



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Espectro Cornelia de Lange



Ángela Ascaso<sup>a</sup>, María Arnedo<sup>b</sup>, Beatriz Puisac<sup>b</sup>, Ana Latorre-Pellicer<sup>b</sup>,  
Julia del Rincón<sup>c</sup>, Gloria Bueno-Lozano<sup>c</sup>, Juan Pié<sup>b</sup> y Feliciano J. Ramos<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Consulta de Pediatría, Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 27 de diciembre de 2023; aceptado el 11 de marzo de 2024

## PALABRAS CLAVE

SCdL;  
Síndrome Cornelia de Lange;  
Cohesina;  
*NIPBL*;  
*HDAC8*;  
*SMC1A*;  
*RAD21*;  
*SMC3*;  
Espectro Cornelia de Lange;  
ECdL

**Resumen** El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad rara congénita del desarrollo con afectación multisistémica. Las manifestaciones clínicas son muy variables, pero se distingue entre un fenotipo clásico, caracterizado por unos rasgos craneofaciales distintivos, retraso del crecimiento pre y posnatal, defectos por reducción de las extremidades, hirsutismo y discapacidad intelectual, y un fenotipo no clásico, generalmente más leve y más difícil de diagnosticar. Además, las características clínicas se superponen con las de otros trastornos del neurodesarrollo, por lo que la utilización de criterios clínicos consensuados y de herramientas de inteligencia artificial puede ser útil para confirmar el diagnóstico.

En más del 60% de los pacientes se han identificado variantes patogénicas en el gen *NIPBL*, que codifica una proteína relacionada con el complejo de la cohesina, y en otro 15% en 4 genes también asociados a este complejo: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *HDAC8*. Los progresos en las técnicas de secuenciación masiva han permitido describir otros genes relacionados (*BRD4*, *ANKRD11* y *MAU2*), pero la ausencia de diagnóstico molecular en el 15% de los casos y la gran heterogeneidad clínica del síndrome sugieren la existencia de otros genes y mecanismos relacionados.

Aunque no haya un tratamiento curativo, sí hay tratamientos sintomáticos/paliativos que deben ser conocidos por el pediatra. La principal complicación médica en el SCdL clásico es el reflujo gastroesofágico, que debe ser tratado de forma precoz y contundente, ya que es una de las causas más frecuentes de fallecimiento en estos pacientes.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [framos@unizar.es](mailto:framos@unizar.es) (F.J. Ramos).

**KEYWORDS**

CdLS;  
Cornelia de Lange  
syndrome;  
Cohesin;  
*NIPBL*;  
*HDAC8*;  
*SMC1A*;  
*RAD21*;  
*SMC3*;  
Cornelia de Lange  
*spectrum*;  
CdLsp

**Cornelia de Lange Spectrum**

**Abstract** Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare congenital developmental disorder with multisystemic involvement. The clinical presentation is highly variable, but the classic phenotype, characterized by distinctive craniofacial features, pre- and postnatal growth retardation, extremity reduction defects, hirsutism and intellectual disability can be distinguished from the nonclassic phenotype, which is generally milder and more difficult to diagnose. In addition, the clinical features overlap with those of other neurodevelopmental disorders, so the use of consensus clinical criteria and artificial intelligence tools may be helpful in confirming the diagnosis.

Pathogenic variants in *NIPBL*, which encodes a protein related to the cohesin complex, have been identified in more than 60% of patients, and pathogenic variants in other genes related to this complex in another 15%: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, and *HDAC8*. Technical advances in large-scale sequencing have allowed the description of additional genes (*BRD4*, *ANKRD11*, *MAU2*), but the lack of molecular diagnosis in 15% of individuals and the substantial clinical heterogeneity of the syndrome suggest that other genes and mechanisms may be involved.

Although there is no curative treatment, there are symptomatic/palliative treatments that paediatricians should be aware of. The main medical complication in classic CdLS is gastroesophageal reflux, which should be treated early.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad rara que debe su nombre a la pediatra holandesa Cornelia de Lange, quien en 1933 publicó los casos de dos niñas pequeñas sin parentesco familiar que tenían un fenotipo muy similar<sup>1</sup>. El cuadro clínico lo denominó *typus degenerativus amstelodamensis*, en honor a la ciudad de Ámsterdam, donde trabajaba. Previamente, en 1916, Brachmann había publicado un paciente con retraso de crecimiento, hirsutismo y monodactilia bilateral, que posteriormente fue considerado como el primer caso documentado de SCdL<sup>2</sup>, por lo que en algunas publicaciones el cuadro se denomina síndrome de Brachmann-de Lange.

Actualmente la prevalencia del SCdL se estima entre 1:10.000 y 1:30.000 individuos de la población general<sup>3</sup>. Estas cifras incluyen los casos con formas no clásicas de SCdL, que en décadas pasadas no se diagnosticaban al no disponerse de los estudios genéticos actuales.

**Formas clínicas****Síndrome Cornelia de Lange clásico**

El SCdL clásico, reconocible al nacimiento, se caracteriza por un fenotipo físico con rasgos craneofaciales característicos, retraso del crecimiento pre y posnatal, defectos de reducción de las extremidades (principalmente superiores), hirsutismo y retraso psicomotor/discapacidad intelectual. Son frecuentes las anomalías en diferentes sistemas: reflujo gastroesofágico (la complicación médica más frecuente e importante en pacientes con SCdL),

hipoacusia neurosensorial, cardiopatía congénita, anomalías renales y genitales, entre otras<sup>3,4</sup>.

Los rasgos craneofaciales característicos incluyen microcefalia con braquicefalia, sinofria, cejas pobladas arqueadas, pestañas largas, nariz corta con puente nasal hundido y narinas antevertidas, filtro alargado con labio superior fino y retrognatia<sup>3,4</sup> (fig. 1 y tabla 1).

