

## Actualización de las bases moleculares del síndrome Cornelia de Lange a propósito de tres casos.

### Updating the molecular bases of the Cornelia de Lange syndrome concerning three cases.

*Roberto Lardoeyt Ferrer,<sup>I</sup> Misael Díaz Escobar,<sup>II</sup> Ángela Terroba Campos.<sup>III</sup>*

#### Resumen

Durante el estudio clínico genético de la discapacidad intelectual en la República del Ecuador se diagnosticaron entidades genéticas monogénicas que cursan con discapacidad intelectual. Una de estas enfermedades es el síndrome Cornelia de Lange cuya prevalencia en el mundo se reporta de 0,6/100 000 habitantes. Este desorden se caracteriza por hallazgos faciales, retardo en el crecimiento, hirsutismo y defectos de reducción de extremidades. El objetivo del artículo es presentar tres casos con Cornelia de Lange diagnosticados en la investigación y actualizar las bases moleculares de la enfermedad. Se concluye que el síndrome es un desorden genéticamente heterogéneo que explica la expresividad variable de su fenotipo clínico, constatado en los tres casos diagnosticados.

**Palabras clave:** Síndrome Cornelia de Lange, discapacidad intelectual, retraso mental, complejo cohesina/mitosis.

#### Abstract

During the clinical genetic study of intellectual disability in the Republic of Ecuador monogenic entities were diagnosed that are accompanied by this type of disability. One of these diseases is the Cornelia de Lange syndrome, whose prevalence in the world is reported to be 0,6 per 100 000 inhabitants. This disorder is characterized by facial findings, retarded growth, hirsute individuals and reduced extremities effects. The objective of this article is to present three Cornelia de Lange cases diagnosed in the investigation and to update the molecular bases of the disease. It is concluded that this syndrome is a genetically heterogeneous disorder, a fact that explains the variable expressivity of its clinical phenotype, confirmed in the three cases presented.

**Keywords:** Cornelia de Lange syndrome, intellectual disability, mental retardation, cohesin/mitosis complex.

#### Introducción

El síndrome Cornelia de Lange (CdL) es una entidad genéticamente heterogénea y usualmente esporádica, con una prevalencia al nacimiento de 1/10 000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> Se caracteriza por alteraciones clínicas craneofaciales distintivas (sinofris, cejas arqueadas, pestañas largas, microcefalia, entre otras), retardo prenatal y postnatal del crecimiento, hirsutismo y defectos de reducción de las extremidades superiores. Un alto número de pacientes presentan una conducta autista y tendencia a automutilarse. Los defectos

cardíacos septales, la disfunción gastrointestinal, la sordera, miopía, criptorquidia o hipoplasia de los genitales, son algunos de los hallazgos clínicos frecuentes en la entidad.<sup>2</sup>

La enfermedad se describió por primera vez en Amsterdam, Holanda, en el año 1933, por la profesora en Pediatría Cornelia de Lange, en dos infantes con retraso mental, a pesar de que Brachmann la identificara en 1916. Por esta razón se le denomina también síndrome Brachmann de Lange.<sup>3</sup>

En el año 2004 se identificó el primer gen relacionado

<sup>I</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>II</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

<sup>III</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica. Cuba.

con la afección por investigadores del Hospital del Niño de Filadelfia, es el gen *NIPBL* ubicado en la región cromosómica 5p13, que causa el 65 % de los casos con CdL (CdL tipo 1 o tipo clásico). En el año 2006 se mapeó el segundo gen (*SMC1L1* ubicado en la región Xp11.22) responsable del síndrome CdL ligado al X o tipo 2, y la variante moderada de la enfermedad o CdL tipo 3, que se relaciona con mutaciones en el gen *SMC3* (10q25), identificado por el mismo equipo de Filadelfia en el año 2007.<sup>3</sup> Estos tres genes codifican componentes del complejo de cohesinas que garantizan la adecuada unión y separación de las cromátidas hermanas durante el proceso de mitosis.<sup>4,5</sup>

En el estudio clínico genético de la discapacidad intelectual que se llevó a cabo en la República del Ecuador, durante la última etapa de la investigación, que abarcó las provincias Guayas y Pichincha, se realizó el diagnóstico clínico de cinco casos. El objetivo de este artículo es actualizar las bases moleculares de la entidad genética a propósito de la presentación de tres de estos casos.

