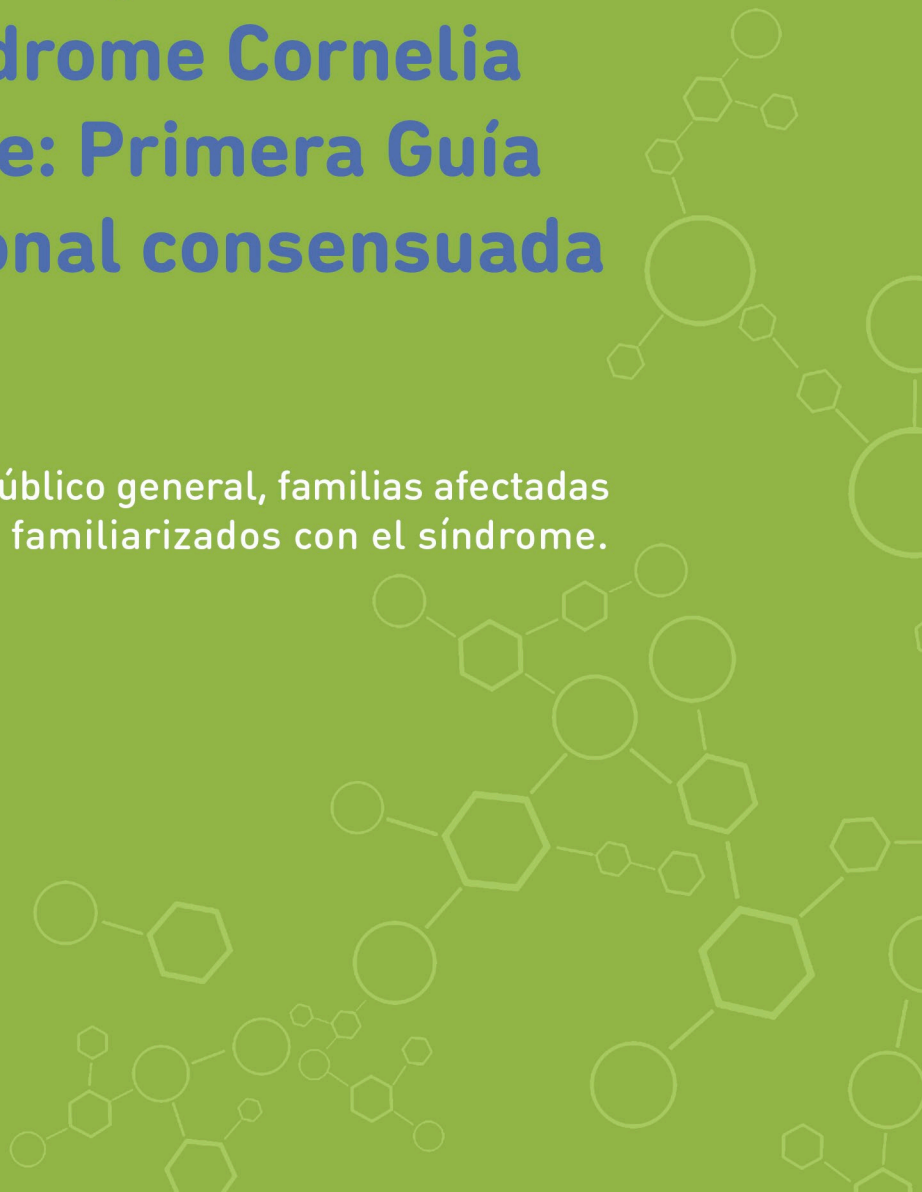




# cōrnelia

s c d l e s p a ñ a

## **Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada**



Adaptada para el público general, familias afectadas  
y profesionales no familiarizados con el síndrome.

# Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada.

