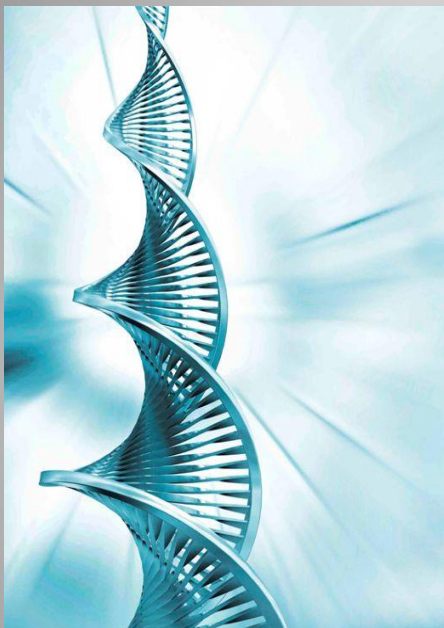




Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**Estudio del Reflujo Gastroesofágico en 43
pacientes con diagnóstico genético de
Síndrome Cornelia de Lange**

**Study of Gastroesophageal Reflux in 43
patients with genetic diagnosis of Cornelia
de Lange Syndrome**



Autor:

Eduardo Rubio Ordoyo

Directora:

Dra. Beatriz Puisac Uriol

**Departamento de Farmacología y Fisiología. Facultad de Medicina
Curso 2015-2016**

INDICE

RESUMEN.....	1
PALABRAS CLAVE	1
ABSTRACT.....	2
KEYWORDS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME CORNELIA DE LANGE.....	3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	5
• <i>Facies típica.....</i>	5
• <i>Defecto del crecimiento.....</i>	5
• <i>Discapacidad intelectual y alteraciones conductuales.....</i>	6
• <i>Alteraciones en extremidades.....</i>	6
• <i>Hirsutismo.....</i>	6
• <i>Alteraciones otorrinolaringológicas.....</i>	6
• <i>Afectaciones oftalmológicas.....</i>	6
• <i>Afectaciones genitourinarias.....</i>	6
• <i>Afectaciones cardiovasculares.....</i>	6
• <i>Afectación inmunológica.....</i>	7
• <i>Causas de muerte.....</i>	7
DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	7
• <i>Criterios diagnósticos.....</i>	9
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES.....	11
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
PACIENTES PARTICIPANTES.....	14
VARIABLES EVALUADAS.....	14

EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS.....	15
RECOGIDA DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO.....	15
RESULTADOS.....	17
DATOS DESCRIPTIVOS.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28
ANEXO.....	30

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una patología del desarrollo de origen genético que se caracteriza por unos rasgos faciales distintivos, retraso psicomotor y del crecimiento, discapacidad intelectual, malformaciones de las extremidades y alteraciones en distintos sistemas. Entre ellas, destaca la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que es una patología muy prevalente en pacientes con SCdL y un factor predisponente a enfermedades respiratorias, que son una de las principales causa de muerte en estos pacientes.

Objetivos: Determinar las prevalencias del reflujo gastroesofágico y la enfermedad de Barrett en nuestra población de pacientes con SCdL, así como establecer si existe asociación directa entre la ERGE de estos pacientes y diversas variables como el sexo, la afectación del gen *NIPBL*, el tipo de mutación en *NIPBL* y ciertos trastornos del comportamiento como son la hiperactividad y la conducta autoagresiva.

Material y Métodos: En este estudio observacional de tipo transversal fueron elegidos por muestreo de conveniencia los pacientes con diagnóstico genético de SCdL en la Unidad Nacional de Referencia del SCdL (n=43). Para el análisis de los datos se empleó el test χ^2 de Pearson mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: La prevalencia de la ERGE y la enfermedad de Barrett en nuestra cohorte de pacientes fueron del 58,14% y del 2,32% respectivamente. El resultado del análisis mediante el estadístico de Pearson constató la no existencia de asociación directa entre la ERGE y el sexo, la mutación en el gen *NIPBL*, el tipo de mutación en este gen y el comportamiento autoagresivo en pacientes con SCdL. Sin embargo, si evidenció una relación directa entre la ERGE y el desarrollo de hiperactividad.

Discusión y Conclusiones: Atendiendo a estos resultados, podemos concluir que el cribado de la enfermedad por reflujo gastroesofágico debe aplicarse con la misma exhaustividad en todos los pacientes con SCdL independientemente del sexo, si está afectado el gen *NIPBL* y el tipo de mutación presente en este gen. Además, la asociación directa encontrada entre la ERGE y la hiperactividad apoya la necesidad del control clínico de la evolución de la ERGE pacientes con SCdL.

Palabras clave

Síndrome Cornelia de Lange (SCdL), reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Barrett, gen *NIPBL*, hiperactividad, conducta autoagresiva.

ABSTRACT

Background: Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a developmental genetic disorder characterized by distinctive facial features, growth and psychomotor delay, intellectual disability, limb malformations, and alterations of other systems. Among these, gastroesophageal reflux disease (GERD) is a highly prevalent pathology in patients with CdLS as well as a very important predisposing factor for respiratory diseases which are a major cause of death in these patients.

Objetives: To determine the prevalence of gastroesophageal reflux and Barrett's disease in our population of patients with CdLS and to establish whether there is a direct association between GERD and different variables such as sex, involvement of *NIPBL* gene, the type of mutation in *NIPBL* gene and some behavioral disorders such as hyperactivity and self-injurious behavior in these patients.

Methods: In this observational and cross-sectional study, patients with genetic diagnosis of CdLS were selected by convenience sampling and taken from the CdLS National Reference Unit (n = 43). Data was analyzed using the SPSS software by the Pearson statistical test.

Results: The prevalence of GERD and Barrett's disease were 58.14% and 2.32% respectively. The result of Pearson statistical analysis found the absence of direct association between GERD and sex, *NIPBL* gene, the type of mutation in *NIPBL* and self-injurious behavior in patients with CdLS. However, it showed a direct relationship between GERD and the development of hyperactivity.

Conclusion: Based on these results, we can conclude that the screening for gastroesophageal reflux disease should be applied with the same thoroughness in all patients with CdLS regardless of the sex, the mutation in *NIPBL* gene and the type of mutation presented in this gene. In addition, direct association found between GERD and hyperactivity supports the need for clinical monitoring of the evolution of GERD patients with CdLS.

Keywords

Cornelia de Lange syndrome (CdLS), gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's disease, *NIPBL* gene, hyperactivity, self-injurious behavior.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), también conocido como Síndrome de Brachmann-Lange¹, es un raro desorden del desarrollo genéticamente heterogéneo. Se describe como un síndrome polimalformativo que provoca distintas alteraciones: retraso en el crecimiento y en el desarrollo, rasgos faciales específicos, malformaciones mayores (en particular la cardíaca, la gastrointestinal y el sistemas musculo-esquelético), y alteraciones del comportamiento². Existe un amplio espectro de afectación clínica, debido al mayor reconocimiento de fenotipos más leves.

Se estima que su prevalencia está en torno a 1:10.000 – 1:30.000, pero la existencia de fenotipos más leves y que por lo tanto, tienen un diagnóstico clínico que acarrea mayor dificultad, sugieren que su prevalencia real puede ser más alta³.

Bases moleculares del Síndrome Cornelia de Lange

Entender la base molecular de esta patología sería imposible sin comprender primero qué es y cómo actúa el complejo de cohesinas del DNA. Este complejo proteico participa en el mantenimiento de la cohesión de las cromátidas hermanas, en la reparación del DNA y en la regulación de la expresión génica. Los genes implicados en la enfermedad que se conocen a día de hoy son: los componentes estructurales del anillo de cohesinas (*RAD21*, *SMC1A*, *SMC3*)^{4,5} y sus reguladores (*NIPBL* y *HDAC8*)^{6,7}.

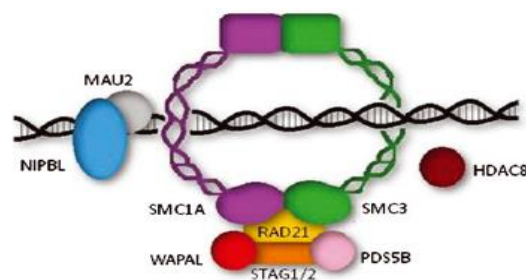


Figura 1. El complejo de cohesinas y sus proteínas asociadas. Modificada de Boyle M.I et al. 2014

Su estructura es similar a un anillo que rodea la doble hélice del DNA y está formado por 4 proteínas: SMC1A, RAD21, SMC3 y SA1/2. RAD21 unido a SA1/2 cierran el anillo de cohesinas y SMC3 junto con SMC1A forman un dímero con forma de V.