### **Método**

Se realizó un estudio descriptivo de tipo reporte de casos, en el que se aplicó el método clínico para el diagnóstico de la entidad genética. El examen físico y dismorfológico por aparatos y sistemas permitió el diagnóstico clínico definitivo del síndrome.

Se confeccionó la Historia Clínica Genética, se revisó la literatura internacional y se actualizaron las bases moleculares de esta entidad.

Durante esta investigación se respetaron los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki de 2010 para investigaciones médicas. Se contó con el consentimiento informado de los pacientes y/o familiares para la realización de los estudios requeridos en cada caso y la toma de fotografías para el diagnóstico y la publicación de los resultados.

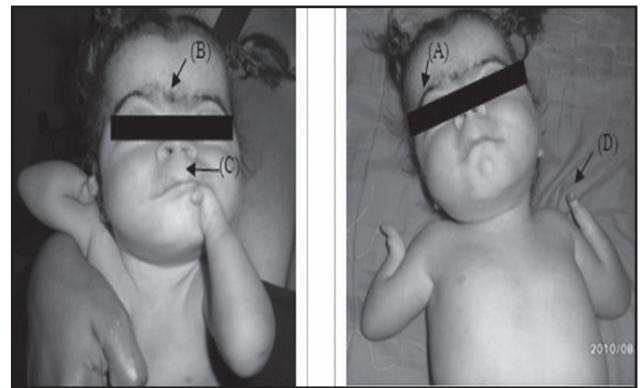
A continuación se presentan los hallazgos clínicos de los tres casos:

### **Caso 1:**

Transicional pretérmino, de dos años de edad, producto de un parto distócico por cesárea a las 28 semanas, bajo peso al nacer, baja talla, llanto débil y demorado. Antecedentes de una tía paterna, con discapacidad intelectual de causa perinatal, que no presenta los

rasgos faciales típicos de la niña. Retraso severo del desarrollo psicomotor. Al examen dismorfológico presenta línea frontal baja, pico de viuda, sinofris, cejas arqueadas, patilla larga, pestañas largas, microcefalia, implantación baja de las orejas, filtro largo, pilares borrados, boca en carpa, labios finos, cuello corto, oligodactilia bilateral de extremidades superiores. Presenta retraso mental severo (Figura 1).

**Figura 1.** Características faciales del síndrome Cornelia de Lange (caso 1). Observe las cejas arqueadas (A), la sinofris (B), el filtro largo (C) y la oligodactilia bilateral (D). Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento de los padres.



### **Caso 2:**

Transicional de cuatro años de edad, producto de un parto pretérmino a las 36 semanas, con antecedentes de un primo con síndrome Down por vía paterna. La madre refiere dos abortos espontáneos en el primer trimestre del embarazo. Refirió oligoamnios, bajo peso (1 694 Kg), talla de 41 cm al nacimiento. Cardiopatía congénita tipo septal, retraso del desarrollo psicomotor. Al examen físico y dismorfológico: microcefalia, hirsutismo frontal, línea frontal baja del cabello, cejas arqueadas, sinofris, implantación baja de las orejas, boca en carpa, micrognatia, desviación anti M de las hendiduras palpebrales, puente nasal deprimido, hipoplasia de las alas nasales, labios finos, paladar alto, clinodactilia del quinto dedo en ambas extremidades superiores, y criptorquidia. Presenta retraso mental severo (Figura 2).

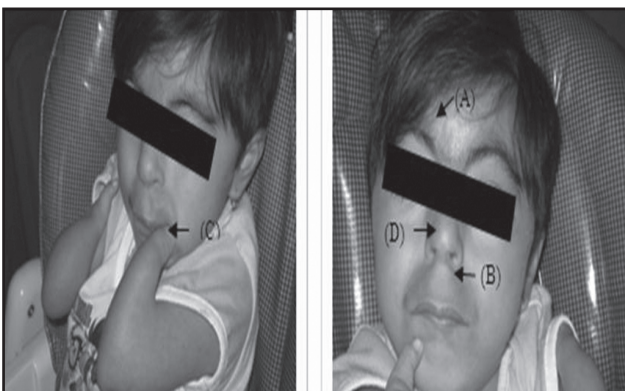
**Figura 2.** Características faciales del síndrome Cornelia de Lange (caso 2). Observe las cejas arqueadas (A), sinofris (B), filtro largo (C) y micrognatia (D). Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento de los padres.