El retraso del crecimiento es muy frecuente y es de inicio prenatal. Los pacientes presentan una microsomnia generalizada y simétrica que da lugar a un bajo peso, una talla baja y una microcefalia que permanecen hasta la edad adulta<sup>5,6</sup>. Todo ello ha llevado al desarrollo de gráficas específicas para el síndrome<sup>7</sup>. Aunque los niveles de hormona de crecimiento suelen ser normales, algunos pacientes con valores bajos han sido tratados con esta hormona<sup>8,9</sup>.

El retraso psicomotor/discapacidad intelectual está presente en la mayoría de pacientes con SCdL clásico, siendo generalmente grave/profundo<sup>10</sup>. Se suele asociar ausencia o retraso del lenguaje y trastornos del espectro autista y del comportamiento. Desde el punto de vista neurológico, los pacientes pueden tener epilepsia, trastornos motores (movimientos estereotipados) y sensitivos (sensibilidad al dolor disminuida o intolerancia al frío o calor), hipotonía o problemas con el sueño. Recientemente se ha descrito también la afectación del sistema nervioso autónomo con neuropatía de fibra fina acompañada, a veces, de asimetrías en las respuestas simpáticas en los miembros inferiores<sup>11</sup>.

Las anomalías de extremidades se presentan en alrededor del 80% de los casos. Entre un 25 y un 30% tienen malformaciones graves, principalmente defectos de reducción en las extremidades superiores, como monodactilia u oligodactilia, mientras que el resto suelen tener manos y pies pequeños que pueden estar acompañados de malfor-

**Tabla 1** Espectro clínico del SCdL ordenado por categorías, hallazgos definidos y numerados según el sistema HPO (*Human Phenotype Ontology*), y frecuencia de aparición

Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia	Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia
Crecimiento	HP:0004322	Talla baja	Muy frecuente	Sistema esquelético	HP:0000248	Braquicefalia	Muy frecuente
	HP:0001508	Fallo de medro	Frecuente		HP:0000347	Micrognatia	Muy frecuente
	HP:0001511	Retraso del crecimiento intrauterino	Frecuente		HP:0000470	Cuello corto	Muy frecuente
Cabeza y cuello	HP:0008850	Retraso del crecimiento postnatal grave	Frecuente	HP:0001770	Sindactilia dedos 2-3 (pies)	Muy frecuente	
	HP:0001956	Obesidad troncal	Ocasional	HP:0001773	Pies pequeños	Muy frecuente	
	HP:0000218	Paladar elevado	Muy frecuente	HP:0002750	Maduración esquelética retrasada	Muy frecuente	
	HP:0000233	Borde del bermellón fino	Muy frecuente	HP:0002983	Micromelia	Muy frecuente	
	HP:0000343	Filtro largo	Muy frecuente	HP:0009623	Implantación proximal del pulgar	Muy frecuente	
	HP:0000463	Narinas antevertidas	Muy frecuente	HP:0010034	Primer metacarpiano corto	Muy frecuente	
	HP:0000684	Retraso en la erupción de los dientes	Muy frecuente	HP:0200055	Manos pequeñas	Muy frecuente	
	HP:0000687	Dientes separados	Muy frecuente	HP:0001387	Rigidez articular	Frecuente	
	HP:0002714	Comisuras de la boca de oblicuidad descendente	Muy frecuente	HP:0002974	Sinostosis radiocubital	Frecuente	
	HP:0003196	Nariz corta	Muy frecuente	HP:0003042	Dislocación del codo	Frecuente	
	HP:0005280	Puente nasal deprimido	Muy frecuente	HP:0004209	Clinodactilia 5.º dedo (manos)	Frecuente	
	HP:0000498	Blefaritis	Frecuente	HP:0000767	<i>Pectus excavatum</i>	Ocasional	
	HP:0000175	Fisura palatina	Ocasional	HP:0001385	Displasia de cadera	Ocasional	
HP:0000453	Atresia de coanas	Ocasional	HP:0002827	Dislocación de cadera	Ocasional		
HP:0010880	Aumento de la translucencia nucal fetal	Ocasional	HP:0040071	Morfología anormal del cúbito	Ocasional		
Oído	HP:0000413	Atresia del conducto auditivo externo	Muy frecuente	HP:0012165	Oligodactilia	Ocasional	









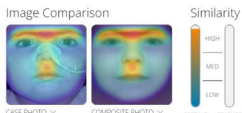





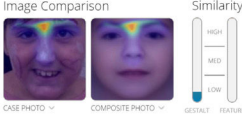
Tabla 1 (continuación)

Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia	Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia
Ojo	HP:0000368	Orejas de implantación baja y con aumento de la rotación posterior	Frecuente	Musculatura	HP:0001276	Hipertonía	Muy frecuente
	HP:0000405	Discapacidad auditiva/hipoacusia de conducción	Frecuente		HP:0000776	Hernia diafragmática congénita	Ocasional
	HP:0000407	Discapacidad auditiva/hipoacusia neurosensorial	Frecuente		HP:0001252	Hipotonía	Ocasional
	HP:0000400	Macrotia	Ocasional	Extremidades	HP:0001883	Talipes	Ocasional
	HP:0000482	Microcórnea	Frecuente	Piel, pelo y uñas	HP:0000294	Implantación anterior del cabello baja	Muy frecuente
	HP:0000508	Ptosis	Frecuente		HP:0000527	Pestañas largas	Muy frecuente
	HP:0000545	Miopía	Frecuente		HP:0000574	Cejas gruesas	Muy frecuente
	HP:0000667	<i>Ptisis bulbi</i>	Frecuente		HP:0000664	Sinofridia	Muy frecuente
	HP:0000486	Estrabismo	Ocasional		HP:0002162	Implantación posterior del cabello baja	Muy frecuente
	HP:0000501	Glaucoma	Ocasional		HP:0002230	Hirsutismo generalizado	Muy frecuente
HP:0000518	Catarata	Ocasional		HP:0002553	Aumento del arqueamiento de las cejas	Muy frecuente	
Sistema cardiovascular	HP:0000639	Nistagmo	Ocasional		HP:0007665	Pestañas largas y curvadas	Muy frecuente
	HP:0001629	Defecto septal ventricular	Ocasional		HP:0000965	<i>Cutis marmorata</i>	Frecuente
	HP:0001631	Defecto septal auricular	Ocasional		HP:0007598	Pliegue palmar único (bilateral)	Frecuente
	HP:0030680	Anomalía de la morfología del sistema cardiovascular	Ocasional	Sistema nervioso	HP:0000252	Microcefalia	Muy frecuente