Las proteínas NIPBL, HDAC8, ESCO1/2, Wapl, Pds5 y Sororina funcionan como reguladoras del complejo. NIPBL unida a MAU2 interviene en la unión del complejo de cohesinas al DNA durante la telofase. Wapl libera el complejo de la cromatina, abriendo la unión entre SMC3 y RAD21. Pds5 y la Sororina antagonizan la función de Wapl, uniéndose a

SA1/2 para estabilizar el complejo. Otras dos proteínas también contribuyen en la estabilización: ESCO1/2, una acetiltransferasa que acetila el SMC3 y de función antagónica HDAC8, *que* deacetila la proteína SMC3, permitiendo que se desensamble del complejo al terminar el ciclo.

La mayoría de los individuos presentan la enfermedad de novo como variante heterocigótica en *NIPBL* (~60%) ya que menos del 1% de los individuos con SCdL relacionados con *NIPBL* tienen un progenitor afectado. De las variantes con progenitores afectados se ha identificado que los genes *NIPBL*, *SMC3* y *RAD21* se pueden heredar de forma autosómica dominante, mientras que *HDAC8* y *SMC1A* pueden ser heredados ligados al cromosoma X.

Se considera que los individuos con hallazgos clásicos de SCdL, incluidos los rasgos faciales característicos y las anomalías en las extremidades, es probable que tengan una variante patógena en *NIPBL*. Dentro de las variantes patógenas de *NIPBL*, los individuos con variantes mutacionales “*missense*” suelen tener un fenotipo más leve que las variantes mutacionales “*frameshift*”⁸ (Figura 2).



Figura 2. Espectro de mutaciones *NIPBL*. Modificado de Boyle M.I. et al. 2014

Los individuos con mutaciones en *SMC1A* o *SMC3*, suelen tener un menor número de anomalías en las extremidades y la restricción del crecimiento menos grave que los que tienen la mutación en *NIPBL*; sin embargo, tienen discapacidad intelectual significativa que puede variar de moderada a grave⁵. Las malformaciones cardíacas también se observan (~56%) en individuos con *SMC3* mutado, y son menos frecuentemente vistas en individuos con *SMC1A* mutado⁹.

Los individuos con mutación en heterocigosis en *RAD21* normalmente no tienen grandes alteraciones en las extremidades, tienen un deterioro cognitivo leve en comparación con pacientes SCdL clásicos y suelen mostrar retraso en el crecimiento, anomalías esqueléticas menores y los rasgos faciales típicos del SCdL⁴.

En varones con mutación en *HDAC8* suelen presentarse rasgos faciales que se superponen con SCdL pero por lo general muestran retraso en el cierre de la fontanela anterior, ptosis, hipertelorismo, nariz grande, pigmentación de la piel en mosaico, anomalías dentales y personalidad feliz o amistosa. El crecimiento también tiende a ser menos gravemente afectado. En las mujeres, la gravedad de la presentación clínica causada por una mutación heterocigótica en *HDAC8* está influenciada en gran medida por el patrón de inactivación X¹⁰.

Manifestaciones Clínicas

Facies típica

Comprende una implantación baja de las orejas, a menudo displásicas y rotadas posteriormente; rostro aplanado, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, surco nasolabial largo y prominente, labio superior fino, comisuras inclinadas hacia abajo y micrognatia. También pueden presentar paladar hendido, alteraciones dentarias, una fisura palpebral estrecha, pestañas largas y curvas, y unas cejas pobladas, marcadas y arqueadas con una sinofridia característica¹¹.

Los pacientes con SCdL pueden estar afectados por diferentes complicaciones médicas:

Defecto del crecimiento

El defecto en el crecimiento se produce en la etapa prenatal y postnatal, con un predominio de talla baja en la edad adulta. La altura y peso se mantienen normalmente por debajo del percentil 5 durante toda su vida¹². Los parámetros medios en adultos oscilan en torno a 156 cm en hombres y 131 cm en mujeres y el peso está en torno a 47,6 Kg en hombres y 30,5 Kg en mujeres. También se han reportado déficits de hormona de crecimiento en estos pacientes¹³.

Discapacidad intelectual y alteraciones conductuales

Podemos encontrar desde una severa y profunda afectación en los SCdL clásicos hasta individuos menos afectados e incluso dentro del rango intelectual normal (oscilan entre 30 – 102 CI, con una media de 53). Muchos individuos han mostrado comportamientos del espectro autista, incluyendo tendencias autodestructivas y rechazo a la interacción social y al contacto físico¹⁴.

Alteraciones en extremidades

Las Extremidades superiores son las que están involucradas principalmente, con una preservación relativa de las inferiores. Estas anomalías pueden ser simétricas o asimétricas. Varían desde la ausencia completa del miembro hasta formas de oligodactilia. Aunque no haya anomalías de este tipo, también pueden darse alteraciones del tipo manos pequeñas y clinodactilia del 5º dedo que se produce en casi todos los individuos¹⁵.

Hirsutismo

El pelo grueso del cuero cabelludo se extiende a regiones temporales y en ocasiones implican la cara, las orejas, la espalda y los brazos¹⁶.

Alteraciones otorrinolaringológicas

La hipoacusia neurosensorial se observó en el 80% de los niños con SCdL, con un 40% de los pacientes afectados gravemente¹⁷.

Afectaciones oftalmológicas

El 50% de los individuos afectados demuestran cierto grado de ptosis, así como otros problemas oculares, incluyendo la miopía (60%) y el nistagmo (37%)¹⁸. Otras anomalías oftalmológicas incluyen glaucoma, estenosis del conducto nasolagrimal, microcórnea, astigmatismo, atrofia óptica y estrabismo.

Afectaciones genitourinarias

La criptorquidia se produce en el 73% de los varones con SCdL y la hipoplasia genital ocurre en el 57%. Anomalías renales (principalmente por reflujo vesicoureteral) se dan en un 12% de los individuos².

Afectaciones cardiovasculares

Aproximadamente el 25% de los individuos con SCdL tienen cardiopatía congénita¹⁹. Las anomalías más comunes son (en orden descendente): defectos septales ventriculares, defectos del tabique auricular, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y válvula aórtica bicúspide.

Afectación inmunológica

Se ha descrito deficiencia de anticuerpos en varios individuos con SCdL que indican una necesidad de selección inmunológica y una gestión de las inmunodeficiencias en los individuos afectados por infecciones graves y recurrentes²⁰. Las infecciones recurrentes más comunes son las infecciones crónicas de oído, neumonías e infecciones respiratorias virales. Las células T alteradas pueden estar implicadas junto con las deficiencias de anticuerpos en personas con SCdL.

Causas de muerte

Entre las causas de muerte, las causas respiratorias (incluyendo la aspiración/reflujo y la neumonía) son las causas más comunes (~31%), seguidas por las enfermedades gastrointestinales (obstrucción/vólvulo)~19%. Las anomalías congénitas representan aproximadamente el 15% de las muertes e incluyen hernia diafragmática congénita y defectos congénitos del corazón. La enfermedad cardíaca adquirida representa en torno al 3% de las muertes, las causas neurológicas y los accidentes cercanos al 8%, la sepsis el 4% y el cáncer el 2%²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de SCdL se hace sobre todo a partir de una clínica de base, con signos específicos, síntomas y las características del desarrollo neuropsicológico que componen los criterios principales. Debido a la dificultad para establecer el diagnóstico clínico, sobre todo en pacientes de fenotipo leve, el análisis de las mutaciones de los 5 genes involucrados en esta patología es fundamental. Debido a esto, si las pruebas moleculares identifican una mutación en uno de los genes asociados, ese individuo por definición tendrá SCdL y por lo tanto 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 arqueada, cejas finas 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 deben ser de las 3 áreas principales: crecimiento, desarrollo y comportamiento²².

El manejo de la enfermedad consiste en el tratamiento sintomático o a veces quirúrgico de los posibles problemas acarreados por las malformaciones mayores y terapias conductistas para el espectro de afectaciones del comportamiento²².