### Caso 3:

Escolar de cinco años y medio de edad, producto de un parto pretérmino a las 26 semanas, baja talla, crecimiento intrauterino retardado (CIUR), prematuridad; la madre refiere preeclampsia. Presentó hipoxia severa al nacimiento. Presenta severo retardo del desarrollo psicomotor. Al examen dismorfológico: microcefalia, cejas arqueadas, hipertriosis de las cejas, sinofris, filtro largo, hipoplasia de las nares, labios finos, oligodactilia, ectrodactilia de la mano izquierda. Presenta retraso mental severo (Figura 3)

**Figura 3.** Características faciales del síndrome Cornelia de Lange (caso 3). Observe las cejas arqueadas (A), el filtro largo (B), oligodactilia (C), e hipoplasia de las alas nasales (D). Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento de los padres.



### Discusión

Los tres pacientes tienen el diagnóstico de una discapacidad intelectual prenatal genética de causa monogénica, por presentar el síndrome Cornelia de Lange. Este síndrome se caracteriza por tener un patrón de herencia autosómico dominante, aunque

se reportan algunos casos esporádicos. Presenta crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, baja talla y crecimiento postnatal deficiente. En los hallazgos craneofaciales se destacan la microcefalia, la braquicefalia, el filtro largo, micrognatia, implantación baja de las orejas, sordera sensorial, pérdida auditiva conductiva debido a otitis media a repetición, sinofris, miopía, ptosis palpebral, cejas alargadas y curvas, nares antevertidas, puente nasal deprimido, labio superior fino, paladar alto, entre otras.<sup>3</sup>

Suelen observarse cardiopatías congénitas de tipo septal, reflujo gastroesofágico, hernia diafragmática congénita, hipogonadismo y criptorquidia en varones, anomalías renales (quistes renales, ectopia renal dilatación pélvica, reflujo vesicoureteral) y se describe una elevada incidencia de trombocitopenia.<sup>3,6,7</sup>

Las alteraciones de extremidades suelen variar desde la clinodactilia del quinto dedo, hasta meromelias muy severas. Suelen observarse: limitación de la extensión del codo, dislocación de la cabeza del radio, surco palmar transversal, focomelia, oligodactilia y sindactilia II-III de los dedos del pie.<sup>8</sup> En la piel es frecuente el signo de cutis marmorata, hirsutismo. Se presenta retraso mental severo, trastornos de conducta, hipertonicidad, y retardo del lenguaje.<sup>8</sup>

Al realizar un análisis de lo variable y lo constante en las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados, se aprecia que el caso 2 presenta una forma moderada del síndrome.

Los hallazgos comunes en los tres casos son los siguientes:

- Casos esporádicos (caso único en las familias).
- CIUR, prematuridad, baja talla, crecimiento prenatal y postnatal deficiente.
- Microbraquicefalia.
- Sinofris, cejas arqueadas, pestañas largas y finas.
- Orejas de implantación baja.
- Puente nasal deprimido, nares antevertidas.
- Filtro largo, vermillón fino del labio superior.
- Paladar alto y ojival.
- Micrognatia.
- Sordera sensorial.
- Hirsutismo facial.
- No defectos de reducción en las extremidades inferiores.

Lo variable consiste en los siguientes elementos:

- El caso 1 y 3 presentan defectos de reducción de extremidades idénticas del tipo de la oligodactilia.
- En el caso 2 aparentemente sus extremidades están normales, aunque presenta clinodactilia del quinto dedo.
- El caso 2 presenta criptorquidia, y cardiopatía

congénita, no presentes en el resto de los casos.

- La madre del caso 2 presentó dos abortos espontáneos.
- Expresión clínica moderada en el caso 2.

