterior (2,3%), quiste renal (2,3%), hidrocele (2,3%), o nefrolitiasis (2,3%). Aun así, los porcentajes que reflejan afectación son mucho menores en nuestra cohorte que en los estudios revisados (10).

Respecto a las complicaciones del sistema nervioso central, 4 de nuestros pacientes sufrían convulsiones (9,3%), y a otros 3 se les diagnosticó de anomalías estructurales como hipoplasia del cuerpo calloso o ventriculomegalia (6,9%). Igual que en el apartado anterior, las manifestaciones del sistema nervioso central son parecidas a las referidas en la literatura; en cambio, la frecuencia en nuestra muestra es menor a la esperada. También llama la atención, el no haber encontrado pacientes diagnosticados de epilepsia, ya que es una de las complicaciones frecuente (26%) del SCdL (2, 6).

De todos los pacientes estudiados, 19 tenían complicaciones otorrinolaringológicas (44,1%). De ellos, 12, tenían algún tipo de hipoacusia, ya sea neurosensorial o de transmisión (27,9%) y 10, padecían de otitis, sinusitis o amigdalitis de repetición (23,2%). Asimismo, 24 pacientes estaban afectados oftalmológicamente hablando (55,8%). Por lo tanto, podemos afirmar, que en nuestra muestra fueron más prevalentes los síntomas oftalmológicos que los otorrinolaringológicos, siendo el síntoma más frecuente la ptosis dándose en 14 pacientes (32,5%), seguido del estrabismo (18,6%) y de la miopía (16,2%). Si comparamos nuestros datos con la bibliografía podemos observar como los síntomas más frecuentes en nuestra muestra son los mismos que podemos leer en la literatura, y que muchas veces no son del todo fiables ya que la exploración en estos pacientes suele ser dificultosa. También podemos leer la correlación existente entre padecer este tipo de complicaciones, y el grado de severidad del paciente; algo que no podemos afirmar en nuestra serie (2, 6, 20-24).

Por último, las alteraciones dermatológicas también forman parte del espectro de complicaciones clínicas del SCdL, aunque están menos estudiadas debido al bajo grado de

severidad que aportan al fenotipo del paciente. Las más importantes por la frecuencia en la que se dan son, el hirsutismo generalizado (44,1%) y la cutis marmorata telangiectásica (16,2%).