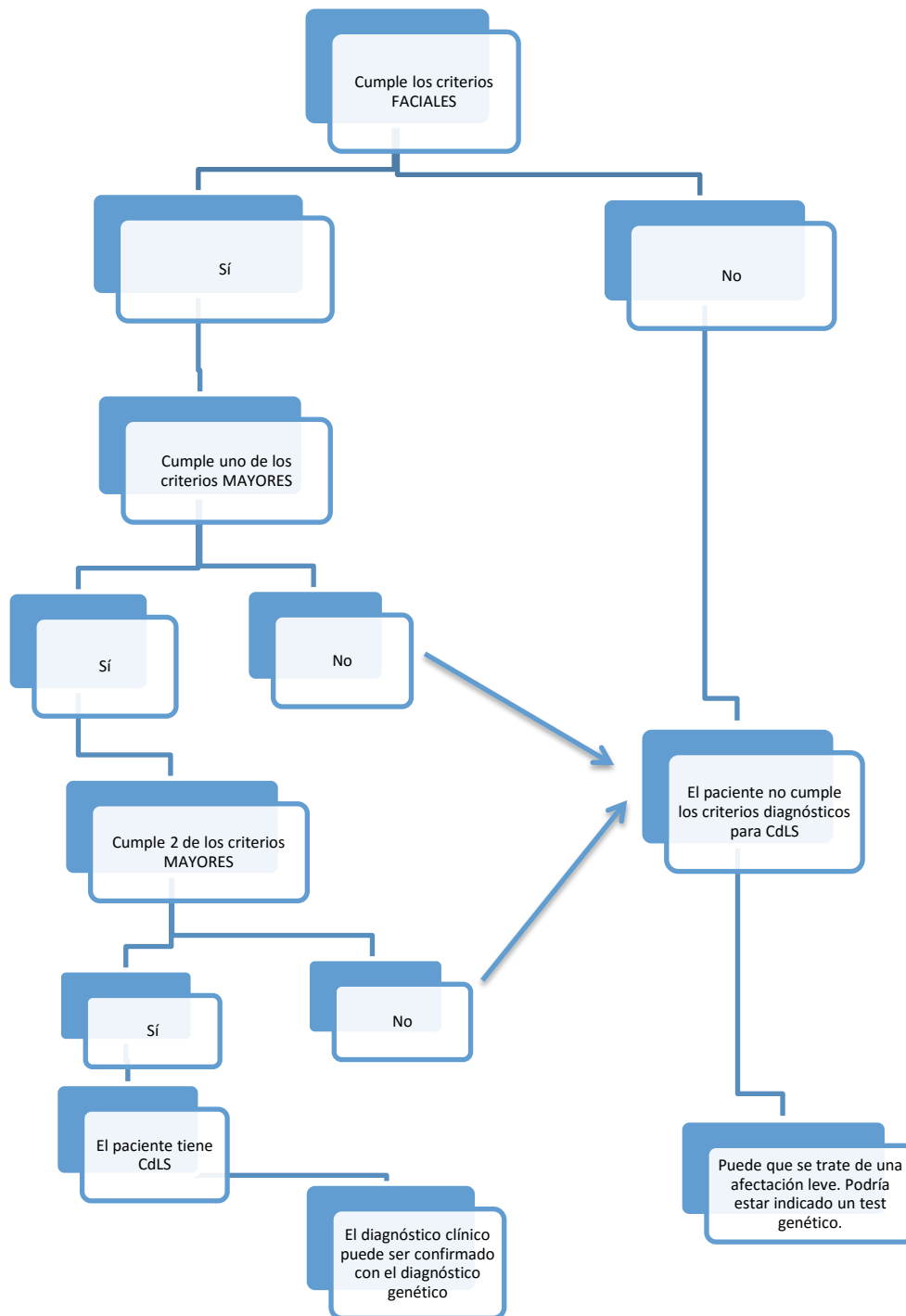


Figura 3. Diagrama diagnóstico SCdL. Modificada de Boyle M.I. et al. 2014

Criterios diagnósticos

Tabla 1. Características faciales. Modificado de Kline AD et al. 2007

Sinofridia + ≥ 3 de los siguientes:	
1.	Nariz corta, narinas antevertidas
2.	Filtrum prominente
3.	Puente nasal deprimido
4.	Barbilla pequeña o cuadrada
5.	Labios finos y comisuras inclinadas hacia abajo
6.	Paladar alto
7.	Dientes espaciados o ausentes

Tabla 2. Criterios mayores. Modificado de Kline AD et al. 2007

Clinodactilia del 5º dedo
Pliegue palmar anormal
Codo dislocado / extensión anormal
1º Metacarpo acortado
Hallux valgus
Sindactilia parcial de 2º - 3º dedos
Escoliosis
Pectus excavatum
Cadera dislocada o displasia de cadera

Tabla 3. Criterios menores. Modificado de Kline AD et al. 2007

CRECIMIENTO: ≥ 2	COMPORTEAMIENTO: ≥ 2	DESARROLLO: ≥ 1
Peso por debajo percentil 5	Déficit de atención \pm hiperactividad	Retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual
Altura/Longitud por debajo del percentil 5	Comportamiento obsesivo - compulsivo	Discapacidad de aprendizaje
Circunferencia craneal por debajo del percentil 5	Ansiedad	
	Agresividad	
	Comportamiento auto lesivo	
	Comportamientos del espectro autista	

Tabla 4. Criterios secundarios. Modificado de Kline AD et al. 2007

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
Oligodactilia + ≥ 2 criterios secundarios	Miopía ≥ 6 dioptrías	ERGE
Ninguno de los anteriores + ≥ 3 criterios secundarios	Malformaciones mayores del ojo	Paladar hendido
	Pérdida auditiva	Disfunción cardíaca congénita
	Convulsiones	Micropene
	Cutis marmorata	Hipospadias
	Hirsutismo generalizado	Criptorquidia
	Pezones pequeños	Malformación renal o de tracto urinario

Disponemos de una Escala de Severidad²², la cual valora 7 aspectos (peso al nacer, cuando empieza a sentarse sin ayuda, cuando empieza a caminar, cuando dijo su primera palabra, malformaciones en las EESS, nº de malformaciones mayores y la pérdida auditiva) los cuales pueden alcanzar cada uno una puntuación que varía entre 1-3-5 puntos clasificando a los pacientes de la siguiente forma: >22 puntos afectación severa; entre 15 y 22 puntos afectación moderada; <15 puntos afectación ligera.

Tabla 5. Evaluación de la severidad en pacientes SCdL. Modificado de Kline AD et al. 2007

PARAMETRO	1 PUNTO	3 PUNTOS	5 PUNTOS
Peso al nacer	>2500 gr	2000 – 2500 gr	<2000 gr
Se sienta sin ayuda	<9 meses	9 – 20 meses	>20 meses
Camina si ayuda	<18 meses	18 – 42 meses	>42 meses
Dice su primera palabra	<24 meses	24 – 48 meses	>48 meses
Malformaciones EESS	Sin defectos	Defectos parciales (>2 dedos)	Defectos graves (<2 dedos)
Otras malformaciones mayores	0 – 1	2 – 3	>3
Pérdida auditiva	Sin pérdida	Pérdida leve	Pérdida moderada - severa
PUNTUACIÓN: >22 Afectación severa; 15 – 22 Afectación moderada; <15 Afectación leve			

Alteraciones Gastrointestinales

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es prácticamente un problema universal²² en los pacientes con SCdL (rango 55% - 80%). Además se añaden otras complicaciones de la ERGE incluyendo esofagitis, aspiraciones, neumonitis química y la irritabilidad, que pueden ser evitadas mediante el tratamiento de la ERGE en el periodo neonatal.

Otras manifestaciones gastrointestinales incluyen la estenosis pilórica, la malrotación intestinal y el aumento de riesgo de vólvulos, la hernia diafragmática congénita o hiatal y los problemas con la alimentación/succión^{23, 24}. En ocasiones, para solventar estos últimos, se realiza una gastrostomía para colocar un dispositivo que permita su alimentación (botón de Bard o Mic-Key). Además, también pueden aparecer vómitos frecuentes, rumiación, estreñimiento, enlentecimiento de la motilidad intestinal y riesgo de obstrucción intestinal.

A continuación vamos a centrarnos en la ERGE, tanto en sus características clínicas como en sus complicaciones a partir de un trabajo de referencia de uno de los autores que más han investigado la patología de Cornelia de Lange estructurada por aparatos y sistemas²⁵. En este trabajo se evaluaron los resultados de un seguimiento médico a largo plazo en una serie de 43 pacientes SCdL centrado en la prevalencia, gravedad, presentación de síntomas y respuesta al tratamiento de la ERGE.

Los resultados del estudio confirmaron que la ERGE es una complicación médica muy frecuente en pacientes SCdL: 65% de ellos lo presentan de los cuales 10/43 (23%) presentaron signos endoscópicos de ulceración severa y 1/43 (2,3%) presentó esófago de Barret (EB). Los resultados sugirieron que la incidencia de ERGE no se diferencia entre el grupo de fenotipo leve y el grupo de fenotipo clásico, mientras que en la severidad de la ERGE sí que hay diferencias significativas que indican que el fenotipo clásico se asocia a mayor gravedad de las complicaciones de la ERGE y el fenotipo más leve se asocia con complicaciones menos graves de la ERGE.