**Tabla 1** (continuación)

Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia	Categoría	HPO_término	HPO_nombre	Frecuencia
Mama	HP:0002557	Pezones hipoplásicos	Frecuente		HP:0001249	Discapacidad intelectual	Muy frecuente
Sistema digestivo	HP:0002020	Reflujo gastroesofágico	Muy frecuente		HP:0010300	Voz con tono anormalmente bajo	Muy frecuente
	HP:0008872	Dificultades para alimentarse durante la lactancia	Frecuente		HP:0010864	Discapacidad intelectual grave	Muy frecuente
	HP:0002021	Estenosis pilórica	Ocasional		HP:0000722	Comportamiento obsesivo-compulsivo	Frecuente
	HP:0002566	Malrotación intestinal	Ocasional		HP:0000739	Ansiedad	Frecuente
Sistema endocrino	HP:0002580	Vólvulo	Ocasional		HP:0002167	Trastornos del lenguaje	Frecuente
	HP:0000823	Retraso puberal	Ocasional		HP:0002360	Trastornos del sueño	Frecuente
Sistema genitourinario	HP:0000003	Displasia renal multiquistica	Frecuente		HP:0007018	Trastorno de hiperactividad y déficit de atención	Frecuente
	HP:0000028	Criptorquidia	Frecuente		HP:0000717	Autismo	Ocasional
	HP:0000047	Hipospadias	Frecuente		HP:0001250	Convulsiones	Ocasional
	HP:0000059	Labios mayores hipoplásicos	Frecuente		HP:0002119	Ventriculomegalia	Ocasional
	HP:0000076	Reflujo vesicoureteral	Frecuente		HP:0002120	Atrofia cortical cerebral	Ocasional
	HP:0008736	Hipoplasia del pene	Frecuente		HP:0007360	Aplasia / hipoplasia del cerebelo	Ocasional
	HP:0000083	Insuficiencia renal	Ocasional		HP:0009830	Neuropatía periférica	Ocasional
	HP:0000130	Anomalía del útero	Ocasional	Prenatal y nacimiento	HP:0001622	Parto prematuro	Frecuente
HP:0000786	Amenorrea primaria	Ocasional		HP:0001557	Movimientos fetales anormales	Ocasional	

Frecuencia según *Human Phenotype Ontology* (HPO): <https://hpo.jax.org/app/>. Muy frecuente 99-80%; Frecuente 79-30%; Ocasional 29-5%.

Facies	Extremidades	Face2Gene	Score Clínico	Gen Afectado
			15	<i>NIPBL</i>
			13	<i>HDAC8</i>
			11	<i>SMC1A</i>
			10	<i>HDAC8</i>
			9	<i>NIPBL</i>

**Figura 1** Rasgos faciales y alteraciones en las extremidades en pacientes con SCdL y variantes patogénicas en diferentes genes causales. Se muestra también el análisis mediante el programa «Face2Gene» y los scores calculados según Kline et al<sup>3</sup>.

maciones menores, como pulgares de implantación distal o clinodactilia. Estas anomalías suelen ser bilaterales y generalmente asimétricas<sup>12</sup> (fig. 1, tabla 1).

El *reflujo gastroesofágico* (RGE) es el principal problema médico en el SCdL clásico, y afecta al 93,3% de los pacientes<sup>13,14</sup>. Debe ser investigado desde edades tempranas en todo paciente con problemas de alimentación, realizando una pHmetría/manometría o, en su defecto, estudio del tracto digestivo superior con contraste de bario. Si no se trata adecuadamente (ver apartado «Tratamiento y seguimiento») puede dar lugar a complicaciones como esofagitis, neumonitis/neumonía por aspiración y alteraciones del comportamiento (irritabilidad, autoagresividad, etc.), que muchas veces son tratadas ineficazmente con fármacos psicotrópicos.

Otras anomalías digestivas, mucho menos frecuentes, incluyen la malrotación intestinal (2-3% de casos), que debe tenerse siempre presente en pacientes con SCdL que acuden a urgencias por un cuadro de dolor abdominal agudo, la estenosis pilórica (7%) o la hernia diafragmática congénita<sup>15</sup>.

En el área sensorial, la complicación más frecuente es la *hipoacusia neurosensorial*, presente en el 80% de los pacientes, de los cuales casi la mitad tienen una hipoacusia bilateral profunda<sup>16</sup>. En el área oftalmológica son frecuentes la *ptosis palpebral*, generalmente bilateral, y la miopía (> 50% casos) y el nistagmo (40%). Menos frecuentes son la estenosis del conducto lacrimal, el estrabismo, la microcornea, el glaucoma o el coloboma del nervio óptico<sup>17</sup>.

En el sistema cardiovascular, alrededor de un tercio de pacientes tienen una *cardiopatía congénita*, siendo las anomalías más frecuentes los defectos del tabique ventricular o auricular, estenosis pulmonar, tetralogía de

Fallot, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y válvula aórtica bicúspide<sup>18</sup>.