CONCLUSIONES

1. La selección de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange aplicando los criterios de Kline, aumenta el porcentaje de pacientes con diagnóstico génico positivo, pero disminuye los pacientes con clínica límite que actualmente incluimos dentro del llamado Espectro Cornelia. En nuestro caso particular, el número de pacientes con diagnóstico Cornelia pasó de 54 a 43, mientras que el porcentaje de pacientes con diagnóstico de mutación llegó al 67,5%. En un estudio previo de nuestro grupo solo se llegó al 47%.
2. El hecho de que se mantenga siempre un porcentaje de pacientes sin diagnóstico molecular sugiere que todavía quedan genes por descubrir.
3. Los genes mutados más frecuentes en nuestra muestra coinciden con los de la literatura (*NIPBL* -55,8%- y *SMC1A* -6,9%-), al contrario que *HDAC8* que tiene una frecuencia mucho menor a la esperada.
4. Independientemente del gen afectado, el tipo de mutación más común fue la puntual de cambio de base (46,5%). En nuestra serie se cumple la relación entre gravedad de la mutación y gravedad del fenotipo. Sin embargo, se describe un caso en el que, con una mutación puntual se generaba un fenotipo severo.
5. Atendiendo a los criterios de gravedad de Gillis en nuestra serie se encontraron 10 pacientes de fenotipo severo (23,3%), 22 de fenotipo moderado (51,1%) y 11 de fenotipo leve (25,6%). En general los casos más graves fueron producidos por afectación del gen *NIPBL*.
6. Dentro de las afectaciones típicas del síndrome, las más frecuentes fueron: el retraso de crecimiento pre y postnatal, este último fue más grave con un 86% de los casos por debajo del percentil 25; la discapacidad intelectual (81,3%); el retraso del lenguaje (72%); el retraso psicomotor (74,4%); las malformaciones craneofaciales como sinofridia (93%) y microcefalia (62,7%); y las malformaciones de extremidades como la clinodactilia del 5º dedo, (44,1%) y la sindactilia del 2º y 3º dedo (34,8%). El gen más frecuentemente afectado en estas últimas fue el *NIPBL*.
7. Las complicaciones médicas más comunes fueron las oftalmológicas (55,8%), las otorrinolaringológicas (44,1%) y el hirsutismo (44,1%). Pero las más graves, incluyeron: el reflujo gastroesofágico (44,1%); los problemas genitourinarios (34,8%), como criptorquidia y ectasia piélica; y los problemas cardíacos (32,6%), como la comunicación interauricular y la estenosis pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opitz JM, Segal AT, Lehrke R, Nadler H. Brachmann/De Lange Syndrome. *Lancet*. 1964;2(7367):1019.
2. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, FitzPatrick DR, et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(12):1287-96.
3. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(1):51-9.
4. Boyle MI, Jespersgaard C, Brondum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tumer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*. 2015;88(1):1-12.
5. Kousseff BG, Thomson-Mearns J, Newkirk P, Root AW. Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47(7):1050-2.
6. Mariani M, Decimi V, Bettini LR, Maitz S, Gervasini C, Masciadri M, et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: A report of 73 Italian patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(2):206-13.
7. Mehta D, Vergano SA, Deardorff M, Aggarwal S, Barot A, Johnson DM, et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(2):155-62.
8. Oliosio G, Passarini A, Atzeri F, Milani D, Cereda A, Cerutti M, et al. Clinical problems and everyday abilities of a group of Italian adolescent and young adults with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(11):2532-7.
9. Oliver C, Bedeschi MF, Blagowidow N, Carrico CS, Cereda A, Fitzpatrick DR, et al. Cornelia de Lange syndrome: extending the physical and psychological phenotype. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(5):1127-35.
10. Kline AD, Calof AL, Lander AD, Gerton JL, Krantz ID, Dorsett D, et al. Clinical, developmental and molecular update on Cornelia de Lange syndrome and the cohesin complex: abstracts from the 2014 Scientific and Educational Symposium. *Am J Med Genet A*. 2015;167(6):1179-92.
11. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A, et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):610-23.
12. Luzzani S, Macchini F, Valade A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A*. 2003;119A(3):283-7.
13. Macchini F, Fava G, Selicorni A, Torricelli M, Leva E, Valade A. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange Syndrome. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1407-10.
14. Selicorni A, Colli AM, Passarini A, Milani D, Cereda A, Cerutti M, et al. Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(6):1268-72.
15. Chatfield KC, Schrier SA, Li J, Clark D, Kaur M, Kline AD, et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: phenotype and genotype analysis. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2499-505.
16. Tsukahara M, Okamoto N, Ohashi H, Kuwajima K, Kondo I, Sugie H, et al. Brachmann-de Lange syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet*. 1998;75(4):441-2.
17. Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):333-6.
18. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet*. 1993;47(7):940-6.
19. Avagliano L, Grazioli P, Mariani M, Bulfamante GP, Selicorni A, Massa V. Integrating molecular and structural findings: Wnt as a possible actor in shaping cognitive impairment in Cornelia de Lange syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):174.
20. Marchisio P, Selicorni A, Pignataro L, Milani D, Baggi E, Lambertini L, et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(4):426-32.
21. Marchisio P, Selicorni A, Bianchini S, Milani D, Baggi E, Cerutti M, et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(7):1045-8.
22. Hamilton J, Clement WA, Kubba H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(9):1548-50.

23. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(9):1044-6.
24. Nallasamy S, Kherani F, Yaeger D, McCallum J, Kaur M, Devoto M, et al. Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):552-7.
25. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet.* 2004;36(6):631-5.
26. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID, Musio A. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Mutat.* 2013;34(12):1589-96.
27. Pie J, Puisac B, Hernandez-Marcos M, Teresa-Rodrigo ME, Gil-Rodriguez M, Baquero-Montoya C, et al. Special cases in Cornelia de Lange syndrome: The Spanish experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):198-205.
28. Huisman S, Mulder PA, Redeker E, Bader I, Bisgaard AM, Brooks A, et al. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am J Med Genet A.* 2017;173(8):2108-25.
29. Gil-Rodriguez MC, Deardorff MA, Ansari M, Tan CA, Parenti I, Baquero-Montoya C, et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Hum Mutat.* 2015;36(4):454-62.
30. Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature.* 2012;489(7415):313-7.
31. Boyle MI, Jespersgaard C, Nazaryan L, Bisgaard AM, Tumer Z. A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome - review of the literature. *Clin Genet.* 2017;91(4):647-9.
32. Marcos-Alcalde I, Mendieta-Moreno JI, Puisac B, Gil-Rodriguez MC, Hernandez-Marcos M, Soler-Polo D, et al. Two-step ATP-driven opening of cohesin head. *Sci Rep.* 2017;7(1):3266.
33. Ireland M, Burn J. Cornelia de Lange syndrome--photo essay. *Clin Dysmorphol.* 1993;2(2):151-60.
34. Pie J, Gil-Rodriguez MC, Ciero M, Lopez-Vinas E, Ribate MP, Arnedo M, et al. Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(4):924-9.
35. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet.* 2006;38(5):528-30.
36. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):485-94.
37. Rohatgi S, Clark D, Kline AD, Jackson LG, Pie J, Siu V, et al. Facial diagnosis of mild and variant CdLS: Insights from a dysmorphologist survey. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(7):1641-53.
38. Parisi L, Di Filippo T, Roccella M. Behavioral Phenotype and Autism Spectrum Disorders in Cornelia de Lange Syndrome. *Ment Illn.* 2015;7(2):5988.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla explicativa de los datos clínicos y moleculares de cada paciente de la muestra de estudio

Paciente	C0001	C0002	C0003	C0004	C0006	C0007	C0008
Gen mutado	X	SMC1A	X	X	X	HDAC8	X
Exón		4				6	
Mutación ADNc		c.587G>A				c.562G>A	
Efecto en ARNm		p. R196H				p.A188T	
Tipo de mutación		Puntual				Puntual	
Género	M	F	F	F	F	F	F
Crecimiento	SI	X	SI	X	X	X	X
intrauterino retardado							
Peso al nacimiento (gr)	p>3	p10			p>3	p10	p>3
Longitud al nacimiento (cm)	p>3	p10			p>3	p10	p>3
Perímetro cefálico al nacimiento	p>3	p10			p>3	p10	p>3
Retraso crecimiento postnatal	SI	NO			NO	NO	NO
Craneofacial	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior delgado, paladar elevado	Microcefalia, braquicefalia, cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas.	Microcefalia, cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo.	Microcefalia, cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino.	Microcefalia, sinofridia, puente nasa deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, anomalías dentarias.	Sinofridia, cejas arqueadas, labio superior fino.	Microcefalia, sinofridia, puente nasa deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, anomalías dentarias.
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+	+	+
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+	+
Retraso del lenguaje	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Alteraciones del comportamiento	TDHA, agitación y autoagresividad.	TDHA	NO	Trastornos del espectro	TDHA	Trastornos del espectro autista	TDHA
Malformaciones en las extremidades	Dedos romos y cortos, pulgar ancho	Clinodactilia 5º dedo	Ectrodactilia mano izq, acortamiento radio y cubito	NO	Manos pequeñas, acortamiento del primer MTC	Pies en talo-valgo	Manos pequeñas, acortamiento del primer MTC
Síntomas otorrinolaringológicos	Hipoacusia	NO	NO	NO	NO	Hipoacusia leve, sinusitis de repetición	NO
Síntomas oftalmológicos	Ptoxis, estrabismo congénito, nistagmo rotatorio	Ptoxis	NO	NO	Miopía, obstrucción conducto nasolacrimal, strabismo divergente con exoforia y Sdm en V	Miopía, pigmentación peripapilar	Miopía, obstrucción conducto nasolacrimal, estrabismo divergente con exoforia y Sdm en V
SNC	Convulsiones	EEG anormal			Hirsutismo, alteración pigmentación espalda.	Insomnio	Hirsutismo, alteración pigmentación espalda.
Piel	Hirsutismo, tricomelia.	Nevus melanocítico			+	-	+
Reflujo gastroesofágico	+	+	-	-			
Anomalías cardiovasculares	CIA	CIA tipo OS	CIV	NO	Estenosis pulmonar con CIA	Estenosis pulmonar con CIA	Estenosis pulmonar con CIA
Problemas genitourinarios	NO	NO	Reflujo vesicoureteral	NO	Ectasia resuelta	NO	Ectasia resuelta
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gilis	Moderado	Leve	Moderado	Leve	Moderado	Moderado	Moderado