Todos los pacientes mostraron una regresión parcial o total de las lesiones esofágicas tras un tratamiento médico o quirúrgico adecuado. La misma mejora dramática se demostró para algunos de los síntomas del comportamiento, entre ellos solamente el bruxismo persiste parcialmente a pesar de la mejora del daño esofágico.

La evaluación estadística que se realizó entre grupos ERGE positivos y negativos apoya la hipótesis de una correlación directa entre la presencia de problemas gastroesofágicos y la

clínica del comportamiento (bruxismo, agitación nocturna, hiperactividad y conducta autolesiva la cual no alcanzó el nivel de significación estadística).

Otro estudio con 62 pacientes evaluó la presencia de ERGE y su complicación con Enfermedad de Barrett (EB) ²⁶. Los datos mostraron una mayor frecuencia de EB en los pacientes SCdL (9,6%) en comparación con una población sin SCdL (4,6%), tanto en adultos como en niños, sugiriendo un inicio muy precoz de Enfermedad de Barrett (edad media 17 años) con 2 menores de 6 años.

Las causas de esta manifestación temprana de la enfermedad son desconocidas. Se sugiere una predisposición genética unida a la alteración de la motilidad gastrointestinal debido al deterioro neurológico. En pacientes de edad avanzada, el retraso en el diagnóstico de la ERGE puede ser atribuida a la falta de reconocimiento de los signos “atípicos” y síntomas de ERGE (bruxismo, auto-agresividad, inquietud nocturna e hiperactividad). Ningún papel parece estar jugando el *Helicobacter pylori* (las muestras de las biopsias y cultivos de heces fueron siempre negativas).

La terapia médica parece ser eficaz en la reversión o la mejoría de la EB de segmento corto ²⁷. La cirugía parece eficaz en pacientes con EB de segmento largo o displasia de alto grado ²⁸. Se observó regresión histopatológica completa en 3 pacientes SCdL que se sometieron a la cirugía antirreflujo asociada a la ablación mucosa.

Debemos también resaltar que las complicaciones gastrointestinales, en particular la obstrucción intestinal/vólvulos, son responsable de hasta un 19% de los fallecimientos de estos pacientes ²¹. Además, las neumonías por aspiración derivadas de la ERGE contribuyen significativamente a la morbilidad. Por lo tanto, su evaluación debe ser considerada con especial atención a lo largo de la vida de estos pacientes ²¹.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

El reflujo gastroesofágico es una de las complicaciones sistémicas más prevalentes (entre el 55% hasta llegar incluso a más del 80% de los casos dependiendo del estudio) y grave en los pacientes SCdL. Es una de las causas de muerte más frecuentes en esta patología, siendo la prevalencia de su complicación más importante, la enfermedad de Barrett, en torno al 9,6%.

Estudios anteriores señalan que no parece que la incidencia de ERGE está relacionada con el fenotipo y la gravedad de SCdL. Sin embargo, nunca hasta ahora se ha estudiado la relación entre la ERGE y la presencia de mutación en un determinado gen, de los 5 asociados al síndrome. Tampoco se han realizado estudios que relacionen la ERGE con el tipo de mutación, dependiendo de las consecuencias que tiene sobre la estructura de la proteína (truncada o no).

Como objetivos de este trabajo se pretende:

- 1) Conocer la prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la enfermedad de Barret en pacientes SCdL de nuestro medio con diagnóstico genético.
- 2) Evaluar si existe correlación entre el hecho de padecer reflujo gastroesofágico y presentar mutación en *NIPBL* frente a presentarla en el resto de los genes descritos.
- 3) Determinar si existe correlación entre la presencia de reflujo gastroesofágico y el tipo de mutación (frameshift o missense) en el gen *NIPBL*.
- 4) Evaluar si existe correlación entre el hecho de padecer reflujo gastroesofágico y las alteraciones del comportamiento (hiperactividad y autoagresividad).

Un objetivo secundario planteado sería la descripción de la evolución de las alteraciones del comportamiento coincidiendo con la resolución de la ERGE a partir de un correcto tratamiento

MATERIAL Y METODOS

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. La recogida de datos clínicos ha sido realizada por distintos especialistas y siempre supervisada por un clínico de referencia. El estudio ha sido aprobado por el comité Ético de investigación local y la redacción del trabajo ha sido realizada teniendo en cuenta la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)²⁹.

Diseño del estudio

El presente trabajo pertenece a la categoría de estudio observacional de tipo transversal, cuyos objetivos son evaluar la prevalencia de la ERGE y la Enfermedad de Barrett en pacientes SCdL de nuestro medio. Se pretende también ver si existe relación entre el reflujo y el tipo de gen mutado, o el tipo de mutación encontrada. Se indaga asimismo sobre si existe correlación entre el hecho de padecer reflujo gastroesofágico y presentar alteraciones del comportamiento, así como evaluar si hay cambios en estas conductas después de la resolución de la ERGE con un adecuado tratamiento.

De este modo, se procedió a la revisión de las historias clínicas correspondientes a los pacientes de la muestra.

Pacientes participantes

Un total de 43 participantes (18 varones y 25 mujeres) participaron en el estudio. Los criterios de inclusión en el presente estudio lo conforman el diagnóstico clínico y molecular de SCdL, con mutación positiva documentada para cualquiera de los 5 genes implicados en la enfermedad. Estos datos están disponibles en la base de datos de la Unidad con un volumen total de más de 275 pacientes. El diagnóstico clínico fue realizado o confirmado por los mismos clínicos.

El presente estudio ha tenido lugar desde Febrero de 2016 a Mayo de 2016 en la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza (España). Todos los padres habían dado su consentimiento informado de forma escrita requerido para el estudio.

Variables evaluadas

- Gen y mutación identificada.
- Sexo.
- Edad actual.

- Malformaciones mayores (número y tipo de malformación).
- Hipoacusia.
- ERGE.
- Vómito.
- Hiperactividad.
- Agitación nocturna.
- Auto-agresividad.
- Enfermedad de Barrett.
- Tratamiento requerido para los pacientes con ERGE.
- Mejoría de las alteraciones del comportamiento en los pacientes con ERGE que las padecían tras una correcta resolución de la enfermedad debido a las medidas terapéuticas adoptadas.

Evaluación de los signos clínicos

Se realizó un seguimiento retrospectivo de los 43 pacientes con una anamnesis mediante la revisión de sus respectivas historias clínicas donde se recogían los siguientes datos:

- Protocolo de estudio de la ERGE que incluyó la anamnesis, un estudio de pHmetría de 24 horas y manometría del esfínter esofágico inferior y examen endoscópico.
- Medidas diagnósticas como ecocardiografía y audiometría.
- Valoración psicopatológica por parte de especialistas que fue llevada a cabo mediante las escalas y sistemas de puntuación que se describen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Además, se realizaron diversas entrevistas estructuradas, pruebas de inteligencia, neuropsicológicas y demás pruebas complementarias.

Recogida de datos y Análisis estadístico

Debido a que los objetivos fundamentales del estudio son evaluar la prevalencia de la ERGE y la Enfermedad de Barrett en pacientes SCdL de nuestro medio, conocer si existe correlación entre el hecho de padecer reflujo gastroesofágico y otras variables como: el gen mutado, el tipo de mutación que afecta a NIPBL, presentar alteraciones del comportamiento, el sexo del/la paciente... nos centraremos en los resultados de los siguientes parámetros:

- Sexo.
- Diagnóstico genético (gen afectado y dentro de este, qué tipo de mutación presenta).
- Existencia de ERGE.
- Síntomas típicos y atípicos de la ERGE.
- Alteraciones del comportamiento (Hiperactividad, comportamiento autoagresivo).

- Tipo de tratamiento requerido por los pacientes con ERGE (medidas higiénico-dietéticas, farmacológicas o quirúrgicas).
- Enfermedad de Barrett.

En un primer momento, para la elaboración de las historias se pidió a los padres información sobre la presencia típica (vómitos, regurgitación, rechazo de alimentos, frecuentes episodios de tos o infecciones del tracto respiratorio) o atípica (agitación nocturna, hiperactividad, conducta auto-lesiva) de los síntomas de la ERGE.

El estudio de la ERGE consistió en la realización de pHmetría de 24 horas que se realizó en 43 pacientes y en la realización de exámenes endoscópicos (aunque sin la estimación del grado de esofagitis encontrado). En todos los pacientes ERGE positivo se sugirió como primera opción un tratamiento postural e higiénico-dietético. En caso necesario se administró el tratamiento médico pertinente o la intervención quirúrgica correspondiente.