(Adaptada para el público general, familias afectadas y profesionales no familiarizados con el síndrome)

Adaptada de: Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A, Deardorff MA, Gillett PM, Ishman SL, Kerr LM, Levin AV, Mulder PA, Ramos FJ, Wierzba J, Ajmone PF, Axtell D, Blagowidow N, Cereda A, Costantino A, Cormier-Daire V, FitzPatrick D, Grados M, Groves L, Guthrie W, Huisman S, Kaiser FJ, Koekkoek G, Levis M, Mariani M, McCleery JP, Menke LA, Metrena A, O'Connor J, Oliver C, Pie J, Piening S, Potter CJ, Quaglio AL, Redeker E, Richman D, Rigamonti C, Shi A, Tümer Z, Van Balkom IDC and Hennekam RC. Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada. *Nature Reviews Genetics*, **19**, 649-666 (2018).

El texto de este documento, así como las figuras 1, 2, 3, 4 y 5, las tablas 1 y 2 y el Cuadro 1 se han adaptado del artículo original.

Adaptación escrita por: Lauren Shelley, Rachel Royston, Chris Oliver, Tonie Kline, David Fitzpatrick, Bjorn Harris, Steve Knight, Alan Peaford, Jules Harris, David Axtell, Charlie Blockley, Sara Peaford y Natalie Blockley.

El trabajo de adaptación ha sido financiado por una beca de “Celebra” a la Universidad de Birmingham (Reino Unido).

**Traducción al español realizada por: Enrique Serrano y Feliciano Ramos.**

*Nota: Las referencias a documentos publicados se indican mediante número, p.ej. (1) ó (2). La referencia completa del documento puede encontrarse junto al número correspondiente en la bibliografía al final del documento.*

## ¿Qué es el Síndrome Cornelia de Lange?

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad rara del desarrollo que está presente desde el nacimiento. El síndrome recibe el nombre de la pediatra holandesa Cornelia de Lange, que describió el trastorno por primera vez en 1933 (1). Se estima que entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 30.000 individuos de la población tienen SCdL (2).

El SCdL puede afectar a diversas partes del cuerpo y las pacientes con SCdL pueden mostrar rasgos físicos, cognitivos y de conducta (1). Los rasgos cognitivos son procesos cerebrales tales como la memoria y el pensamiento. Las características de comportamiento se refieren a ciertos comportamientos que los pacientes con SCdL es más probable que tengan. Estas características pueden variar considerablemente entre los afectados y van desde pequeñas diferencias con respecto a otras pacientes hasta diferencias muy evidentes.

El SCdL clásico (o típico) puede ser reconocido fácilmente desde el nacimiento por un pediatra o un genetista clínico (un médico que diagnostica y atiende a familias con enfermedades genéticas). Esto se debe a que las pacientes con SCdL suelen presentar rasgos faciales característicos, patrones de crecimiento alterados y malformaciones en extremidades (ver Figura 1 en la siguiente página). Estas características configuran el fenotipo SCdL clásico, cuyas características físicas, cognitivas y conductuales se asocian con el síndrome.

Es importante señalar que, si una persona es diagnosticada de SCdL, esto no significa que vaya a mostrar todas las características asociadas con el síndrome. Puede haber, por ejemplo, diferentes grados de afectación en la cara o en las extremidades. También es muy importante recordar que cada persona con SCdL es única y tendrá también características heredadas de su familia.

El SCdL es un trastorno genético. Esto significa que está causado por un cambio en el material genético; este cambio se denomina mutación (o variante patogénica). Las causas genéticas del SCdL son complicadas y la investigación para comprenderlas sigue avanzando. El SCdL suele estar causado por una alteración en uno de los siete genes asociados al SCdL (los genes son la parte del ADN que contienen las instrucciones genéticas que nos hacen ser como somos). Los siete genes asociados con el SCdL se denominan: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *ANKRD11* y *BRD4*. Una alteración en uno de estos genes afecta al llamado 'complejo de cohesinas'. Esto significa que este complejo proteico no funciona como debería en las células del cuerpo, dando lugar a una alteración en el desarrollo del ser humano. Para más información, ver la sección '*¿Qué causa el Síndrome Cornelia de Lange?*' en la página 7.