Un estudio reciente ha demostrado que algunos individuos pueden presentar miocardiopatía temprana, que puede ser detectada mediante la técnica de *speckle tracking* incluso antes de la aparición de síntomas clínicos y de la alteración de otros parámetros ecocardiográficos o analíticos<sup>19</sup>.

En el sistema genitourinario son frecuentes la *criptorquidia* en varones (75%), el útero bicorne en mujeres (25%) y genitales hipoplásicos en ambos sexos (50%). Las anomalías renales son poco frecuentes, siendo el reflujo vesiculoureteral la más prevalente<sup>20</sup> (10%) (tabla 1).

Se ha descrito también una cierta disregulación del sistema endocrino, con niveles alterados de prolactina y pubertad retrasada. La alteración en algunos pacientes del *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) se ha relacionado con un desarrollo temprano de resistencia a la insulina<sup>9</sup>. Además, se han descrito niveles bajos de masa magra, y de densidad ósea<sup>21</sup>.

Otros hallazgos clínicos menos frecuentes incluyen fisura palatina, anomalías dentales, cutis marmorata y llanto de tono grave<sup>3</sup> (ronco).

### Historia natural

Los pacientes con SCdL clásico suelen ser diagnosticados al nacer y, por lo tanto, se pueden iniciar precozmente las medidas terapéuticas adecuadas, principalmente en el área de la alimentación, siendo muchas veces necesario utilizar una sonda nasogástrica o incluso realizar una gastrostomía que puede ser necesario mantener durante los

**Tabla 2** Manifestaciones clínicas del síndrome Cornelia de Lange

<i>Características principales (2 puntos cada una si está presente)</i>	
Sinofridia y/o cejas gruesas	HP:0000664 y/o HP:0000574
Nariz corta, cresta nasal cóncava, y/o narinas antevertidas	HP:0003196, HP:0011120 y/o HP:0000463
Philtrum largo y/o liso	HP:0000343 y/o HP:0000319
Labio superior fino y/o comisuras bucales descendentes	HP:0000219 y/o HP:0002714
Oligodactilia (manos) y/o adactilia	HP:0001180 y/o HP:0009776
Hernia diafragmática congénita	HP:0000776
<i>Características sugestivas (1 punto cada una si está presente)</i>	
Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual	HP:0001263 y/o HP:0001249
Retraso del crecimiento prenatal	HP:0001511
Retraso del crecimiento posnatal	HP:0008897
Microcefalia (prenatal y/o posnatal)	HP:0000252
Manos y/o pies pequeños	HP:0200055 y/o HP:0001773
Braquidactilia del 5.º dedo (manos)	HP:0009237
Hirsutismo	HP:0001007

*Interpretación de la puntuación obtenida:*

≥ 11 puntos, de los cuales al menos 3 son principales: SCdL clásico.

9 o 10 puntos, de los cuales al menos 2 son principales: SCdL no clásico.

4-8 puntos, de los cuales al menos 1 es principal: se indican estudios moleculares para SCdL.

< 4 puntos: insuficiente para indicar estudios moleculares para SCdL.

primeros meses o años de vida. Es importante tener en cuenta que los pacientes con SCdL clásico suelen nacer y crecer en percentiles por debajo de los límites normales, y por lo tanto el pediatra no debe insistir en sobrealimentarlos, lo que empeoraría el RGE que padecen la mayoría. Por ello, es recomendable utilizar las gráficas de crecimiento propias del síndrome (disponibles en: <https://www.corneliadelange.es/>). Las complicaciones más frecuentes a lo largo de la vida son la neumonía/neumonitis por aspiración de jugo gástrico (debido el RGE), que es una de las causas principales de mortalidad precoz<sup>14</sup> (31% de fallecimientos), la obstrucción intestinal (debida a vólvulo en casos de malrotación intestinal) (19%), las derivadas de malformaciones congénitas graves (hernia diafragmática o cardiopatía congénita) (15%). Otras causas de mortalidad precoz fueron las complicaciones neurológicas y accidentes (8%) y la sepsis (4%).

### Síndrome Cornelia de Lange no clásico

Aparte del SCdL clásico, gracias a los avances en el campo del diagnóstico genético, en las últimas dos décadas se han identificado otros fenotipos «no clásicos» de SCdL, generalmente más leves, que suelen ser difíciles de diagnosticar por el pediatra. Debido a la gran variabilidad clínica de los pacientes con estas formas, algunos autores prefieren utilizar el término «espectro Cornelia de Lange» (ECdL) en lugar de SCdL.

En general, los pacientes con formas «no clásicas» suelen tener un fenotipo menos característico (rasgos no tan marcados) que los pacientes clásicos, siendo a veces lo más llamativo la sinofridia y la *gestalt* facial (fig. 1).

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SCdL puede ser complejo debido a la variabilidad de las manifestaciones

clínicas y al solapamiento con otros trastornos genéticos del neurodesarrollo, como los síndromes de Coffin-Siris, Rubinstein-Taybi, KBG, CHOPS o Wiedemann-Steiner<sup>22-26</sup>. En 2018, un consenso de expertos internacionales propuso unos criterios para el diagnóstico clínico que los pediatras pueden seguir fácilmente cuando se enfrenten a un paciente con sospecha de padecer el síndrome<sup>3</sup> (tabla 2). Estos criterios permiten distinguir entre el fenotipo clásico y no clásico y discriminar de otras entidades similares. Se basa en asignar un valor específico a una serie de características clínicas cardinales y a otras «sugestivas», y según la puntuación final alcanzada, clasificar en SCdL clásico (puntuación ≥ 11 puntos, de los cuales al menos 3 son características cardinales) y SCdL no clásico (puntuación entre 9 o 10 puntos, de los cuales al menos 2 son características cardinales). Además, en el caso de que la puntuación alcanzada esté entre 4 y 8 puntos, se justifica la realización de pruebas moleculares para determinar el diagnóstico (tabla 2).