Debido a los antecedentes de abortos espontáneos en la madre del caso 2, se realizó un estudio cromosómico al caso, el cual fue normal. Este resultado confirmó el diagnóstico de CdL. Este estudio se justificó pues existen anomalías cromosómicas como la duplicación 3q y la deleción 2q31, que ocasionan una fenocopia del síndrome CdL, constituyendo diagnósticos diferenciales de la entidad.<sup>2</sup>

En esta entidad se han identificado tres genes ubicados en diferentes regiones cromosómicas: NIPBL, SMC1A, SMC3. El gen NIPBL, que tiene una longitud de 188 Kb, con 47 exones, presenta al menos 43 polimorfismos sin ninguna traducción patológica, ubicado en la región cromosómica 5p13, con 199 variantes alélicas en 246 pacientes, responsables del 65 % de todos los casos con el síndrome, según reportes de la literatura hasta abril del año 2010. Este gen codifica una proteína llamada delangina, cuya isoforma larga tiene una composición de 2 804 aminoácidos, la forma corta contiene 2 697 aminoácidos. Los fenotipos más severos de la enfermedad se relacionan con la existencia de codones de terminación prematura.<sup>9,10</sup>

La proteína delangina juega un papel importante en los procesos del crecimiento y desarrollo. Durante la etapa prenatal la proteína se encuentra en las extremidades en desarrollo, en los huesos del cráneo y de la cara, en la columna vertebral, corazón, entre otras regiones. Una de las funciones de esta proteína es regular la actividad migratoria de los cromosomas durante el proceso de división celular, controlando la interacción del complejo cohesina y el ADN. En el síndrome CdL, existe una separación precoz de las cromátidas hermanas.<sup>5</sup>

El gen SMC1A está ubicado en la región cromosómica Xp11.22, compuesto por 25 exones que se extienden en 9,7 Kb. No se han reportado polimorfismos hasta el momento y constituye uno de los genes que escapa del proceso de inactivación del X. Se han reportado hasta el momento más de 20 mutaciones, que acontecen en el 5 % de todos los pacientes con CdL. El producto proteico del gen tiene 123 aminoácidos, es un componente nuclear, formando un heterodímero con la proteína SMC3. Cuando esta proteína está alterada, ocasionan una forma moderada de CdL.<sup>11</sup>

El gen SMC3 se ubica en la región cromosómica 10q25, presenta 112 pares de bases. En él, al menos se ha identificado una mutación responsable de la enfermedad. Este gen codifica la proteína SMC3 que forma parte de la familia de mantenimiento estructural

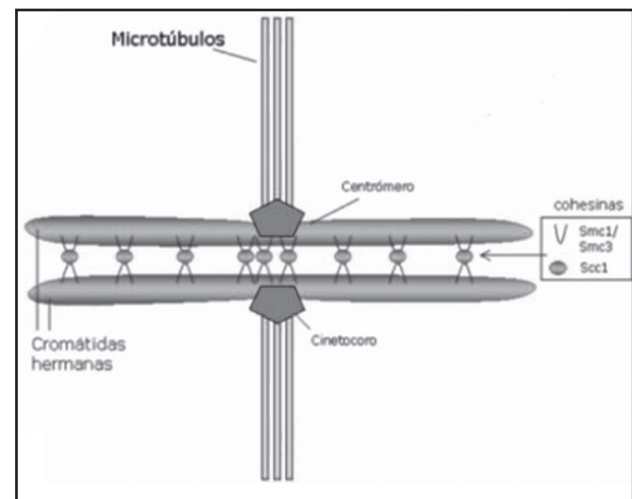
de los cromosomas.<sup>12</sup>

Como se ha podido evidenciar estos tres genes codifican proteínas que forman parte del complejo Cohesina. Específicamente la proteína NIPBL es un regulador de proteínas asociados a la cohesina y las proteínas SMC1A y SMC3 son componentes de la estructura en anillo del complejo que participan en la cohesión de cromátidas hermanas, y por tanto garantizan la adecuada unión y separación de las cromátidas hermanas durante el proceso de mitosis.<sup>13,14</sup>