Paciente	C0010	C0013	C0014	C0018 (fallecido)	C0021	C0023
Gen mutado	NIPBL	SMC1A	NIPBL	NIPBL	NIPBL	NIPBL
Exón	3	5	10	37	30	20
Mutación ADNc	c.230+1G>A	c.802_804delAAG	c.2146C>T	c.6449T>C	c.5689_6691delAAT	c.4321G>T
Efecto en ARNm	p.L22QfsX3	p.K268del	p.Q716X	p.L2150P	p.N1897	p.F1442KfsX3
Tipo de mutación	Puntual	Delección	Puntual	Puntual	Delección	Puntual
Género	M	F	F	F	M	F
Crecimiento intrauterino retardado	SI	SI	SI	X	X	SI
Peso al nacimiento (gr)	p<10	p<3	p<3	p<3	p50	p<3
Longitud al nacimiento (cm)	p10	p<3	p<3	p<3	p50	p<3
Perímetro cefálico al nacimiento	p<3	p<3	p<3	p<3	p10	p<3
Retraso crecimiento postnatal	NO	SI	SI	SI	NO	SI
Craneofacial	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, micrognatia.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, punete deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, paladar hendido.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, micrognatia.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior elevado, paladar hendido.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, anomalías dentarias.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, micrognatia.
Retraso psicomotor	-	+	+	-	+	+
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+
Retraso del lenguaje	NO	SI	SI	X	SI	SI
Alteraciones del comportamiento	NO	NO	NO	X	Agresividad	NO
Malformaciones en las extremidades	Pliegue palmar único	Manos pequeñas, inserción proximal del pulgar, pliegue palmar único mano izq, sindactilia dedos del pie	Manos pequeñas, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, sindactilia dedos del pie	Pies varos	Inserción proximal del pulgar, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único	Limitación movimiento codos
Síntomas otorrinolaringológicos	NO	NO	Hipoacusia	Hipoacusia	Hipoacusia bilateral, otitis	Otitis crónica
Síntomas oftalmológicos	Obstrucción conducto nasolacrimal	NO	Ptoxis	NO	Conjuntivitis recurrentes	Ptoxis, astigmatismo e hipermetropía
SNC						Anomalía estructural
Piel		Hirsutismo	Hirsutismo		Hirsutismo	Cutis marmorata
Reflujo gastroesofágico	-	+	+	-	+	+
Anomalías cardiovasculares	NO	NO	Estenosis pulmonar	NO	NO	NO
Problemas genitourinarios	Orquidopexia	SOP	NO	Ano anterior	Quiste renal izq, criptorquidia, hidrocele	Hipoplasia labios mayores
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gillis	Moderado	Severo	Severo	Severo	Moderado	Severo