Las variables que fueron estudiadas mediante el estadístico Chi-cuadrado de Pearson o en su lugar aplicando la corrección de Yates en la muestra completa (43 pacientes) fueron: el sexo, el gen afectado, el tipo de mutación y los trastornos de la conducta (evaluados en conjunto y por separado). La evolución de los trastornos de la conducta tras resolución con tratamiento para el ERGE solo pudo ser evaluado en un grupo reducido de pacientes (9 de los 25 ERGE+) debido a la falta de información en las Historias clínicas.

Para evaluar las posibles correlaciones los pacientes se dividieron en 2 grupos: el grupo 1 (ERGE positivo) y el grupo 2 (ERGE negativo). Se realizó una evaluación estadística mediante SPSS versión 22 para Windows siguiendo manual del producto³⁰. Para todos los análisis se asume significación estadística siendo $p < 0,05$. Las tablas de frecuencias se establecieron a través de Excel 2010 El test utilizado es X^2 de Pearson aplicándole la corrección de Yates por la baja frecuencia esperada (<5 en más del 20% de las frecuencias) en determinados casos. Los individuos observados en el presente estudio fueron escogidos mediante un muestreo probabilístico de conveniencia.

RESULTADOS

Datos descriptivos

El estudio de nuestra población contempla 43 pacientes diagnosticados (tanto clínica como genéticamente) de SCdL: 18 hombres (41,86%) y 25 mujeres (58,14%). La edad media de la muestra es de 15,25 años (rango 3-45 años). Se incluyen 31 casos con mutación en *NIPBL*, de los cuales se han catalogado: 10 mutaciones frameshift (35,48%), 15 missense (48,38%) y 6 splicing site (19,34%). Del resto de pacientes se encontró que 5 presentaban mutación en *HDAC8* y 7 tenían mutado el *SMC1A*. En cuanto a la raza, 29 resultaron caucásicos, 2 eslavos, 1 árabe y 1 africano.

De los 43 pacientes se observó que 18 presentaban alteraciones cardíacas congénitas (41,86%) siendo la más frecuente la estenosis pulmonar con 7 pacientes afectados (38,9% de las malformaciones cardíacas). La hipoacusia fue descrita en 18 de los 43 pacientes (41,86%).

Análisis estadístico

Según los datos clínicos recogidos (mediante pHmetría 24 horas, endoscopia...) 25 de los 43 pacientes fueron diagnosticados de ERGE (58,14%) siendo 9 hombres (36%) y 16 mujeres (64%). Se decidió realizar el análisis estadístico respecto a la correlación entre el hecho de presentar ERGE y el sexo del paciente con los siguientes resultados:

Se realizó el estadístico χ^2 de Pearson que concluyó que no existía correlación significativa entre la ERGE y el Sexo ($p=0,35$).

Tabla 6. Frecuencias SEXO - ERGE

			SEXO*ERGE tabulación cruzada		Total
			NO	SI	
SEXO	HOMBRE	Recuento	9	9	18
		Recuento esperado	7,5	10,5	18,0
		% dentro de ERGE	50,0%	36,0%	41,9%
	MUJER	Recuento	9	16	25
		Recuento esperado	10,5	14,5	25,0
		% dentro de ERGE	50,0%	64,0%	58,1%
Total	Recuento	18	25	43	
	Recuento esperado	18,0	25,0	43,0	
	% dentro de ERGE	100,0%	100,0%	100,0%	



Gráfico 1. SEXO - ERGE

En cuanto a las características genéticas de los pacientes se analizaron varios parámetros:

- a) Primero se analizó si existía correlación entre el hecho de presentar mutación en *NIPBL* y la presencia de ERGE. Los resultados fueron los siguientes: de un total de 31 pacientes *NIPBL+*, 18 presentaron ERGE (58,06%); mientras que de un total de 12 pacientes con afectación en cualquiera de los otros 4 genes, 7 presentaron ERGE (58,33%). El estadístico χ^2 de Pearson concluyó la no existencia de correlación significativa entre presentar mutado *NIPBL* y padecer ERGE ($p=0,98$).

Tabla 7. Frecuencias *NIPBL* - ERGE

		GENETICA*ERGE tabulación cruzada			
		ERGE		Total	
		NO	SI		
GENETICA	NIPBL	Recuento	13	18	31
		Recuento esperado	13,0	18,0	31,0
		% dentro de ERGE	72,2%	72,0%	72,1%
	OTROS	Recuento	5	7	12
		Recuento esperado	5,0	7,0	12,0
		% dentro de ERGE	27,8%	28,0%	27,9%
Total		Recuento	18	25	43
		Recuento esperado	18,0	25,0	43,0
		% dentro de ERGE	100,0%	100,0%	100,0%



Gráfico 2. NIPBL - ERGE

- b) En segundo lugar se analizó si existía correlación entre el hecho de presentar mutación *frameshift* o mutación *missense* dentro del grupo NIPBL+ y el hecho de presentar ERGE. Los resultados fueron los siguientes: de un total de 10 pacientes con mutación *frameshift* en NIPBL, 7 pacientes presentaron ERGE (70%); mientras que de un total de 15 pacientes con mutación *missense*, 11 presentaron ERGE (73,33%). Se realizó el análisis estadístico con χ^2 de Pearson, el cual concluyó que no existía correlación significativa entre el hecho de presentar mutaciones del tipo *frameshift* (dentro del grupo NIPBL+) con el hecho de padecer ERGE ($p=1$).

Tabla 8. Tipo de NIPBL - ERGE

			ERGE		Total
			NO	SI	
MUTACIÓN NIPBL+	Frameshift	Recuento	3	7	10
		Recuento esperado	2,8	7,2	10,0
		% dentro de ERGE	42,9%	38,9%	40,0%
	Missense	Recuento	4	11	15
		Recuento esperado	4,2	10,8	15,0
		% dentro de ERGE	57,1%	61,1%	60,0%
Total	Recuento	7	18	25	
	Recuento esperado	7,0	18,0	25,0	
	% dentro de ERGE	100,0%	100,0%	100,0%	

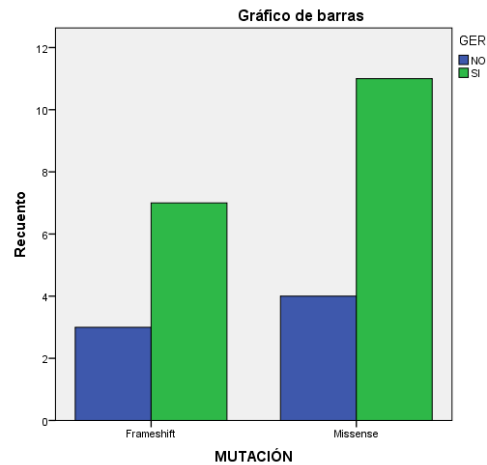


Gráfico 3. Tipo de NIPBL - ERGE

En cuanto a los trastornos de la conducta, se realizó el análisis estadístico para estudiar si existe correlación entre el hecho de presentar ERGE y presentar algún trastorno de la conducta. Para ello se consideró como trastorno de la conducta el hecho de presentar hiperactividad o autoagresividad (debido a la falta de información en las historias clínicas en referencia a otro tipo de trastornos como la agitación nocturna).

- a) En primer lugar se analizó si existía correlación significativa entre el hecho de padecer ERGE y presentar hiperactividad. De un total de 15 pacientes con hiperactividad, 12 (80%) presentaban ERGE; mientras que de un total de 28 pacientes sin hiperactividad, 13 (46,42%) presentaban ERGE. Se utilizó el χ^2 de Pearson el cual concluyó que si existe correlación significativa entre el hecho de presentar ERGE y presentar hiperactividad ($p=0,03$).

Tabla 10. ERGE - HIPERACTIVIDAD

HIPERACTIVIDAD*ERGE tabulación cruzada					
			ERGE		Total
			NO	SI	
HIPERACTIVIDAD	NO	Recuento	15	13	28
		Recuento esperado	11,7	16,3	28,0
		% dentro de ERGE	83,3%	52,0%	65,1%
	SI	Recuento	3	12	15
		Recuento esperado	6,3	8,7	15,0
		% dentro de ERGE	16,7%	48,0%	34,9%
Total	Recuento	18	25	43	
	Recuento esperado	18,0	25,0	43,0	
	% dentro de ERGE	100,0%	100,0%	100,0%	

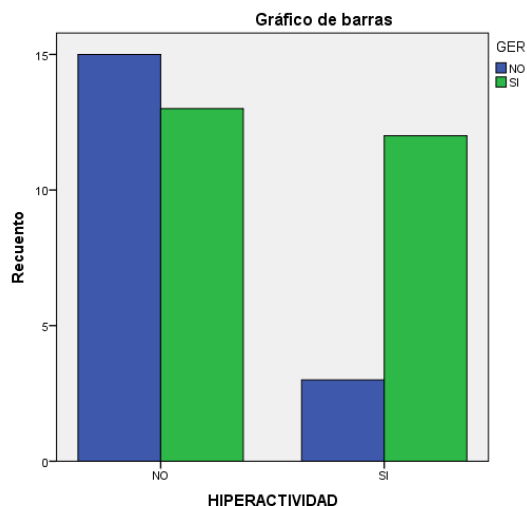


Gráfico 5. ERGE - HIPERACTIVIDAD

- b) En segundo lugar se analizó si existía correlación significativa entre el hecho de padecer ERGE y el hecho de presentar conductas autoagresivas. Los resultados fueron los siguientes: de un total de 14 pacientes que presentaban autoagresividad, 11 presentaban ERGE (78,57%); mientras que de un total de 29 pacientes que no presentaban autoagresividad, 14 presentaban ERGE (48,27%). Se realizó el χ^2 de Pearson el cual concluyó que no existía correlación significativa entre el hecho de padecer ERGE y presentar autoagresividad ($p=0,059$).

