

Hallazgos ecográficos y anatómicos en feto con síndrome Cornelia de Lange

Ultrasound and anatomical findings in a fetus with Cornelia de Lange syndrome

Yanisbell Fajardo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-4816-4472>

Sandra Águila Isla¹ <https://orcid.org/0000-0002-7236-6277>

Daniel Quintana Hernández^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-9838-5591>

¹Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro, La Habana, Cuba.

²Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo, Mayabeque, Cuba.

*Autor para la correspondencia: daniel.quintana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: el síndrome Cornelia de Lange es un trastorno hereditario poco frecuente, por lo general de presentación esporádica. Se caracteriza por fenotipo facial distintivo, hirsutismo, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento. El diagnóstico prenatal está limitado a la detección de anomalías mayores, ya que los rasgos descritos, no son detectables usualmente por ecografía.

Objetivo: delinear los hallazgos ecográficos y anatómicos en feto con síndrome Cornelia de Lange.

Presentación de caso: gestante de 28 años, captación tardía que llega a consulta de referencia nacional en Hospital Ramón González Coro con 34 semanas de embarazo, remitida por sospecha de malformaciones en extremidades superiores.

Al examen ecográfico se describe feto masculino, acortamiento de huesos largos de extremidades superiores, ectrodactilia bilateral y biometrías por debajo del tercer percentil. En ecografía evolutiva a la semana se diagnostica óbito fetal. Se realiza estudio anatomopatológico donde se describe feto multimalformado pequeño para la edad gestacional, con dismorfias craneofaciales, microcefalia y defectos de reducción las extremidades superiores. Se concluye como feto con síndrome Cornelia de Lange.

Conclusiones: la asociación ecográfica de feto con restricción del crecimiento y defectos congénitos mayores, fundamentalmente la reducción de extremidades superiores puede generar sospechas de síndrome Cornelia de Lange, aun y cuando exista ausencia de hallazgos característicos a nivel craneofacial. La evaluación anatomopatológica es esencial para confirmar el diagnóstico y ofrecer un asesoramiento genético de calidad.

Palabras clave: síndrome Cornelia de Lange; ultrasonografía prenatal; defectos congénitos; restricción del crecimiento fetal; asesoramiento genético

ABSTRACT

Introduction: Cornelia de Lange syndrome is a rare hereditary disorder, usually of sporadic presentation. It is characterized by a distinctive facial phenotype, hirsutism, upper extremity abnormalities, and growth retardation. Prenatal diagnosis is limited to the detection of major anomalies, since the features described are not usually detectable by ultrasound.

Objective: to delineate the ultrasound and anatomatological findings in a fetus with Cornelia de Lange syndrome.

Case report: 28-year-old pregnant woman, late admission who arrives at the national reference consultation at Hospital Ramón González Coro with 34 weeks of pregnancy, referred due to suspicion of upper extremity malformations. The ultrasound examination describes a male fetus, shortening of the long bones of the upper extremities, bilateral ectrodactyly, and biometrics below the third percentile. In evolutionary ultrasound a week later, fetal death was diagnosed. An

anatomopathological study was carried out where a multi-malformed fetus small for gestational age was described, with craniofacial dysmorphism, microcephaly and reduction defects in the upper extremities. It is concluded as a fetus with Cornelia de Lange syndrome.

Conclusions: the ultrasound association of the fetus with growth restriction and major congenital defects, mainly the reduction of the upper extremities, can generate suspicions of Cornelia de Lange Syndrome, even when there is an absence of characteristic findings at the craniofacial level. Pathological evaluation is essential to confirm the diagnosis and offer quality genetic counselling.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome; prenatal ultrasonography; birth defects; fetal growth restriction; genetic counseling

Recibido: 31/08/2023

Aceptado: 12/12/2023

Introducción

El síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad genética con presentación clínica heterogénea y varios genes causales. Las proteínas codificadas por los genes implicados son componentes estructurales o reguladoras del complejo de la cohesina. En general, su pleiotrópico fenotipo se puede caracterizar como un espectro que incluye una apariencia craneofacial distintiva, retraso del crecimiento pre y postnatal, defectos de reducción de las extremidades (principalmente de las superiores), hirsutismo y retraso neurocognitivo.⁽¹⁻⁴⁾

