

Flash: Caso enigma de baja prevalencia

04/05/2010

Maria Esteller Carceller

Médico residente de Pediatría Hospital del Mar

Sessions conjuntes de pediatria

Assistència primària i hospitalària 2009-2010



Nos avisan de sala de partos... (I)

- Gestación no controlada
- Madre de 20 años, GS A, Rh positivo
- Edad gestacional desconocida (FUR 38 semanas, ecografía sala de partos 32 semanas)
- Oligoamnios severo

Nos avisan de sala de partos... (II)

- Serologías desconocidas; VIH y VHB cursados de urgencias negativos
- Fumadora 5 cigarrillos/ día
- No hábitos tóxicos; tóxicos en orina negativos
- No screening diabetes gestacional
- Toxemia desconocida
- Cultivo vaginal SGB desconocido; sin pauta antibiótica

Nos avisan de sala de partos... (III)

- Maduración con corticoides 40 minutos antes del parto
- Amniorrexis de 2 horas 10 minutos
- Líquido amniótico meconial
- Parto eutócico tras presentación cefálica
- Nace recién nacido de sexo masculino, impregnado de meconio, hipertónico, sin esfuerzo respiratorio y bradicárdico

Nos avisan de sala de partos... (IV)

- Se aspira en cuerdas vocales en 3 ocasiones, abundante líquido meconial
- Ventilación con mascarilla y ambú
- A los 4 minutos por bradicardia (60lpm) se intenta IOT, pero inicia esfuerzo espiratorio. Recupera FC. Se traslada a la Unidad Neonatal con ventilación espontánea.
- Apgar 1/5/8
- pH vasos 7.31/ 7.35

Ya en la unidad, lo exploramos... (I)

- Peso 1790g, talla 40cm, perímetro craneal 29cm, T axilar 35.3°C, FC 160lpm, FR 84rpm, TA 73/ 44mmHg (55mmHg)
- Microcefalia
- Fontanela anterior 3x3cm
- Sinofridia, labio fino, filtro amplio, puente nasal ancho, microretrognatia, paladar íntegro



Ya en la unidad, lo exploramos... (II)

- Llanto débil, quejido sin aleteo nasal ni tiraje. Taquipnea. Auscultación respiratoria normal
- Mamilas hipoplásicas



Ya en la unidad, lo exploramos... (III)

- Cutis marmorata



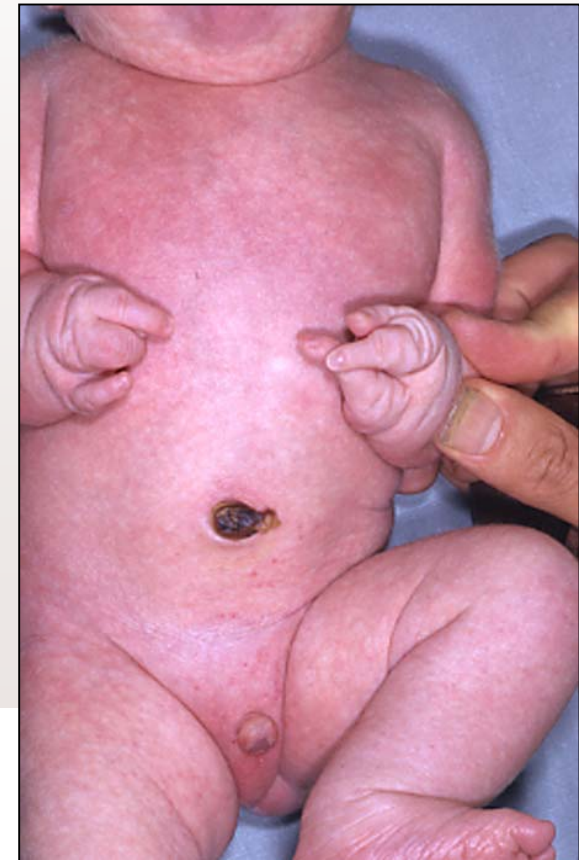
Ya en la unidad, lo exploramos... (IV)

- Hirsutismo



Ya en la unidad, lo exploramos... (V)

- Mano derecha agenesia de dedo medio, sindactilia primer y segundo dedo, mano en pinza de cangrejo. Mano izquierda en espejo.