Tabla 11. ERGE - AUTOAGRESIVIDAD

			ERGE		Total
			NO	SI	
AUTOAGRESIVIDAD	NO	Recuento	15	14	29
		Recuento esperado	12,1	16,9	29,0
		% dentro de ERGE	83,3%	56,0%	67,4%
	SI	Recuento	3	11	14
		Recuento esperado	5,9	8,1	14,0
		% dentro de ERGE	16,7%	44,0%	32,6%
Total	Recuento	18	25	43	
	Recuento esperado	18,0	25,0	43,0	
	% dentro de ERGE	100,0%	100,0%	100,0%	

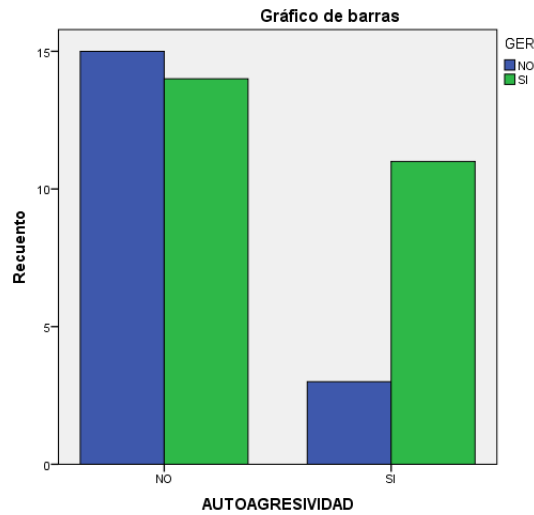


Gráfico 6. ERGE - AUTOAGRESIVIDAD

Tabla 12. RESULTADOS

	ERGE (N=25)	NO ERGE (N=18)	VALOR DE p
SEXO			
Hombre	9	9	0,35
Mujer	16	9	
GEN			
NIPBL	18	13	0,98
Otros	7	5	
TIPO DE MUTACIÓN EN NIPBL			
Frameshift	7	3	1,00
Missense	11	4	
HIPERACTIVIDAD			
Sí	12	3	0,03
No	13	15	
AUTOAGRESIVIDAD			
Sí	11	3	0,06
No	14	15	

De los 25 pacientes con ERGE, 19 presentaron vómitos como manifestación clínica clásica (76%). De los 43 pacientes solo una desarrolló Enfermedad de Barrett (2,32%), con un grado de esofagitis II-III.

De los 25 pacientes que presentaron ERGE, disponemos de la información acerca de su tratamiento de 24 de ellos: en 4 pacientes fue suficiente con tratamiento postural, 7 pacientes adoptaron medidas higiénico-dietéticas como único tratamiento, 9 adoptaron tratamiento farmacológico (7 solo con IBP, 1 IBP+Domperidona, 1 Anti-H2) y 2 requirieron tratamiento

quirúrgico antirreflujo además del tratamiento farmacológico (IBP+Operación de Nissen) y en otros 2 pacientes se optó directamente por la cirugía (Operación de Nissen).

Solo tenemos los datos de la respuesta al tratamiento antirreflujo de los trastornos de la conducta de 9 pacientes debido a falta de información, de los cuales 5 (55,55%) mejoraron en sus correspondientes alteraciones de la conducta y en 4 pacientes no se observó mejoría.

DISCUSIÓN

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una patología del desarrollo de origen genético que cursa con afectación de distintos sistemas, entre ellos el gastrointestinal, siendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) una de las alteraciones más frecuentes. Los pacientes con SCdL muestran una gran heterogeneidad clínica con expresividad variable, existiendo además solapamientos con otros desórdenes, como el Síndrome de Coffin-Siris o el Síndrome de KBG^{31,32}. Por esta razón, para el propósito de este estudio, hemos partido de aquellos pacientes en los que el diagnóstico clínico ha sido confirmado genéticamente.

En nuestra muestra de 43 pacientes la prevalencia de ERGE resultó ser un 58,14% que está dentro del rango (55-80%) de ERGE descrito en pacientes con SCdL de poblaciones distintas²⁵. Por otro lado, la prevalencia de Enfermedad de Barrett fue de un 2,32%, similar a la prevalencia de Enfermedad de Barrett en adultos a nivel global (2-7%)³³, pero que difiere de la prevalencia descrita en pacientes CdLS²⁶ que la cifraba en torno a 9,6%. Es posible que esto se deba a la aplicación de medidas preventivas como son la endoscopia, o pHmetría que evitan la evolución de la ERGE hacia metaplasias o displasias del epitelio esofágico que tienen como consecuencia la Enfermedad de Barrett (aumenta el riesgo de adenocarcinoma esofágico).

Los resultados del estudio de Luzzani et al en 2003 mostraron que no existía correlación significativa entre el hecho de padecer ERGE y el presentar un fenotipo de SCdL más grave. Sin embargo, si se demostraba una correlación directa entre la gravedad de las manifestaciones gastroesofágicas propias de la ERGE (grado de esofagitis,) y el fenotipo, concluyendo que los fenotipos clásicos presentaban alteraciones gastroesofágicas más graves que los fenotipos más leves. En nuestro estudio, no ha sido posible realizar un estudio similar debido a la falta de datos referentes al grado de daño esofágico de los pacientes. Por ello se ha enfocado el estudio más en el genotipo, y no se ha valorado el grado de esofagitis, sino simplemente la presencia o no de reflujo.

Los resultados clave de este estudio apuntaban hacia una diferencia para la afectación por reflujo según el sexo en pacientes con SCdL, siendo un 64% de los pacientes ERGE+ (16/25) mujeres, mientras que el restante 36% (9/25) eran hombres. Sin embargo, no se encontró una correlación significativa entre la presencia de reflujo y la variable Sexo ($p=0,35$), por lo que parece ser igualmente necesaria la vigilancia clínica y endoscópica de ERGE en mujeres y varones con SCdL.

Respecto al diagnóstico genético, de los 43 pacientes estudiados, 31 poseían una mutación en *NIPBL*, 5 en *HDAC8* y los 7 restantes en *SMC1A*. Se decidió estudiar a los pacientes diagnosticados de mutación en *NIPBL* debido a que representaban el 72% de los afectados. De este total de 31 pacientes diagnosticados de SCdL por mutación en *NIPBL*, 18 presentaron ERGE (58,06%); mientras que del grupo de pacientes SCdL con mutación en cualquiera de los otros genes implicados en la enfermedad, 7 de un total de 12 presentaban ERGE (58,33%). No se encontró una correlación significativa entre el hecho de presentar mutación en *NIPBL* y tener más riesgo de padecer ERGE en pacientes SCdL ($p=0,98$).

Atendiendo al tipo de mutación, se ha descrito que las mutaciones *missense* o deleciones /inserciones que mantienen la pauta de lectura, probablemente darían lugar a una proteína *NIPBL* con función atenuada, mientras que las mutaciones *nonsense* o *frameshift* frecuentemente darían lugar a una proteína truncada y haploinsuficiencia⁴. De nuestro grupo *NIPBL+*, 7 de los 10 con mutación de tipo *frameshift* presentaban ERGE (70%); mientras que 11 de los 15 con mutación *missense* presentaban ERGE (73,33%). En el análisis estadístico no se encontró diferencias entre la presencia del reflujo en pacientes con mutaciones *missense* en *NIPBL* comparados con aquellos con otro tipo de mutaciones en *NIPBL*. Esto coincide con otros estudios donde tampoco se encontró correlación entre la presencia de alteraciones congénitas cardíacas y el tipo de mutación en *NIPBL*³⁴.