Las características faciales típicas están dadas por sinofris, pestañas largas, puente nasal deprimido, nariz corta con narinas antevertidas, filtrum largo, labios delgados, comisuras de la boca que giran hacia abajo y micrognatia. El reflujo gastroesofágico grave, la hernia diafragmática congénita, así como las

malformaciones palatinas, cardíacas y genitourinarias son hallazgos frecuentes pero no típicos en el SCdL.⁽¹⁻³⁾

Si bien la literatura sobre el diagnóstico postnatal de SCdL es hoy en día bastante amplia, bien analizada y suficiente para guiar la práctica clínica, la literatura sobre el diagnóstico prenatal no es extensa. En realidad, esto no es sorprendente ya que dicho síndrome tiene una baja prevalencia (1/10 000-30 000 nacidos vivos) y los síndromes genéticos raros generalmente se consideran no susceptibles de diagnóstico prenatal sistemático.^(1,5)

Este trabajo tiene como objetivo delinear fenotípicamente un caso con sospecha prenatal de SCdL en la evaluación morfológica del feto y confirmado por estudios anatomopatológicos.

Presentación de caso

Gestante de 28 años con captación tardía a las 32 semanas (edad gestacional calculada por fecha de última menstruación y ecografía de diagnóstico de embarazo realizada a las 9 semanas que no solicitó atención prenatal previa), que llegó a consulta de referencia nacional en Hospital Ramón González Coro de La Habana con 34 semanas, remitida por sospecha de malformaciones en extremidades superiores. Se realizó examen ecográfico bidimensional con equipo marca Phillips EPIQ 5. Se describió feto único, masculino, con acortamiento de huesos largos de extremidades superiores (micromelia), ectrodactilia bilateral, y biometrías por debajo del tercer percentil, llamando la atención la circunferencia cefálica por debajo de la tercera desviación estándar con frente prominente y sesgada en la vista sagital media, así como nariz pequeña y micrognatia. Otras características del macizo facial no se pudieron precisar por posición fetal y avanzada edad gestacional. Se ofreció asesoramiento genético e informó la sospecha de feto con síndrome genético. En ecografía evolutiva a la semana se diagnosticó óbito fetal.

Estudio anatomopatológico: Feto masculino, multimalformado, pequeño para la edad gestacional, con cabello de implantación baja anterior y posterior, cejas arqueadas y gruesas, sinofris, puente nasal ancho y bajo, nariz corta y narinas

antevertidas, micrognatia, filtrum largo y liso, comisuras de la boca con inclinación descendente y labio superior delgado. A nivel de las extremidades superiores se describe acortamiento del brazo, antebrazo y ectrodactilia. Se concluyó como feto con SCdL (figura 1).

La pareja recibió asesoramiento genético y ofreció consentimiento informado para publicación del caso, garantizando los principios de confidencialidad y privacidad de la información.



Fig. 1- Aspecto macroscópico de feto con Síndrome Cornelia de Lange

Discusión

Mientras que en la etapa postnatal el diagnóstico definitivo de SCdL se realiza por el examen dismorfológico, en la etapa prenatal el fenotipado ultrasonográfico sólo puede generar sospechas de un síndrome genético; de lo cual resulta que el asesoramiento genético sea diferente, antes y después del nacimiento. En países como Cuba, que no disponen de estudios moleculares para dicho síndrome, es

importante definir las características morfológicas del feto para ofrecer a las familias diferentes opciones reproductivas, caracterizar con mayor precisión el pronóstico, anticipar las necesidades neonatales e implementar lo antes posible los tratamientos disponibles.⁽²⁾

Investigadores del tema señalan que después de una secuencia de exploraciones y exámenes ecográficos detallados, los fetos afectados por SCdL podrían sospecharse en el útero, cuando se detectan una o más características, como restricción del crecimiento fetal, defectos de las extremidades, anomalías faciales, hernia diafragmática y enfermedades cardíacas, confirmado por pruebas moleculares específicas. Dentro de los marcadores bioquímicos el de mayor importancia es la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), cuya determinación en suero materno no se considera un marcador específico; sin embargo, un resultado muy bajo puede sugerir este diagnóstico.^(2,5,6)

En el caso presentado a pesar de ser realizada la ecografía por especialistas con certificación prenatal de tercer nivel y tener suficiente entrenamiento y experiencia en el diagnóstico de este tipo de síndromes genéticos, no fue el fenotipo facial lo que predominó en la sospecha del SCdL, sino la microcefalia, los defectos en extremidades superiores y retraso del crecimiento fetal.