Además, en los últimos años han surgido herramientas de inteligencia artificial (IA) que, analizando los rasgos faciales, facilitan el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas raras. A partir de una fotografía frontal de la cara de individuos con SCdL, Latorre et al.<sup>27</sup> testaron la aplicación de Face2Gene (<https://www.face2gene.com>). Los resultados mostraron que esta tecnología tenía una alta sensibilidad en el reconocimiento facial del SCdL, llegando a alcanzar el 83,7% de éxito, si se tiene en cuenta el primer síndrome sugerido (fig. 1).

En resumen, a la hora de realizar el diagnóstico (fig. 2) es importante una historia clínica detallada y estandarizada que recoja la información según los códigos *Human Phenotype Ontology* (HPO) (tabla 1). Además, puede ser cada vez más útil la utilización de herramientas de IA para el reconocimiento facial (fig. 1). Sin embargo, el diagnóstico clínico final, y la clasificación entre SCdL clásico o no clásico, vendrán dados por la aplicación de los criterios de Kline et al.<sup>3</sup> (tabla 2).





**Figura 2** Diagrama de toma de decisiones para el diagnóstico clínico del SCdL.

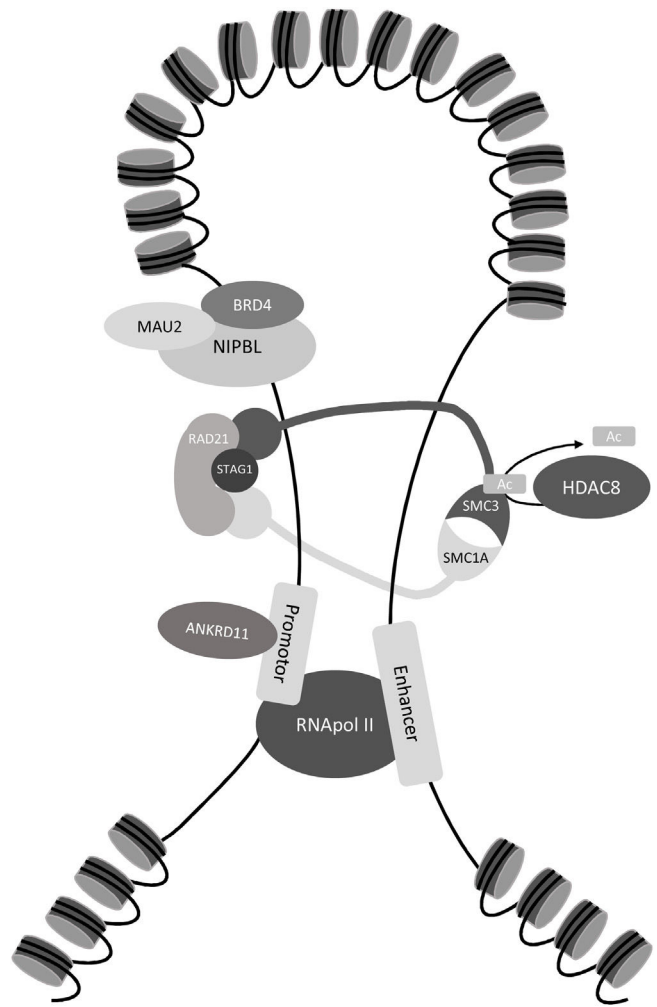
### Diagnóstico molecular

El SCdL puede diagnosticarse mediante la identificación de una variante patogénica en uno de los cinco genes causales asociados al complejo de cohesinas (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*) y en menor medida, en tres genes adicionales descritos recientemente (*BRD4*, *ANKRD11*, *MAU2*)<sup>28,29</sup>. El complejo de cohesinas consta de un anillo central formado por las proteínas *SMC1A*, *SMC3* y *RAD21*, y una serie de proteínas reguladoras como *NIPBL*, principal mediador de la carga de cohesinas en el ADN, y *HDAC8*, que es una deacetilasa de *SMC3* que permite la disociación de cohesinas y cromatina<sup>3</sup> (fig. 3).

El complejo de cohesinas es un complejo multifuncional que interviene en numerosos procesos biológicos, como la segregación cromosómica, el mantenimiento de la estabilidad y la organización genómica y, sobre todo, la regulación de la expresión génica. La mayoría de los individuos afectados, más del 60%, tienen una variante patogénica en *NIPBL* que codifica una proteína que interacciona con remodeladores de la cromatina y factores de la transcripción<sup>30</sup>. Es por ello que este síndrome se clasifica como una transcriptopatía, es decir, una enfermedad causada por la desregulación global de la expresión génica en todo el organismo, lo que explica la afectación multisistémica y la variabilidad fenotípica del síndrome<sup>28</sup>.

Los avances tecnológicos de los últimos años en secuenciación masiva han permitido identificar nuevos genes causales, especialmente en los pacientes que presentan un fenotipo no clásico. Entre estos genes destacan *ANKRD11*, que codifica proteínas reguladoras de la transcripción<sup>24</sup>, o *MAU2* y *BDR4*, que codifican proteínas que interaccionan con *NIPBL*<sup>29,31</sup> (fig. 3).