Del análisis de estos resultados que relacionan genética en SCdL y reflujo, se deduce que el *screening* de ERGE debe ser igual de exhaustivo y en las mismas condiciones para todos los pacientes SCdL independientemente del gen mutado o del tipo de mutación que presente el gen afectado.

Las alteraciones conductuales son también un hallazgo frecuente en el SCdL²². Del total de 43 pacientes con SCdL, 7 presentaban hiperactividad (16,27%), 6 autoagresividad (13,95%) y 8 presentaban ambas alteraciones (18,6%). Por lo tanto, el 48,82% de los pacientes SCdL presentaban al menos uno de los dos trastornos, lo cual nos indica su importancia dentro de las alteraciones en estos pacientes. La evaluación estadística mostró que existía una correlación significativa entre el hecho de padecer ERGE y presentar hiperactividad ($p=0,03$). Respecto a la correlación del ERGE con las conductas autoagresivas, si bien es cierto que no se alcanzó el nivel de significación estadístico ($p=0,059$), está muy próximo a lo que se considera significativo. Estos resultados coinciden con los publicados anteriormente²⁵ en los cuales se demostraba que la presencia de reflujo gastroesofágico presentaba correlación significativa para bruxismo, hiperactividad, agitación nocturna y, al igual que en el presente trabajo, no se

alcanzó correlación significativa para las conductas autoagresivas , aunque ya se ha comentado que si pueda existir cierta relación.

En conclusión, nuestros datos parecen apoyar una correlación entre los trastornos conductuales y la presencia de reflujo gastroesofágico. Aunque los pacientes de los que se dispone datos acerca de la mejora de la conducta tras el tratamiento de la ERGE no fueron muchos (9 pacientes), si se observa que 5 de ellos mejoraron de su sintomatología conductual. Esto apoya la importancia de evaluar y tratar los trastornos por ERGE antes de instaurar un tratamiento neurológico, y la posibilidad de que en algunos pacientes la evaluación de la conducta puede utilizarse como un indicador clínico de la correcta resolución del reflujo²⁵.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que se han podido extraer del presente trabajo son las siguientes:

- 1) La prevalencia de la Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en nuestra cohorte de pacientes con SCdL resultó ser un 58,14% que está dentro del rango (55-80%) de ERGE descrito en pacientes con SCdL en otras poblaciones²⁵.
- 2) La prevalencia de Enfermedad de Barrett fue de un 2,32%, menor que la prevalencia reportada anteriormente para estos pacientes (9,6%), lo que sugiere que la mejora en la detección y tratamiento del reflujo puede evitar complicaciones de esta patología.
- 3) No se encontró una relación directa entre el sexo y la presencia o no de ERGE en pacientes SCdL, por lo que sería necesaria por igual la vigilancia clínica y endoscópica de ERGE en mujeres y varones con SCdL.
- 4) No se encontró correlación entre el hecho de presentar mutación en *NIPBL* y padecer ERGE y tampoco se encontró correlación entre el tipo de mutación en *NIPBL* (*frameshift/missense*) y el hecho de padecer ERGE. Esto indica la importancia de la vigilancia tanto clínica como mediante pHmetría de 24 horas y endoscópica del ERGE en pacientes SCdL independientemente de su alteración genética.
- 5) Se encontró una asociación significativa entre el hecho de padecer ERGE y presentar hiperactividad en pacientes SCdL. No se alcanzó la significación estadística en la asociación entre el hecho de padecer ERGE y presentar conductas autoagresivas aunque con valores próximos a lo que se considera significativo. Estos resultados junto con el hecho de la mejora en 5 pacientes de los problemas conductuales tras el tratamiento antirreflujo, apoya la importancia de evaluar y tratar los trastornos por ERGE antes de instaurar un tratamiento únicamente enfocado al trastorno de la conducta en sí mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Lange C. Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis). *Arch Med Enfants* 1933; 36: 713–719.
2. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; 47: 940–946.
3. Barisic I, Tokic V, Loane M et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 51–59.
4. Deardorff MA, Wilde JJ, Albrecht M et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 1014–1027.
5. Deardorff MA, Kaur M, YaeERGE D et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental Uretardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 485–494.
6. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 2004; 36: 631–635.
7. Deardorff MA, Bando M, Nakato R et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* 2012; 489: 313–317.
8. Gillis LA, McCallum J, Kaur M 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: 610–623.
9. Gil-Rodríguez, Deardorff MA et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Human mutation journal* 2015 Apr; 36(4):454-62.
10. Kaiser FJ, Ansari M, Braunholz D et al. Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Hum Mol Genet* 2014; 23(11): 2888–2900.
11. Tayebi N. Cornelia de lange syndrome. *Indian J Hum Genet.* 2008; 14(1):23.
12. Boog G1, Sagot F, Winer N, David A, Nomballais MF. Brachmann-de Lange syndrome: a cause of early symmetric fetal growth delay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Aug; 85(2):173-7.
13. Kousseff BG1, Thomson-Meares J, Newkirk P, Root AW. Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet.* 1993 Nov 15; 47(7):1050-2.
14. Parisi L, Di Filippo T, Roccella M. Behavioral phenotype and autism spectrum disorders in Cornelia de Lange syndrome. *Mental Illness.* 2015; 7(2).
15. Mehta D, Vergano S, Deardorff M, Aggarwal S, Barot A, Johnson D et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet.* 2016.
16. Boyle M, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard A, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2014; 88(1):1-12.
17. Sataloff RT1, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Sep; 116(9):1044-6.
18. Levin AV1, Seidman DJ, Nelson LB, Jackson LG. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1990 Mar-Apr; 27(2):94-102.

19. Tsukahara M, Okamoto N, Ohashi H, Kuwajima K, Kondo I et al. Brachmann-de Lange syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 3; 75(4):441-2.
20. Jyonouchi S, Orange J, Sullivan KE, Krantz I, Deardorff M. Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatrics* 2013; 132: e484–e489.
21. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gillis L, Kline AD 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 Dec; 155A (12):3007-24.
22. Kline AD, Grados M, Sponseller P et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C: 248–260.
23. Clermidi P, Abadie V, Campeotto F, Irtan S. Sigmoid Volvulus: An Underestimated Cause of Intestinal Obstruction in Cornelia de Lange Syndrome. *The Journal of Pediatrics.* 2015; 167(4):941-941.e1.
24. Masumoto K, Izaki T, Arima T. Cornelia de Lange síndrome associated with cecal volvulus: report of a case. *Acta Paediatr.* 2001; 90 (6): 701-3.
25. S. Luzzani, F. Macchini, A. Valade, D. Milani, and A. Selicorni. Gastroesophageal Reflux and Cornelia de Lange Syndrome: Typical and Atypical Symptoms. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 119A:283–287.
26. Macchini. F, Fava. G, Selicorni. A, Torricelli. M, Leva. E, Valadè. A. Barrett’s esophagus and Cornelia de Lange Syndrome. *Acta Pædiatrica* 2010Apr7; ISSN 0803–5253.
27. Guimaraes EV, Marguet C, Camargos PA. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2006; 82 (5): S133– 45.
28. Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett’s esophagus. *Ann Surg* 2003; 237: 291–8.
29. Von Elm E, Altman G. D, Egger M, Pocock J. S, Gotszche C. P VPJ. Declaración de la Iniciativa STROBE para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22(2):144–50.
30. IBM. IBM SPSS Statistics Base 22. Armonk, NY 10504-1785; 212 p.
31. Crippa M, Rusconi D, Castronovo C, Bestetti I, Russo S, Cereda A, Selicorni A, Larizza L, Finelli P. Familial intragenic duplication of ANKRD11 underlying three patients of KBG syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015 Mar 26; 8:20.
32. Negri G, Magini P, Milani D, Colapietro P, Rusconi D, Scarano E, Bonati MT, Priolo M, Crippa M, Mazzanti L, Wischmeijer A, Tamburrino F, Pippucci T, Finelli P, Larizza L, Gervasini C. From Whole Gene Deletion to Point Mutations of EP300-Positive Rubinstein-Taybi Patients: New Insights into the Mutational Spectrum and Peculiar Clinical Hallmarks. *Hum Mutat.* 2016 Feb; 37(2):175-83.
33. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of Barrett’s esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 2005; 129:1825–1831.
34. Chatfield K, Schrier S, Li J, Clark D, Kaur M, Kline A et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: Phenotype and genotype analysis. *Am J Med Genet.* 2012; 158A (10):2499-2505.