Un aspecto a tener en cuenta es que el seguimiento prenatal no incluyó la ecografía de primer y segundo trimestre. Se ha reportado por varios autores que la translucencia nucal elevada (por encima del percentil 95), es un marcador no sólo de aberraciones cromosómicas sino también de otras alteraciones fetales como el SCdL.⁽⁷⁾

Dadas las características del fenotipado fetal reportadas en el estudio anatomopatológico, el examen morfológico por imágenes ultrasonográficas no fue lo suficientemente productivo, como son las características faciales (sinofris, cejas gruesas, implantación frontal del cabello, filtrum largo y labio superior fino con desviación de la comisura hacia abajo), lo que pudo estar en relación con la posición fetal y edad gestacional con que se realizó el estudio. Este señalamiento también ha sido reportado por otros autores, los que consideran que en casos en

que se presentan defectos congénitos mayores asociados a restricción del crecimiento fetal, el SCdL es un diagnóstico a considerar durante la pesquisa ecográfica y el asesoramiento genético, sobre todo en los servicios donde no estén disponibles los estudios moleculares para la confirmación diagnóstica.^(8,9)

En conclusiones, la ecografía prenatal puede generar sospechas de SCdL en presencia de asociación de restricción del crecimiento fetal y defectos congénitos mayores, fundamentalmente la reducción de extremidades superiores. Los hallazgos craneofaciales pueden ser mínimos cuando el estudio de imágenes se realiza en el tercer trimestre, no obstante, aun y cuando el estudio se efectúe en centros especializados la descripción de estructuras a este nivel es difícil y en ocasiones no concluyente, por lo que la ausencia de manifestaciones no debe excluir la sospecha sindrómica.

Referencias bibliográficas

1. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 15/10/2020. Disponible en: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk1104>
2. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, Ishman SL, Kerr LM, Levin AV, Mulder PA, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Genet.* [Internet]. 2018 [consultado 28/12/2022]; 19:649–666. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>
3. Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, et al. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* [Internet]. 2020 [consultado 20/11/2022]; 97:3–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cge.13674>
4. Litwin I, Pilarczyk E, Wysocki R. The emerging role of Cohesin in the DNA damage response. *Genes.* [Internet]. 2018 [consultado 25/07/2022]; 9(12):581. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes9120581>

5. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J MedGenet A*. [Internet].2008;146A(1):51-9. DOI<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32016>
6. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. [Internet].2019;11(6):e4912. DOI<https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
7. Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, Go A, Haak M, Bekker M, et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *PrenatDiagn*. [Internet].2020; 40(2): 197–205. DOI<https://doi.org/10.1002/pd.5590>
8. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *PrenatDiagn*. [Internet].2020;40(4):432-446. DOI <https://doi.org/10.1002/pd.5635>
9. Kinjo T, Mekar K, Nakada M, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. A case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in prenatal diagnosis. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. [Internet].2019: 4530491. DOI<https://doi.org/10.1155/2019/4530491>

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yanisbell Fajardo Peña

Curación de datos: Yanisbell Fajardo Peña, Daniel Quintana Hernández

Análisis formal: Yanisbell Fajardo Peña, Sandra Aguilar Isla, Daniel Quintana Hernández

Investigación: Yanisbell Fajardo Peña, Sandra Aguilar Isla, Daniel Quintana Hernández

Metodología: Daniel Quintana Hernández

Administración del proyecto: Yanisbell Fajardo Peña

Supervisión: Daniel Quintana Hernández

Validación: Yanisbell Fajardo Peña, Daniel Quintana Hernández

Visualización: Yanisbell Fajardo Peña, Daniel Quintana Hernández

Redacción del borrador original: Yanisbell Fajardo Peña, Sandra Aguilar Isla, Daniel Quintana Hernández

Redacción, revisión y edición: Yanisbell Fajardo Peña, Sandra Aguilar Isla, Daniel Quintana Hernández

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de la investigación o publicación del manuscrito.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores, necesariamente no refleja la posición de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología o del Grupo Nacional de la especialidad.