En los primeros organismos donde se estudió y se identificó la cohesina como un complejo poliproteínico que juega un papel crítico en la cohesión de las cromátidas hermanas, fue en levaduras y en extractos de huevos de *Xenopus laevis*. En levaduras, la cohesina se une a sitios preferenciales a lo largo de los brazos cromosómicos y es muy abundante alrededor de los centrómeros, como se demostró en un ensayo de inmunoprecipitación de cromatina.<sup>15</sup>

Este complejo conecta directamente ambas cromátidas hermanas. Se ha propuesto que los componentes SMC de la cohesina juegan un papel estructural en la cohesión, de manera que el heterodímero SMC puede funcionar como una molécula que se une al ADN y cuya conformación está regulada por ATP<sup>16</sup> (Figura 4).

**Figura 4.** Representación esquemática del complejo cohesinas a todo lo largo de las cromátidas hermanas.



Tomado de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Punto\\_de\\_control\\_de\\_la\\_mitosis](http://es.wikipedia.org/wiki/Punto_de_control_de_la_mitosis)

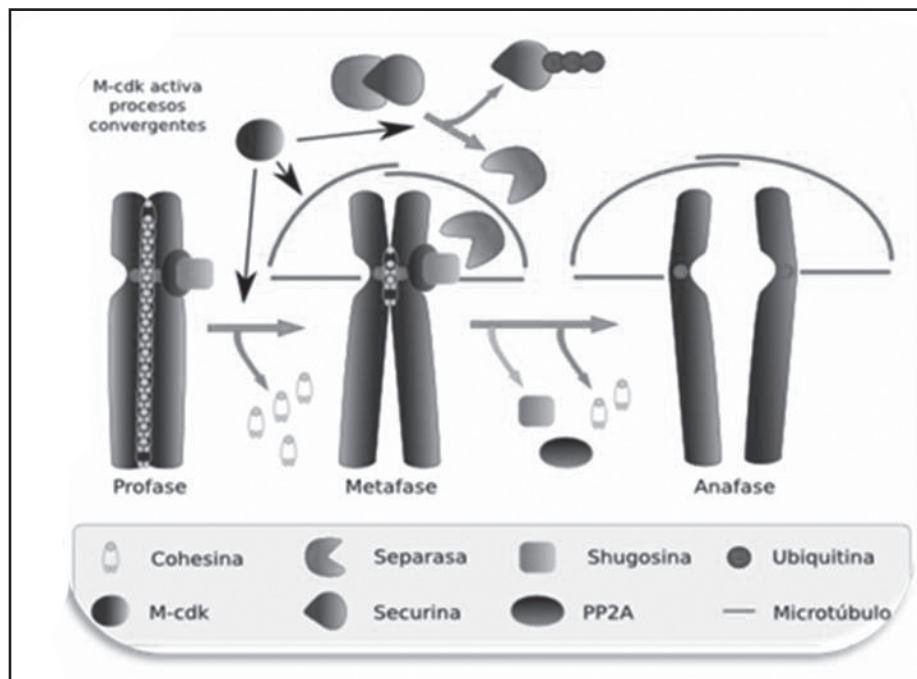
Una disminución de los niveles celulares de cohesina causa tanto la separación prematura de cromátidas hermanas como defectos en la alineación de los cromosomas en la placa metafásica, además de la

deslocalización del complejo de proteínas pasajeras de los cromosomas.<sup>14</sup>

Durante la profase las cromátidas hermanas permanecen unidas gracias al complejo de cohesinas, y a la shugosina unida a la proteína PP2A, pero al iniciarse la anafase, el complejo que promueve la anafase (APC/C, las siglas en inglés de *Anaphase Promoting Complex o Cyclosome*), degrada a la securina, ésta libera a la separasa, provocando la

liberación de la shugosina, la proteína PP2A y las proteínas integrantes del complejo cohesinas, lo cual provoca la separación de las cromátidas hermanas.<sup>15,16</sup> Aunque esta maquinaria está conservada a través de la evolución, en vertebrados la mayor parte de las cohesinas se libera en profase, independientemente de la presencia de APC/C, en un proceso dependiente de la kinasa<sup>15</sup> (Figura 5).