ANEXO

Tabla Adjunta 1 de variables de pacientes

Paciente	Gen	Mutación	Sexo	Edad	Alt. Cardíacas
C0002	SMC1A	p.Arg196His	M	15	CIA
C0007	HDAC8	p.Ala188Tgr	F	14	Estenosis pulmonar
C0008	NIPBL	p.G2081A	M	14	CIV
C0010	NIPBL	p.L22QfsX3	M	11	NO
C0013	SMC1A	c.802_804delAAG	F	27	NO
C0014	NIPBL	p.Q716X	F	fallecida	Estenosis pulmonar
C0018	NIPBL	p.L2150P	F	13	NO
C0021	NIPBL	c.5689_5691delAAT	M	18	NO
C0023	NIPBL	p.Phe1442Lysfs*3	F	10	NO
C0024	NIPBL	p.R827Gfs*2	F	18	CIA
C0032	HDAC8	p.N156K	F	15	NO
C0033	NIPBL	p.R45X	M	12	V. aórtica bicúspide
C0038	NIPBL	p.Val2106Leu	F	28	NO
C0039	NIPBL	p.Ala2338Pro	F	42	NO
C0040	NIPBL	c.5862+2insCAG	F	39	NO
C0041	NIPBL	p.Glu1021Thrfs*22	M	fallecido	NO
C0043	NIPBL	p.S1824L	F	35	NO
C0044	NIPBL	p.Arg2298His	F	39	NO
C0051	NIPBL	p.Tyr2796Cys	M	19	NO
C0051c	NIPBL	p.Tyr2796Cys	M	15	NO
C0052	SMC1A	p.R711Q	M	10	CIA
C0065	NIPBL	p.S2090I	F	9	NO
C0073	NIPBL	c.5329-6G>T	M	12	NO
C0073a	NIPBL	c.5329-6G>T	M	43	CIV
C0080	NIPBL	p.R2480Kfs*5	F	15	NO
C0081	NIPBL	Del exón 4	M	21	DAP-FOP
C0084	HDAC8	p.A188T	F	9	Estenosis pulmonar
C0085	HDAC8	p.Gly320Arg	M	10	Estenosis pulmonar
C0095	NIPBL	p.Tyr2216Ser	F	8	FOP
C0106	SMC1A	c.44-1G>A	F	10	NO
C0112	SMC1A	p.N1114Y	M	16	NO
C0115	SMC1A	p.R790Q	F	9	NO
C0126	NIPBL	c.4320+5G>C	M	fallecido	NO
C0131	NIPBL	p.Q2294X	F	15	DAP+Est. pulmonar
C0138 - Turner	NPBL	p.R482Nfs*20	F	8	Defecto septal ventricular + Est. pulmonar
C0139	NIPBL	p.Y2216C	M	7	Cardiopatía
C0146	HDAC8	p.D237Y	F	10	DAP
C0186	NIPBL	p.L2287P	F	6	DAP-FOP
C0200	NIPBL	p.R1819X	M	6	Estenosis pulmonar
C0219	NIPBL	c.802_804delAAG	F	45	NO
C0223	NIPBL	c.4560+4A>G	F	5	NO
C0235	SMC3	p.Arg2298His	M	3	NO
C0237	SMC1A	p.Arg1789Glu	F	6	NO




	Mutación frameshift
	Mutación missense
	Mutación de splicing

Tabla Adjunta 2 de variables de pacientes

Paciente	Audición	GER	Vómitos	E. Barrett	TTO. GER
C0002	NORMAL	SI	SI	NO	Higiénico-dietético
C0007	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0008	HIPOACUSIA	NO	SI	NO	-
C0010	NO	NO	NO	NO	-
C0013	NO	SI	SI	SI	IBP
C0014	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	-
C0018	HIPOACUSIA	SI	-	NO	Higiénico-dietético
C0021	HIPOACUSIA	SI	NO	NO	Higiénico-dietético
C0023	NO	SI	SI	NO	Anti-H2
C0024	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0032	NO	SI	SI	NO	IBP+NISSEN
C0033	NO	SI	NO	NO	IBP
C0038	NO	SI	SI	NO	Higiénico-dietético
C0039	NO	SI	SI	NO	Higiénico-dietético
C0040	NO	SI	NO	NO	IBP
C0041	NO	SI	SI	NO	NISSEN
C0043	NO	SI	SI	NO	Higiénico-dietético
C0044	NO	NO	NO	NO	-
C0051	NO	NO	NO	NO	-
C0051c	NO	SI	SI	NO	Higiénico-dietético
C0052	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	IBP+DOMPERIDONA
C0065	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	NISSEN
C0073	NO	NO	NO	NO	-
C0073a	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0080	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	POSTURAL
C0081	NO	SI	SI	NO	POSTURAL
C0084	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	POSTURAL
C0085	NO	NO	NO	NO	-
C0095	NO	SI	SI	NO	IBP+NISSEN
C0106	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0112	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0115	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	IBP
C0126	HIPOACUSIA	SI	NO	NO	POSTURAL
C0131	NO	NO	NO	NO	-
C0138 - Turner	HIPOACUSIA	SI	NO	NO	IBP
C0139	NO	NO	NO	NO	-
C0146	HIPOACUSIA	NO	NO	NO	-
C0186	NO	NO	NO	NO	-
C0200	HIPOACUSIA	SI	SI	NO	IBP
C0219	NO	SI	SI	NO	IBP
C0223	NO	NO	NO	NO	-
C0235	NO	NO	NO	NO	-
C0237	NO	NO	NO	NO	-

Tabla Adjunta 3 de variables de pacientes

Paciente	Hiperactividad	Autoagresividad	Agitación nocturna	Mejoría de los trastornos de la conducta con el tto. del GER
C0002	SI	SI	NO	-
C0007	NO	NO	NO	-
C0008	SI	NO	NO	-
C0010	NO	NO	NO	-
C0013	SI	SI	SI	SI
C0014	NO	NO	NO	-
C0018	NO	NO	NO	-
C0021	NO	SI	NO	-
C0023	NO	NO	NO	-
C0024	NO	SI	NO	-
C0032	SI	SI	NO	-
C0033	NO	SI	NO	-
C0038	SI	NO	NO	SI
C0039	SI	SI	SI	-
C0040	NO	SI	NO	SI
C0041	SI	SI	SI	SI
C0043	SI	NO	NO	SI
C0044	NO	NO	NO	-
C0051	SI	NO	NO	-
C0051c	SI	SI	NO	-
C0052	SI	NO	NO	-
C0065	NO	SI	NO	NO
C0073	NO	NO	NO	-
C0073a	NO	NO	NO	-
C0080	NO	NO	NO	-
C0081	SI	SI	NO	NO
C0084	NO	NO	NO	-
C0085	NO	NO	NO	-
C0095	NO	NO	NO	-
C0106	NO	NO	NO	-
C0112	NO	SI	NO	-
C0115	SI	NO	NO	NO
C0126	NO	NO	NO	-
C0131	NO	NO	NO	-
C0138 - Turner	NO	NO	NO	-
C0139	NO	NO	NO	-
C0146	SI	SI	NO	-
C0186	NO	NO	NO	-
C0200	NO	NO	NO	-
C0219	SI	NO	NO	NO
C0223	NO	NO	NO	-
C0235	NO	NO	NO	-
C0237	NO	NO	NO	-

Tabla resumen de valores estadísticos estudiados

	ERGE (N=25)	NO ERGE (N=18)	VALOR DE p
SEXO			
Hombre	9	9	0,35
Mujer	16	9	
GEN			
NIPBL	18	13	0,98
Otros	7	5	
TIPO DE MUTACIÓN EN NIPBL			
Frameshift	7	3	1,00
Missense	11	4	
HIPERACTIVIDAD			
Sí	12	3	0,03
No	13	15	
AUTOAGRESIVIDAD			
Sí	11	3	0,06
No	14	15	

Tabla significación estadística SEXO - GER

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,843 ^a	1	,359		
Corrección de continuidad ^b	,366	1	,545		
Razón de verosimilitud	,842	1	,359		
Prueba exacta de Fisher				,532	,272
N de casos válidos	43				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,53.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla significación estadística NIPBL- GER

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	,987		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	,987		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,631
N de casos válidos	43				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,02.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla significación estadística Frameshift/Missese (NIPBL+) - GER

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,033 ^a	1	,856		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,033	1	,856		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,601
N de casos válidos	25				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,80.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla significación estadística GER - HIPERACTIVIDAD

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,523 ^a	1	,033		
Corrección de continuidad ^b	3,249	1	,071		
Razón de verosimilitud	4,781	1	,029		
Prueba exacta de Fisher				,052	,034
N de casos válidos	43				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,28.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla significación estadística GER - AUTOAGRESIVIDAD

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3,561 ^a	1	,059		
Corrección de continuidad ^b	2,425	1	,119		
Razón de verosimilitud	3,750	1	,053		
Prueba exacta de Fisher				,099	,058
N de casos válidos	43				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,86.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2