Este alto grado de heterogeneidad clínica y genética, especialmente entre los individuos con SCdL no clásico/leve o atípico, a menudo puede obstaculizar el diagnóstico molecular. Por ello, se recomienda como primera aproximación la utilización de técnicas de secuenciación masiva que permitan evaluar simultáneamente un número considerable de genes (fig. 4). La tendencia en los últimos años consiste en utilizar paneles que incluyen genes causales de la enfermedad y genes asociados a trastornos del neurodesarrollo, o exomas clínicos que evalúan simultáneamente hasta 7.000 genes asociados con patología. Bien es cierto que la mejora de las tecnologías, la reducción en los costes de la



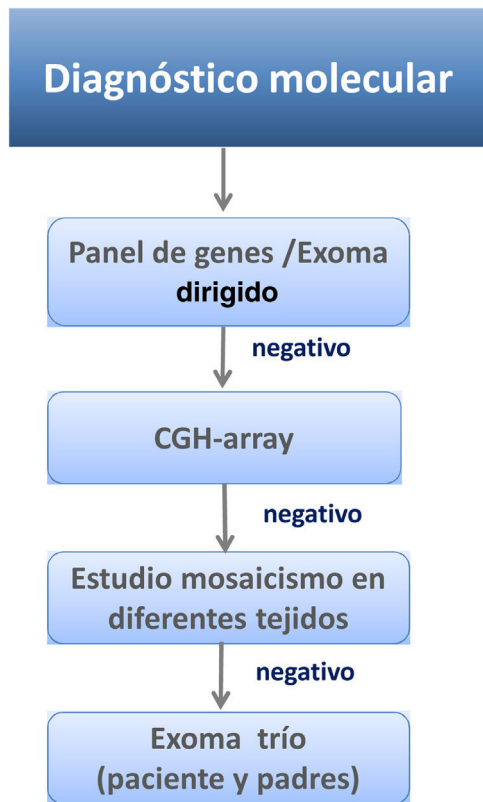
**Figura 3** Localización de las proteínas causales del síndrome Cornelia de Lange: *NIPBL* y *BRD4* son las encargadas de eliminar los nucleosomas del ADN para que las proteínas *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *STAG2* puedan formar el anillo de cohesinas. *MAU2* forma un heterodímero con *NIPBL* para ayudar a la carga de las cohesinas en la cromatina. Después la proteína *HDAC8* se encargará de deacetilar a *SMC3* y permitirá la disociación del anillo. La proteína *ANKRD11* participa en el proceso de activación de la transcripción.

secuenciación y la automatización del análisis de datos hacen que previsiblemente en los próximos años los exomas completos (e incluso genomas) puedan sustituir estas técnicas.

Si tras la realización de todas estas pruebas obtenemos un resultado negativo, se recomienda la realización de un CGH-Array (hibridación genómica comparada) que aporte información sobre anomalías cromosómicas o variantes en el número de copias en el ADN.

La presencia de mosaïcismo somático en algunos individuos (10-13%) puede representar una complicación adicional, siendo necesario el análisis en laboratorios especializados de otros tejidos, como mucosa oral o fibroblastos, y la utilización de técnicas de diagnóstico molecular con alta sensibilidad, cuando los resultados en sangre sean negativos<sup>32,33</sup>.





**Figura 4** Diagrama de toma de decisiones para el diagnóstico molecular del SCdL.

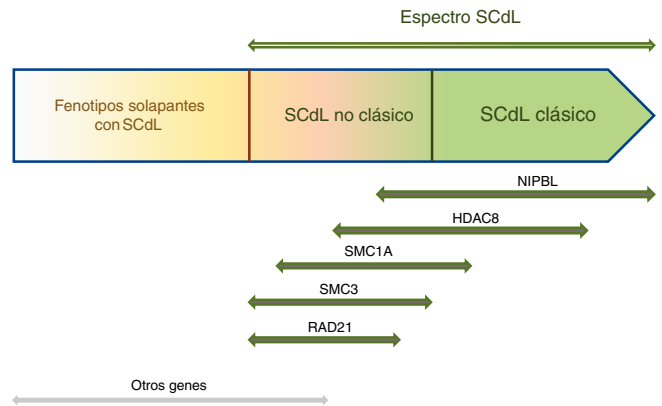
Si aun así no se pudiera llegar al diagnóstico, se recomienda realizar un estudio genético de exoma trío en paciente y progenitores. Las muestras de los padres han de servir para filtrar las variantes encontradas en el caso índice (fig. 4).

Sin embargo, a pesar de que se han realizado grandes progresos, sigue habiendo un número significativo de individuos sin diagnóstico genético que sugiere la existencia de genes causales y mecanismos mutacionales no identificados.

### Relaciones genotipo-fenotipo

Aunque la mayoría de individuos con SCdL clásico tienen una variante patogénica en el gen *NIPBL*, que se acompaña de facies característica y, a veces, reducción de las extremidades, hay también pacientes con fenotipo no clásico (fig. 5). Las variantes patogénicas de *NIPBL* se distribuyen uniformemente a lo largo de la secuencia codificante, pero las variantes patogénicas de cambio de sentido (*missense*) son más frecuentes dentro del dominio de repetición HEAT y más leves desde el punto de vista clínico<sup>32,34</sup>.

Los individuos con variantes patogénicas en *SMC1A* o *SMC3* tienen menos anomalías estructurales y una restricción del crecimiento menos severa que aquellos con variantes patogénicas en *NIPBL*; sin embargo, tienen una discapacidad intelectual significativa que puede variar de moderada a grave<sup>35</sup>. Los pacientes con variantes patogénicas en *SMC1A* se acompañan de cejas ligeramente más planas y anchas, y puente nasal amplio y largo; en algunas ocasiones presentan epilepsia intratable de inicio temprano<sup>36</sup>. Aquellos



**Figura 5** Espectro Cornelia de Lange. El SCdL puede considerarse una entidad donde convergen una gran variabilidad de fenotipos. En este esquema se indica con flechas el espectro de clínica producido por variantes en *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8*, *RAD21* y otros genes.

con variantes patogénicas en *SMC3* a menudo tienen sinofrias sutiles o ausentes; además, en el 56% de los casos se observan malformaciones cardíacas<sup>37</sup>.

Los individuos con variante patogénica heterocigótica en el gen *RAD21* generalmente no tienen alteraciones estructurales importantes; además, el deterioro cognitivo y el RGE tienden a ser más leve, limitándose este último a la primera infancia<sup>38</sup>. Estos individuos suelen mostrar retraso en el crecimiento, anomalías esqueléticas menores y rasgos faciales que se superponen con el SCdL.