Ya en la unidad, lo exploramos... (VI)

- Micropene, criptorquidia
- Llanto débil, Hipertonía
- Resto de exploración dentro de la normalidad



Ya en la unidad, lo exploramos... (VII)



Evolución perinatal (I)

- Respiratorio: *CPAP durante primeras 12 horas*
- Hemodinámico-cardiológico:
 - Soplo sistólico II-III/VI (a las 45 horas)
 - Ecocardiograma: FO permeable, CIV con hiperaflujo pulmonar
 - Taquipnea mantenida (se relaciona con CIV)
 - 12º días de vida: Hidroclorotiazida (2mg/Kg/d)
 - 32º días de vida: Furosemida (1.3mg/Kg/d) + Espironolactona (1.8mg/kg/d).
 - 43º días de vida: *HSJD manejo cardiológico*

Evolución perinatal (II)

- **Metabólico - digestivo:**
 - 24 horas: Dieta enteral progresiva por SNG
 - 5º día: Vómitos y regurgitaciones. Ranitidina 4.5mg/6h
 - Suplementos hipercalóricos
- **Neurológico:**
 - Hipertonía. No succión
- **Trabajadora social**
- **Genética:** Estudio *Hospital Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)*

¿ De qué enfermedad se trata?

Síndrome de Cornelia de Lange

Conocido también como...

- Amstelodamensis Degenerativa, Síndrome de
- Brachmann de Lange, Síndrome de
- de Lange, Síndrome de

Historia

- 1916. Brachmann
- 1933. de Lange
- 1969. Van Creveld
- 1994. De Knecht-van Eekelen and Hennekan
- 1994. Oostra et al.



Diagnóstico

- 1) Presencia de mutación en los tests genéticos para CdLS ó
- 2) Rasgos faciales y los criterios de dos categorías mayores (crecimiento, desarrollo, comportamiento). ó
- 3) Rasgos faciales y los criterios de al menos una categoría mayor y dos categorías adicionales (mayores o menores).

Cornelia de Lange Syndrome Diagnostic Criteria 2007, CDLS Foundation

Cornelia de Lange Syndrome Diagnostic Criteria 2007, CDLS Foundation

___ **Facial Features:**

Synophrys (eyebrows that meet at the midline) and > 3 of the following:

- Long eyelashes
- Short nose, anteverted nares
- Long, prominent philtrum (area between upper lip and nose)
- Broad or depressed nasal bridge
- Small or square chin
- Thin lips, down-turned corners
- High palate
- Widely spaced or absent teeth

• **Major Criteria**

___ **Growth:** >2 of the following:

- ___ Weight below 5th centile for age
- ___ Height/length below 5th centile for age
- ___ OFC below 5th centile for age

___ **Development:** >1 of the following:

- ___ Developmental delays or mental retardation
- ___ Learning disabilities

___ **Behavior:** >2 of the following:

- ___ Attention deficit disorder + hyperactivity
- ___ Obsessive-compulsive characteristics
- ___ Anxiety
- ___ Constant roaming
- ___ Aggression
- ___ Self-injurious behavior
- ___ Extreme shyness or withdrawal
- ___ Autistic-like features

Cornelia de Lange Syndrome Diagnostic Criteria 2007, CDLS Foundation

- **Minor Criteria**

- **Musculoskeletal:**

- A) >1 or more of the following**

- Reduction defects with absent forearms
 - Small hand and feet and/or Oligodactyly (missing digits) with > 2 of the following:
 - 5th finger clinodactyly (curved 5th finger)
 - Abnormal palmar crease
 - Radial head dislocation/abnormal elbow extension
 - Short 1st metacarpal/ proximally placed thumb
 - Bunion
 - Partial 2,3 syndactyly (webbing between 2nd and 3rd toes)
 - Scoliosis (curvature of the spine)
 - Pectus excavatum (chest or sternum deformity)
 - Hip dislocation or dysplasia