Paciente	C0024	C0027	C0032	C0033	C0038	C0039
Gen mutado	NIPBL	X	NIPBL	NIPBL	NIPBL	NIPBL
Exón	10.4		5		36	41
Mutación ADNc	c.2479_2480delAG		c. 468T>G	c.133C>T	c.6316G>T	c.7012G>C
Efecto en ARNm	P.R827GfsX2		p.N156K	p.R45X	p.Val2106Leu	p.Ala2338Pro
Tipo de mutación	Delección		Puntual	Puntual	Puntual	Puntual
Género	F	F	F	M	F	F
Crecimiento intrauterino retardado	SI	NO	X	X	NO	Embarazo sin controlar
Peso al nacimiento (gr)	p<3	p15	p7	p<3	p20	p10
Longitud al nacimiento (cm)	p<3	p20	p<3	p<3	p20	p10
Perímetro cefálico al nacimiento	p<3		p7	p<3	p10	
Retraso crecimiento postnatal	SI	NO	NO	SI	NO	NO
Craneofacial	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, filtrum largo, labio superior fino, anomalías dentarias, micrognatia.	Microcefalia, sinofridia, narinas antevertidas, filtrum prominente, paladar elevado	Braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, paladar elevado, anomalías dentarias.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, paladar hendido, anomalías dentarias.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, labio superior fino, paladar elevado, micrognatia.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, filtrum largo, labio superior fino, anomalías dentarias, micrognatia.
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+	+
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+
Retraso del lenguaje	SI	NO	SI	SI	SI	SI
Alteraciones del comportamiento	Autoagresividad	TDHA, agresividad	SI	NO	NO	Agresividad
Malformaciones en las extremidades	Pliegue palmar único, sindactilia dedos del pie, oligodactilia bilateral, limitación movilidad codo, hipoplasia mesomélica	Clinodactilia 5º dedo, sindactilia dedos pies	Manos pequeñas, inserción proximal del pulgar, clinodactilia 5º dedo, pies pequeños, sindactilia dedos pie	Manos pequeñas, inserción proximal del pulgar, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, pies pequeños, sindactilia dedos pie, braquidactilia	Clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, sindactilia dedos pie, surco transversal palmar bilateral	Manos pequeñas, inserción proximal pulgar, clinodactilia 5º dedo, limitación movilidad codo, campodactilia
Síntomas otorrinolaringológicos	Hipoacusia, otitis, sinusitis	NO	Otitis crónica	NO	Sonofobia, hiperosmia	NO
Síntomas oftalmológicos	Ptosia, miopía, conjuntivas nónicas, hipertelorismo, astigmatismo	Estrabismo, hipermetropía	Obstrucción conducto nasolacrimal, astigmatismo	Ptosia, miopía, astigmatismo	NO	Ptosia, miopía
SNC	Convulsiones	Hipoplasia cuerpo calloso, ventriculomegalia	Convulsiones			
Piel	Hirsutismo, cutis marmoreada.	Hirsutismo	Hirsutismo	Hirsutismo, cutis marmoreada.	Hirsutismo	Hirsutismo
Reflujo gastroesofágico	-	-	+	+	+	¿
Anomalías cardiovasculares	CIA Y FO	CIA-OS	NO	Válvula aórtica bicúspide	NO	NO
Problemas genitourinarios	Ectasia renal izquierda	NO	NO	Criptorquidia bilateral	NO	NO
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gills	Severo	Leve	Moderado	Moderado	Leve	Severo

Paciente	C0040	C0041 (fallecido)	C0043	C0044	C0051	C0051c
Gen mutado	NIPBL	NIPBL	NIPBL	NIPBL	NIPBL	NIPBL
Exón	32	10	29	40	47.2	47
Mutación ADNc	c.5862+2insGAG	c.3060_3063delAGG	c.547C>T	c.6893G>A	c.8387A>G	c.8387A>G
Efecto en ARNm	p.Leu1955Valfs*16	p.Glu1021Thrfs*22	p.S1824L	p.Arg2298His	p.Tyr2796Cys	p.Tyr2796Cys
Tipo de mutación	Inserción	Delección	Puntual	Puntual	Puntual	Puntual
Género	F	M	F	F	M	M
Crecimiento intrauterino retardado	SI	SI	Embarazo sin controlar	SI	Embarazo sin controlar	Embarazo sin controlar
Peso al nacimiento (gr)	p<10	p<10			p10	p50
Longitud al nacimiento (cm)		p<10			p10	p50
Perímetro cefálico al nacimiento					p<10	
Retraso crecimiento postnatal	NO	NO			NO	NO
Craneofacial	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, anomalías dentarias, micrognatia.	Sinofridia, cejas arqueadas, malposición dentaria.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, paladar elevado, malposición dentaria.	Sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, labio superior fino	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado, micrognatia.	Sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, narinas antevertidas, micrognatia.
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+	NO CONSTA
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+
Retraso del lenguaje	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Alteraciones del comportamiento	Agresividad y autolesiones	Autoagresividad	SI	Agresividad	TDHA, autoagresividad	Hiperactividad, autoagresión
Malformaciones en las extremidades	Manos pequeñas, inserción proximal del pulgar, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, pies pequeños, sindactilia dedos pie, limitación movilidad codo	Clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único	NO	Inserción proximal pulgar, clinodactilia 5º dedo, pies pequeños, ausencia falange distal dedo corazón izq, desviación cubital pulgar	Clinodactilia 5º dedo, sindactilia dedos pie, pies varos planos	Sindactilia dedos pie
Síntomas otorrinolaringológicos	NO	Otitis	Otitis	Hiperacusia	NO	NO
Síntomas oftalmológicos	Ptosia, obstrucción conducto nasolacrimal	NO	NO	Ptosia, miopía	NO	Microstrabismo ojo izq
SNC				Hipertonía	NO	NO
Piel	Hirsutismo		Hirsutismo	Hirsutismo	Hirsutismo	
Reflujo gastroesofágico	-	+	+	-	-	+
Anomalías cardiovasculares	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Problemas genitourinarios	NO	Criptorquidia, hipospadias	NO	NO	NO	NO
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gilis	Moderado	Moderado	Moderado	Severo	Moderado	Leve