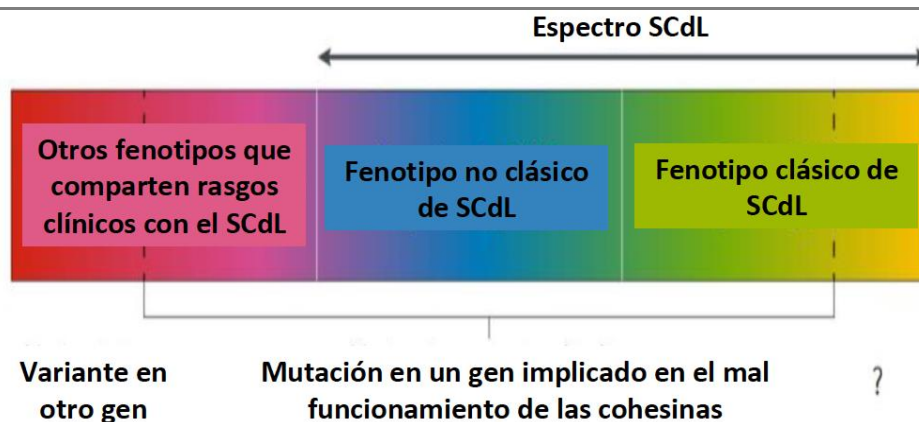
**Figura 1** | Fenotipo facial de pacientes con SCdL. a | Fenotipo clásico de Cornelia de Lange por mutación en el gen *NIPBL*. b | Fenotipo no clásico de SCdL en un paciente con mutación en *NIPBL*. c | Adulto con mutación en *NIPBL* y fenotipo clásico. d | Fenotipo no clásico en un paciente con mutación en el gen *SMC1A*. e | Fenotipo clásico en una paciente con mutación en el gen *SMC3*. f | Fenotipo no clásico en una paciente con mutación en el gen *RAD21*. g | Fenotipo no clásico en una paciente con mutación en el gen *HDAC8*. h | Fenotipo no clásico en una paciente con mutación en el gen *ANKRD11*.

A lo largo de los últimos 10 años se han desarrollado pruebas genéticas para el diagnóstico de individuos con trastornos de desarrollo. Estos estudios genéticos son realizados por genetistas moleculares y pueden identificar alteraciones en cualquiera de los siete genes asociados al SCdL. Las pruebas genéticas han demostrado que existe una coincidencia entre los genes causales y características físicas de los pacientes con SCdL y otros trastornos del desarrollo.

Por ejemplo, se han identificado algunos cambios en el gen *SMC1A* en pacientes con algunas características que se asemejan al síndrome de Rett (otro trastorno del neurodesarrollo que se asocia con discapacidad intelectual) y otras que forman parte del SCdL. Esto se produce a pesar de que se haya confirmado que el *SMC1A* es un gen causante del SCdL (3). Otro ejemplo es que algunos individuos muestran alteraciones en genes (como el *ANKRD11* y el *NAA10*) que se asocian con alteraciones del desarrollo diferentes al SCdL, pero muestran características del fenotipo SCdL (4, 5).

Como consecuencia, el fenotipo global del SCdL se ha reclasificado como 'espectro', entendiéndose éste como un rango de hallazgos y características clínicas (ver Imagen 2, página 4). El espectro SCdL incluye el fenotipo clásico (típico) del SCdL, junto con otros síndromes con características similares pero no clásicas (atípicas) del SCdL, que son causados por alteraciones en genes asociados al SCdL.