- B) Three or more of the following:**

- 5th finger clinodactyly (curved fifth finger)
 - Abnormal palmar crease
 - Radial head dislocation/abnormal elbow extension
 - Short 1st metacarpal/ proximally placed thumb
 - Bunion
 - Partial 2,3 syndactyly (webbing between 2nd and 3rd toes)
 - Scoliosis (curvature of the spine)
 - Pectus excavatum (chest/sternum deformity)
 - Hip dislocation or dysplasia

Cornelia de Lange Syndrome Diagnostic Criteria 2007, CDLS Foundation

___ *Neurosensory/ Skin:* >3 of the following:

- Ptosis (droopy eyelid)
- Tear duct malformation or blepharitis (inflammation of eyelid)
- Myopia > -6.00 D
- Major eye malformation or peripapillary
- Deafness or hearing loss
- Seizures
- Cutis marmorata (mottled appearance to skin)
- Hirsutism, generalized (excessive body hair)
- small nipples and/or umbilicus

___ *Other major systems:* >3 of the following:

- Gastrointestinal malformation/malrotation
- Diaphragmatic hernia
- Gastroesophageal reflux
- Cleft palate or submucous cleft palate
- Micropenis
- Hypospadias (abnormally placed opening of urethra on penis)
- Cryptorchidism (undescended testes)
- Renal or urinary tract malformation

Genética

- Esporádica (la mayoría)
- Autosómica dominante
- Autosómica recesiva
- No anomalías cromosómicas
- NIPBL
- SMC1A
- SMC3

Epidemiología

- 1/ 110.000 (*Beck, 1976*) y 1/ 160.000 recién nacidos (*Opitz, 1994*).
- 0,97/ 100.000 recién nacidos (*Martínez Frías, 1998*), España.
- Riesgo de recurrencia 2-5%
- Ligero predominio de mujeres (1.3/1) (*Jackson, 1993*).

Clínica. Prenatal

- RCIU
- Hipoplasia y malformaciones de extremidades
- Fascies característica
- Hernia diafragmática
- *Prematuridad*



Clínica. Fascies (I)

- Microcefalia
- Braquicefalia
- Sinofrídia
- Cejas bien definidas, arqueadas
- Pestañas largas y rizadas
- Nariz pequeña, ancha y evertida (vuelta) hacia arriba



Clínica. Fascies (II)

- Labios finos y dirigidos hacia abajo,
- Filtrum prominente
- Orejas de implantación baja
- Hipertrichosis
- Angiomas



Clínica. Musculo-esquelético (I)

- Malformaciones externas acras
 - Sindactíli
 - Adactíli
 - Implantación proximal del pulgar
 - Clinodactíli del 5º dedo



Clínica. Musculo-esquelético (II)

- Anomalías de los dermatoglifos o pliegues y líneas de las manos
- Limitación de la movilidad articular (más codos)
- Anomalías torácicas
- Retraso pondoestatural



Clínica. Digestivo

- Reflujo gastroesofágico
- Hernia diafragmática congénita

Clínica. Endocrino-metabólico

- Disfunción gonadotrofinas, prolactina, mecanismos osmorreguladores
- Panhipopituitarismo

Clínica. Neurológica

- Retraso desarrollo psicomotor
- Retraso mental
- Alteraciones conductuales: agresividad, hiperactividad
- Alteraciones del sueño

- Poca habilidad para las relaciones sociales.
- Comportamiento repetitivo y estereotipado.
- Poca expresión facial de las emociones.
- En pocas ocasiones se ha comprobado un comportamiento autoagresivo, pero incluso en los individuos con tipo 2 de SdCL, existe un perfil de personalidad rígido y muy de acuerdo con un medio ambiente muy estructurado.