Paciente	C0051b	C0052	C0065	C0073	C0073a	C0073c1
Gen mutado	<i>NIPBL</i>	<i>SMC1A</i>	<i>NIPBL</i>	<i>NIPBL</i>	<i>NIPBL</i>	<i>NIPBL</i>
Exón	47.2	13	36	28	28	28
Mutación ADNc	c.8387A>G	c.2132G>A	c.6269G>T	c.5329-6G>T	c.5329-6T>G	c.5329-6T>G
Efecto en ARNm	p.Tyr2796Cys	p.R711Q	p.S2090I	p.I1777_R	p.I1777_R	p.I1777_R
Tipo de mutación	Puntual	Puntual	Puntual	Splicing	Splicing	Splicing
Género	F	M	F	M		
Crecimiento intrauterino retardado	x	SI	SI	X		
Peso al nacimiento (gr)		p25	p<3	p30		
Longitud al nacimiento (cm)		p50	p<3	p<3		
Perímetro cefálico al nacimiento		p25	p<3	p3		
Retraso crecimiento postnatal		NO	SI	SI		
Craneofacial	Sinofridia, cejas arqueadas, narinas antevertidas, labio superior fino.	Microcefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, malposición dentaria.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, paladar elevado, malposición dentaria.	Microcefalia, braquicefalia, sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, labio superior fino.		
Retraso psicomotor	NO CONSTA	+	+	+		
Discapacidad intelectual	NO CONSTA	NO CONSTA	SI	SI		
Retraso del lenguaje	Agresividad, promiscuidad	Hiperactividad	Autoagresividad	NO		
Alteraciones del comportamiento	NO	Clinodactilia 5º dedo, sindactilia dedos pie, limitación movilidad codo	Manos pequeñas, inserción proximal del pulgar, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, sindactilia dedos pie, limitación movilidad codo, campodactilia	Manos pequeñas, pliegue palmar único		
Malformaciones en las extremidades						
Síntomas otorrinolaringológicos	NO	Hipoacusia neurosensorial bilat severa	Hipoacusia neurosensorial moderada-grave	NO		
Síntomas oftalmológicos	NO	Ptoxis	NO	Ptoxis, estrabismo		
SNC	No	Convulsiones	Hirsutismo, cutis marmorata, angiomas.			
Piel		Hirsutismo				
Reflujo gastroesofágico	-	+	+	-		
Anomalías cardiovasculares	NO	CIA OS y DAP con insuficiencia tricuspídea	NO	NO		
Problemas genitourinarios	Nefrolitiasis	Ectasia piélica izquierda	Hipoplasia labios mayores	NO		
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gilis	Leve	Moderado	Severo	Moderado		