**Figura 5.** Participación del complejo Cohesina en la maquinaria bioquímica de separación de las cromátidas hermanas de los cromosomas.



Tomado de: <http://webs.uvigo.es/mmegias/5-celulas/ampliaciones/8-condensinas.php>

Para el síndrome CdL se ha descrito una deficiencia combinada de los complejos III y IV del sistema OXPHOS (Fosforilación oxidativa), lo cual sugiere un defecto primario en la síntesis de subunidades codificadas por el ADN mitocondrial, especialmente se identificó la mutación homocigótica en MRPS22, un gen que codifica para una pequeña subunidad proteica ribosomal de la mitocondria.<sup>17</sup>

Se concluye que el síndrome CdL es un desorden genéticamente heterogéneo que explica la expresividad variable de su fenotipo clínico, constatado en los casos vistos durante la investigación y que el pilar más importante para el diagnóstico de este síndrome es el examen físico y la exploración clínica en general del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Dorsett D, Krantz ID. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1151:22-37.
2. Matthew A Deardorff, Dinah M Clark, Ian D Krantz. Cornelia de Lange Syndrome. *Genereview.* [en línea] 2010 [fecha de acceso 10 de noviembre de 2010]. URL disponible en <http://www.genereview.com>
3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [122470]: [fecha de acceso 10 de noviembre de 2010]. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

4. Park KH, Lee ST, Ki CS, Byun SY. Cornelia de Lange Syndrome with NIPBL gene mutation: a case report. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1821-3.
5. Kagey MH., Newman JJ, Bilodeau S, Zhan Y, Orlando DA, van Berkum NL, Ebmeier CC, Goossens J, Rahl PB, Levine SS, Taatjes DJ, Dekker J, Young RA. Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature.* 2010;467: 430-435.
6. Lambert MP, Jackson LG, Clark D, Kaur M, Krantz ID, Deardorff MA. The incidence of thrombocytopenia in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155(1):33-7.
7. Lambert MP, Jackson LG, Clark D, Kaur M, Krantz ID, Deardorff MA. The incidence of thrombocytopenia in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155 (1):33-37.
8. [No authors listed]. Abstracts of the 4th Cornelia de Lange Syndrome Scientific Symposium. June 24, 2010. Dallas, Texas, USA. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(11):2683-94.
9. Jahnke P, Xu W, Wüiling M, Albrecht M, Gabriel H, Gillessen-Kaesbach G, Kaiser FJ. The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(20):6450-8.
10. Oliveira J, Dias C, Redeker E, Costa E, Silva J, Reis Lima M, den Dunnen JT, Santos R. Development of NIPBL locus-specific database using LOVD: from novel mutations to further genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange Syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31(11):1216-22.
11. Musio, A., Selicorni, A., Focarelli, M. L., Gervasini, C., Milani, D., Russo, S., Vezzoni, P., Larizza, L. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nature Genet.* 2006;38:528-530.
12. Deardorff, MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodriguez C, Arnedo M, Loeys B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz ID. 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;80:485-494.
13. Ratajska M, Wierzba J, Pehlivan D, Xia Z, Brundage EK, Cheung SW, Stankiewicz P, Lupski JR, Limon J. Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including NIPBL. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):378-82.
14. Liu J, Baynam G. Cornelia de Lange syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:111-23.
15. Tanaka K, Hao Z, Kai M, Okayama H. Establishment and maintenance of sister chromatid cohesion in fission yeast by a unique mechanism. *EMBO J.* 2001;20(20):5779-5790.
16. Leismann O, Herzig A, Heidmann S, Lehner CF. Degradation of Drosophila PIM regulates sister chromatid separation during mitosis. *Genes Dev.* 2000;14(17):2192-2205.
17. Smits P, Saada A, Wortmann SB, Heister AJ, Brink M, Pfundt R, Miller C, Haas D, Hantschmann R, Rodenburg RJ, Smeitink JA, van den Heuvel LP. Mutation in mitochondrial ribosomal protein MRPS22 leads to Cornelia de Lange-like phenotype, brain abnormalities and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(4):394-9.