Características del comportamiento de las personas con SdCL, ADAC 2003

Clínica. Oftalmológica y auditiva

- Ptosis
- Nistagmos
- Miopía
- Hipermetropía
- Reflejo macular débil
- Fístulas del conducto nasolagrimal
- Hipoacusia

Clínica. Cardiovascular, renal y urológica

- CIV, CIA
- Enfermedad por reflujo vesículo-ureteral
- Criptorquidia
- Hipoplasia genital

Clínica. Clasificación

- Tipo I o clásico
- Tipo II o leve
- Tipo III

Van Allen et al (1993)

Evolución (I)

- **Metabólico-digestivo:**
 - Nutrición enteral con SNG y BIC con fórmula hipercalórica.
- **Cardiocirculatorio:**
 - Soplo pansistólico multifocal III/VI. CIV.
 - Tratamiento con furosemida, captopril, espironolactona



Evolución (II)

- **Neurológico:**
 - No fijación de la mirada, no seguimiento. Escasa actividad espontánea. No succión. Llanto débil. Hipertonía generalizada. ROTs presentes y simétricos. Clonus agotable simétrico en EESS. Reflejo cutáneo plantar en extensión.
 - PEATC sordera neurosensorial.
 - PEV retraso bilateral.

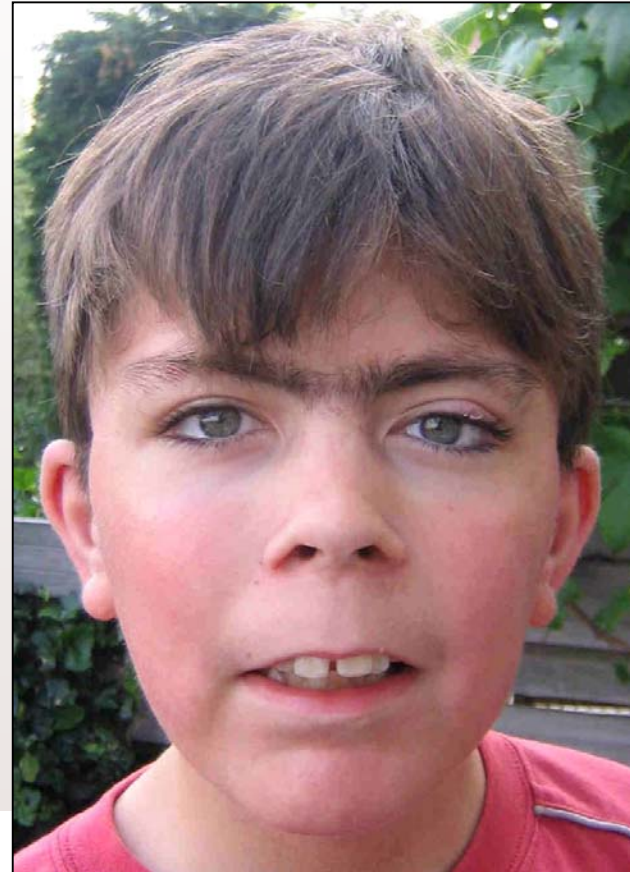
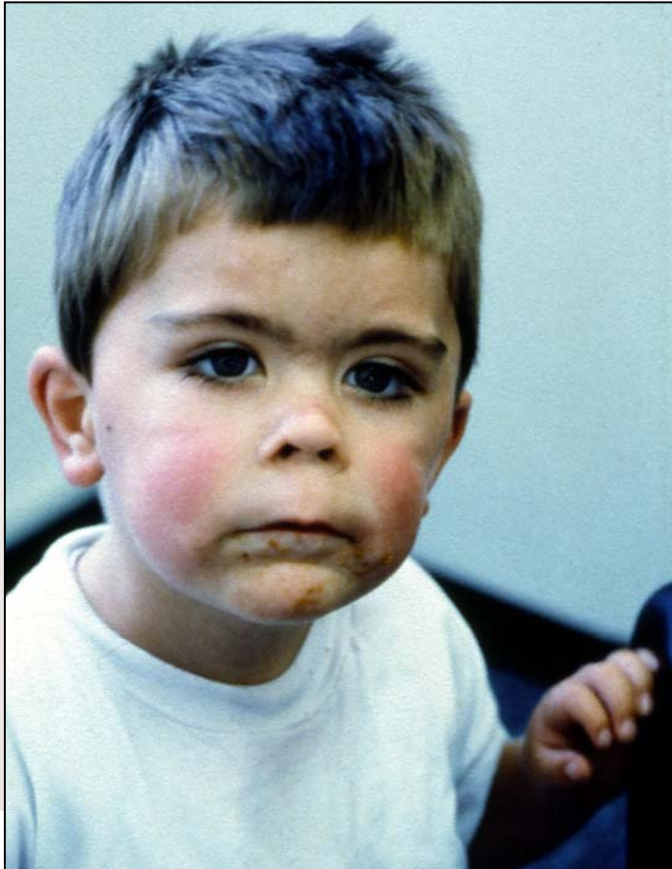
Evolución (III)