Los varones con variante patogénica hemocigótica en *HDAC8* tienen rasgos faciales típicos del síndrome, pero acompañados de un cierre tardío de la fontanela anterior, párpados caídos, ojos muy espaciados, pigmentación de la piel en mosaico, anomalías dentales y, sobre todo, una punta nasal ancha y bulbosa con una personalidad amistosa. El crecimiento está menos afectado, siendo menos frecuente el retraso posnatal y la microcefalia. En algunas ocasiones pueden presentar también reducción grave de las extremidades. En las mujeres, el cuadro tiende a ser más leve, pero la gravedad de la presentación clínica está muy influenciada por el patrón de inactivación del cromosoma X<sup>39</sup>.

### Asesoramiento genético

La mayoría de los casos de SCdL son esporádicos, especialmente los asociados a los genes cuya herencia sigue un patrón autosómico dominante (AD): *NIPBL*, *SMC3* y *RAD21*. En pacientes con variantes patogénicas en genes ligados al X (LX) (*SMC1A* y *HDAC8*) los varones suelen estar más afectados que las mujeres. En estas familias hay casos de progenitores levemente afectados y el riesgo de transmisión dependería del sexo del progenitor<sup>3</sup>.

Más del 99% de los pacientes con SCdL clásico tienen una variante patogénica heterocigótica no heredada (*de novo*) en el gen *NIPBL*. Esto supone que el riesgo de recurrencia en futuros hermanos es muy bajo (1-2%), debido principalmente a la posibilidad de mosaicismo en la línea germinal de uno de los progenitores<sup>40</sup>. En las familias en las que se ha identificado la variante patogénica en cualquiera de los genes

relacionados con el SCdL sería posible realizar el estudio genético prenatal para identificar o descartar dicha variante en el feto.

## Tratamiento y seguimiento

Hoy día no hay tratamiento curativo para el SCdL, pero sí tratamientos sintomáticos/paliativos que deben ser conocidos por el pediatra. La principal complicación médica en el SCdL clásico (asociado al gen *NIPBL*) es el RGE, presente en la gran mayoría de los pacientes, que debe ser tratado de forma precoz y contundente, siguiendo los protocolos terapéuticos validados en la literatura pediátrica. En ocasiones, ante una respuesta ineficaz al tratamiento médico estándar, es preciso el empleo de medidas alternativas, como la alimentación por sonda nasogástrica o por gastrostomía durante los primeros meses/años de vida. Por último, en algunos pacientes es necesario recurrir al tratamiento quirúrgico (funduplicatura de Nissen). En relación con el aparato digestivo es importante tener en cuenta la posibilidad de que exista una malrotación intestinal que puede complicarse con un cuadro de dolor abdominal agudo (por obstrucción o vólvulo), constante o recurrente, que lleva al paciente (generalmente en los dos primeros años de vida) al servicio de urgencias del hospital, donde si no se identifica la causa precozmente, puede producirse un desenlace fatal<sup>3</sup>.

Es obligado comprobar la audición desde el nacimiento (otoemisiones acústicas); si hubiera dudas o fueran negativas, es necesaria la realización de potenciales evocados auditivos corticales (PEAC) para, en caso de hipoacusia neurosensorial, planear la colocación de dispositivos de ayuda auditiva (audífono o implante coclear) lo antes posible, preferiblemente antes del inicio del lenguaje oral. Asimismo, debe realizarse un ecocardiograma y una ecografía abdominal para comprobar si existen anomalías estructurales en el corazón o en alguno de los órganos abdominales (riñones).

Desde el punto de vista del desarrollo psicomotor, en la mayoría de los pacientes con SCdL será necesario el empleo de técnicas de estimulación del lenguaje (logopedia) y del desarrollo motor (terapia física y/o terapia ocupacional). En algunos casos puede ser necesario el empleo de fármacos para la hiperactividad y/o déficit de atención.

El pasado mes de noviembre de 2023 se celebró en Zaragoza en XII Congreso Mundial del SCdL, organizado por el Centro de Referencia del SCdL en colaboración con la Asociación Española y la Federación Mundial del SCdL. A dicho Congreso acudieron los principales expertos mundiales, que compartieron los últimos avances en el conocimiento del síndrome. En las *áreas clínicas* cabe destacar la novedosa técnica de la «neuroestimulación sensible» para tratar la epilepsia refractaria de los pacientes con SCdL con variantes patogénicas en el gen *SMC1A*, cuya eficacia se ha demostrado en 3 de cada 4 pacientes tratados. También se habló de la importancia de considerar la presencia de una malrotación intestinal en todo niño con SCdL que acude a urgencias por dolor abdominal agudo. En relación con los procedimientos anestésicos en niños con SCdL, se insistió en que la experiencia ha ratificado su buena tolerancia a los mismos. En las *áreas de investigación básica* se confirmó que la ausencia de cohesina da lugar a alteraciones en la transcripción del ADN; se expuso la obtención de novedosos modelos 3D

de cohesina, potencialmente útiles para el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas en el SCdL. También se está trabajando en modelos animales para iniciar ensayos clínicos con Ataluren, para el tratamiento de la epilepsia en pacientes con SCdL-*SMC1A*. Se presentaron estudios en célula única que demostraron la existencia de disregulación transcripcional en las primeras etapas del desarrollo embrionario en modelo de ratón. Por último, se presentaron los primeros resultados de estudios de senescencia celular en SCdL utilizando células madre pluripotenciales derivadas de pacientes con SCdL.