Paciente	C0139	C0149	C0185	C0199	C0208	C0209
Gen mutado	NIPBL	x	X	X	NIPBL	X
Exón	39				44	
Mutación ADNc	c.6647>G				c.7553>G	
Efecto en ARNm	p. Tyr2216Cys				p.Asp2518Gly	
Tipo de mutación	Puntual				Puntual	
Género	M	F	M	M	F	M
Crecimiento intrauterino retardado	X	X	NO	NO	NO	NO
Peso al nacimiento (gr)	p<3	p75	p10		p<10	p50
Longitud al nacimiento (cm)	p<3		p15		p<10	p75
Perímetro cefálico al nacimiento	p<3		p<3		p35	p20
Retraso crecimiento postnatal	SI	NO	NO		NO	NO
Craneofacial	Microcefalia, sinofridia, pestañas largas, narinas antevertidas	Sinofridia, pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, paladar elevado	Sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, paladar elevado	Retromicrognatia, sinofridia, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, paladar elevado, diastema	Sinofridia, pestañas largas, puente deprimido, labio superior fino, baja implantación pabellones auriculares	Micrognatia, sinofridia, pestañas largas, filtrum largo, paladar elevado
Retraso psicomotor	-	+	+	-	+	-
Discapacidad intelectual		+	+	-	+	-
Retraso del lenguaje		SI	SI	-	+	-
Alteraciones del comportamiento	NO	NO	Agresividad	NO	TDHA	TDHA
Malformaciones en las extremidades	Clinodactilia 5º dedo, oligodactilia, hipoplasia tibia derecha	Pectus excavatum	Clinodactilia 5º dedo	Clinodactilia 5º dedo	Clinodactilia 5º dedo	Braquidactilia bilateral
Síntomas otorrinolaringológicos	NO	NO	NO	Otitis media serosa	Hipoacusia neurosensorial leve izq	NO
Síntomas oftalmológicos	NO	NO	Ptoxis, epicanthus	Estrabismo,	NO	Estrabismo, astigmatismo
SNC						
Piel				Cutis marmorata	Hirsutismo, cutis marmorata	Manchas hipopigmentadas
Reflujo gastroesofágico	-	-	-	-	+	-
Anomalías cardiovasculares	NO	CIA cerrada	NO	NO	NO	CIA y CIV cerradas
Problemas genitourinarios	NO	NO	NO	Hipospadias balanoprepucial, ectopia del clítoris	NO	NO
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gilis	Moderado	Leve	Leve	Leve	Moderado	Leve

Paciente	C0213	C0229	C0231	C0236	C0268	C0273
Gen mutado	SMC3	X	X	x	X	X
Exón	22					
Mutación ADNc	c.2494_2499del					
Efecto en ARNm	p.Leu832Asn833del					
Tipo de mutación	Delección					
Género	M	F	M	F	M	M
Crecimiento intrauterino retardado		NO	NO	NO	NO	NO
Peso al nacimiento (gr)		p>10	p5	p15	p30	p<10
Longitud al nacimiento (cm)		p30		p15	p30	p10
Perímetro cefálico al nacimiento		p5		p50	p30	p50
Retraso crecimiento postnatal		NO	NO	NO	NO	NO
Craneofacial	Micrognatia, braquicefalia, cejas arqueadas, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino, comisuras hacia abajo, paladar elevado, anomalías dentales	Sinofridia, pestañas largas, cejas arqueadas, narinas antevertidas, filtrum largo, labio superior fino	Microcefalia, sinofridia, pestañas largas, puente deprimido, narinas antevertidas, paladar elevado, diastema	Sinofridia, pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, paladar elevado	Sinofridia, puente deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, trigonocefalia	Sinofridia, narinas antevertidas, labio superior fino, diastema
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+	-
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	-
Retraso del lenguaje	+	+	+	+	+	+
Alteraciones del comportamiento	NO	NO	Comportamiento obsesivo-compulsivo, autolesiones, rasgos autistas	TDHA	Agresividad	TDHA
Malformaciones en las extremidades	Manos pequeñas, implantación proximal pulgar, 1º MTC corto, clinodactilia 5º dedo, pliegue palmar único, pies pequeños, Hipoacusia moderada	Clinodactilia 5º dedo, sindactilia dedos pies	Implantación proximal pulgar, pectus excavatum, braquidactilia	Pectus excavatum	Clinodactilia 5º dedo, actitud en libro abierto, hipotonía	Sindactilia dedos pies
Síntomas otorrinolaringológicos		NO	NO	NO	Hipoacusia de transmisión izq, otitis media de repetición	NO
Síntomas oftalmológicos		NO	NO	Ptois, pigmentación peripapilar, estrabismo	Estrabismo convergente bilateral	NO
SNC					Hipoplasia cuerpo calloso	
Piel						
Reflujo gastroesofágico	+	-	-	+	-	+
Anomalías cardiovasculares	NO	NO	NO	NO	NO	Estenosis e IM ligeras
Problemas genitourinarios	Criptorquidia, hernia inguinal	NO	NO	NO	NO	NO
Diagnóstico según Kline	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Gravedad según Gilis	Moderado	Moderado	Moderado	Leve	Moderado	Moderado