- **Social**
 - Trabajadora social contacto con DGAIA
 - Centro de menores

Evolución

- A los 3 meses y 3 semanas: **Alta de la planta de Pediatría (H del Mar) a centro de menores.**
- A los 4.5 meses: **Ingreso y posterior alta de UCI (HSJD) por descompensación cardíaca.**
- A los 6 meses: **Exitus por descompensación cardíaca.**

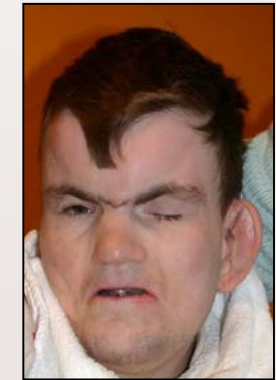
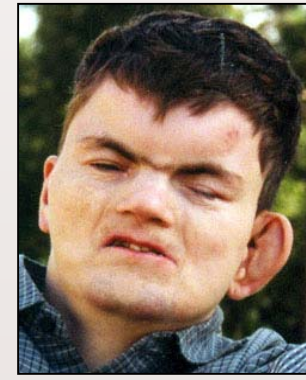
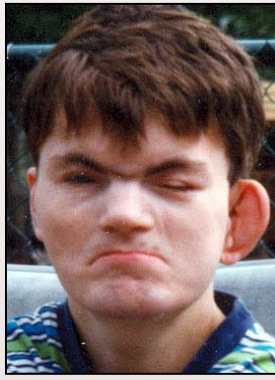
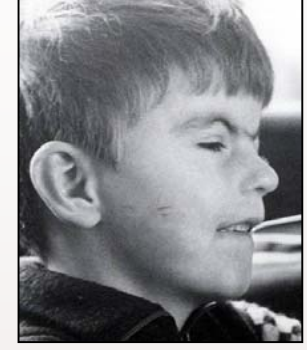
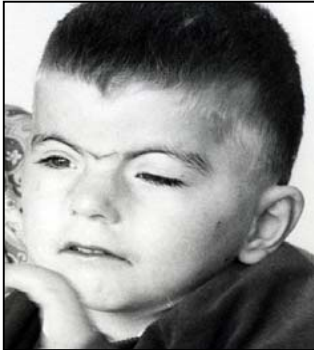
Manejo de mi paciente con SCDL (I)



Manejo de mi paciente con SCDL (II)



Manejo de mi paciente con SCDL (III)



Manejo de mi paciente con SCDL (IV)

Kline, AD et al. *Management recommendations for individual with CdLS*. American Journal of Medical Genetics, 143A:1287-1296, 2007

- **Primera infancia**
- **1-8 años**
- **8 años-pubertad**
- **Adolescencia**
- **Edad adulta**

Otros recursos

- Asociación Española de Cornelia de Lange.
www.corneliadelange.es
- Federación Española de Enfermedades Raras.
www.enfermedades-raras.es
- CDLS-USA Foundation. www.cdlsusg.org
- CDLS-World: The international federation of National CdLS Support Organizations
www.cdlsworld.org

Bibliografía

- Asociación Española de Cornelia de Lange. www.corneliadelange.es
- CDLS-USA Foundation. www.cdlsusg.org
- CDLS-World: The international federation of National CdLS Support Organizationsm www.cdlsworld.org
- Cornelia de Lange Syndrome Diagnostic Criteria 2007, CDLS Foundation. www.cdlsusg.org
- Cornelia de Lange Syndrome 1– OMIM. www.ncbi.nlm.nih.gov
- Federación Española de Enfermedades Raras. www.enfermedades-raras.es
- Gorlin, RJ. *100 Syndromes, 5000 pictures*. Robert J. Gorlin Slide Collection
- Kline, AD et al. *Management recommendations for individual with CdLS*. American Journal of Medical Genetics, 143A:1287-1296, 2007



Muchas gracias