## Financiación

Programa AES 2023 (ISCiii, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades): Proyecto PI23/01370; y Diputación General Aragón: Grupo Investigación B32-20R.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. De Lange C. Sur un type nouveau de degeneration (typus Amstelodamensis) [On a new type of degeneration (type Amsterdam)]. *Arch Med Enfants*. 1933;36.
2. Brachmann W. Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbogen, sowie anderen Abnormalitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung). *Jahrbuch Kinderheilkd phys Erzieh*. 1916;84:225.
3. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19:649–66.
4. 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;12:1287–96.
5. Bruner JP, Hsia YE. Prenatal finding in Brachmann-de Lange syndrome. *Obstet Gynecol*. 1990;76:966–8.
6. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47:1042–9.
7. Kline AD, Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47:1053–8.
8. de Graaf M, Kant SG, Wit JM, Willem Redeker EJ, Eduard Santen GW, Henriëtte Verkerk AJM, et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9:366–70.
9. Ascaso A, Latorre-Pellicer A, Puisac B, Trujillano L, Arnedo M, Parenti I, et al. Endocrine evaluation and homeostatic model assessment in patients with Cornelia de Lange syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-14>.
10. Moss J, Oliver C, Arron K, Burbidge C, Berg K. The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:572–88.
11. Pablo MJ, Pamplona P, Haddad M, Benavente I, Latorre-Pellicer A, Arnedo M, et al. High rate of autonomic neuropathy in Cornelia de Lange syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:458.

12. 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;172:155–62.
13. Luzzani S, Macchini F, Valadè A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux Cornelia de Lange syndrome: Typical atypical symptoms. *Am J Med Genet A.* 2003;119:283–7.
14. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, Schoedel C, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:248–60.
15. Marino T, Wheeler PG, Simpson LL, Craigo SD, Bianchi DW. Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann-de Lange syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22:144–7.
16. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM, Jackson L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:1044–6.
17. 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;124:552–7.
18. Ayerza Casas A, Puisac Uriol B, Teresa Rodrigo ME, Hernández Marcos M, Ramos Fuentes FJ, Pie Juste J. Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (Barc).* 2017;149:300–2.
19. Trujillano L, Ayerza-Casas A, Puisac B, García GG, Ascaso A, Latorre-Pellicer A, et al. Subclinical myocardial dysfunction is revealed by speckle tracking echocardiography in patients with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38:2291–302.
20. 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;152:1127–35.
21. Matute-Llorente A, Ascaso A, Latorre-Pellicer A, Puisac B, Trujillano L, Llorente E, et al. Targeted gene sequencing bone health, and body composition in Cornelia de Lange syndrome. *Applied Sciences.* 2021;11:710.
22. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BW, van Minderhout IJ, et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: Genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat.* 2013;34:1519–28.
23. Fergelot P, van Belzen M, van Gils J, Afenjar A, Armour CM, Arveiler B, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet A.* 2016;170:3069–82.
24. Parenti I, Mallozzi MB, Hüning I, Gervasini C, Kuechler A, Agolini E, et al. ANKRD11 variants: KBG syndrome and beyond. *Clin Genet.* 2021;100:187–200.
25. Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulik MC, et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet.* 2015;47:338–44.
26. Castiglioni S, di Fede E, Bernardelli C, Lettieri A, Parodi C, Grazioli P, et al. KMT2A: Umbrella gene for multiple diseases. *Genes (Basel).* 2022;13:514.
27. Latorre-Pellicer A, Ascaso A, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, et al. Evaluating Face2Gene as a tool to identify Cornelia de Lange syndrome by facial phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1042.
28. Kaur M, Blair J, Devkota B, Fortunato S, Clark D, Lawrence A, et al. Genomic analyses in Cornelia de Lange Syndrome and related diagnoses: Novel candidate genes, genotype-phenotype correlations and common mechanisms. *Am J Med Genet A.* 2023;191:2113–31Epubaheadofprint.-L.
29. Parenti I, Diab F, Gil SR, Mulugeta E, Casa V, Berutti R, et al. MAU2 and NIPBL variants impair the heterodimerization of the cohesin loader subunits and cause Cornelia de Lange syndrome. *Cell Rep.* 2020;31:107647.
30. Alonso-Gil D, Losada A. NIPBL and cohesin: New take on a classic tale. *Trends Cell Biol.* 2023;33:860–71.
31. Olley G, Ansari M, Bengani H, Grimes GR, Rhodes J, von Kriegsheim A, et al. BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat Genet.* 2018;50:329–32.
32. Latorre-Pellicer A, Gil-Salvador M, Parenti I, Lucia-Campos C, Trujillano L, Marcos-Alcalde I, et al. Clinical relevance of postzygotic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome and purifying selection of NIPBL variants in blood. *Sci Rep.* 2021;11:15459.
33. Gil-Salvador M, Latorre-Pellicer A, Lucia-Campos C, Arnedo M, Darnaude MT, Díaz de Bustamante A, et al. Case report: A novel case of parental mosaicism in SMC1A gene causes inherited Cornelia de Lange syndrome. *Front Genet.* 2022;13:993064.
34. Pié J, Gil-Rodríguez MC, Ciero M, López-Viñas 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;152:924–9.
35. 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;80:485–94.
36. Bozarth XL, Lopez J, Fang H, Lee-Eng J, Duan Z, Deng X. Phenotypes and genotypes in patients with SMC1A-related developmental and epileptic encephalopathy. *Genes (Basel).* 2023;14:852.
37. Gil-Rodríguez 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;36:454–62.
38. Krab LC, Marcos-Alcalde I, Assaf M, Balasubramanian M, Andersen JB, Bisgaard AM, et al. Delineation of phenotypes and genotypes related to cohesin structural protein RAD21. *Hum Genet.* 2020;139:575–92.
39. Kaiser FJ, Ansari M, Braunholz D, Gil-Rodríguez MC, Decroos C, Wilde JJ, 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;23:2888–900.
40. Slavin TP, Lazebnik N, Clark DM, Vengoechea J, Cohen L, Kaur M, et al. Germline mosaicism in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158:1481–5.