*Nota: Los síndromes causados por alteraciones en genes asociados con el SCdL, pero sin muchas características del SCdL, no se han incluido en el espectro.*



**Figura 2 | Los fenotipos clasificados como SCdL pueden definirse como ‘espectro SCdL’.** *Los siete genes identificados que se asocian al SCdL afectan al complejo de cohesinas (que se explica en la página 7). El espectro SCdL incluye pacientes con el fenotipo clásico en los que el gen afectado se ha identificado o no (si un estudio genético no ha podido confirmar el diagnóstico de SCdL, éste puede ser realizado por la valoración de sus características clínicas). El espectro SCdL también incluye pacientes con un fenotipo no clásico del SCdL que tienen una mutación en un gen del complejo de cohesinas. También hay pacientes con mutaciones en alguno de los genes implicados en el funcionamiento de las cohesinas (ver página 7) pero se parecen poco o nada al fenotipo clásico del SCdL. Estos pacientes no se incluyen dentro del espectro SCdL. Tener en cuenta que tanto en el SCdL clásico como en el SCdL no clásico, los pacientes pueden tener una afectación de leve a grave. El signo de interrogación a la derecha de la figura indica que pueden existir genes cuyas mutaciones den lugar a fenotipos incluidos en el espectro SCdL pero que no tienen una función en el complejo de cohesinas. Aunque hoy día dichos genes aún no se han identificado, se asume su existencia y deben tenerse en cuenta.*

La agrupación de pacientes con fenotipos del espectro SCdL ayuda al intercambio de conocimientos entre sus familias. Esto significa que se pueden apoyar unas a otras y conseguir una mayor visibilidad para los profesionales clínicos e investigadores. Sin embargo, la identificación de diferencias entre los pacientes incluidos en el espectro SCdL también es importante para proporcionar un cuidado individualizado.

## El Grupo Internacional de Consenso en SCdL

A causa de la gran variabilidad clínica del espectro SCdL, así como de las necesidades de cuidado y tratamiento de los pacientes afectados, un grupo de expertos internacionales ha formado el “Grupo Internacional de Consenso en SCdL” para realizar una serie de recomendaciones, las más importantes de las cuales se describen y explican en este documento, que además incluye al final una lista completa de las mismas. Los expertos de este grupo forman parte del Consejo Científico Asesor de la Federación Mundial de Asociaciones de Familias con SCdL.

## ¿Cuáles son las características físicas del SCdL?

Hay una combinación de signos y síntomas que definen el fenotipo del espectro SCdL. Los expertos del Grupo Internacional de Consenso en SCdL (ver Tabla 1 en la página 5 sobre el proceso de votación) las han clasificado como rasgos principales (que se consideran más comunes en el SCdL) o rasgos sugerentes (que son menos específicos del SCdL) (**Recomendación 1 = R1**). A la hora de valorar estas características, a cada uno de los rasgos principales se le asignan 2 puntos si está presente, asignándose solo 1 punto a cada rasgo sugerente si está presente (**R2**; Ver Cuadro 1, página 5).

**Tabla 1 | Detalle del proceso de consenso por votación Delphi** (proceso de comunicación estructurada entre un panel de expertos utilizado para llegar a un consenso sobre las recomendaciones para el SCdL).

Nivel de evidencia	Definición	Votos (%)
+++	La evidencia o acuerdo general indica completo acuerdo con la recomendación	≥70
++	La evidencia o acuerdo general están a favor de la recomendación	50–69
+	La evidencia o acuerdo general son débiles para la recomendación	26–49
–	Insuficiente evidencia o acuerdo general sobre la recomendación	<26

Treinta y siete expertos internacionales votaron las recomendaciones de manera digital. Agrupando todas las recomendaciones, más del 90% de los expertos estaban de acuerdo con ellas. Los representantes de las asociaciones de pacientes no votaron.

## Cuadro 1 | Características clínicas del SCdL

**Hallazgos principales** (los que se consideran más frecuentes; 2 puntos cada uno si está presente)

- Cejas unidas en la línea media y/o tupidas (sinofridia)
- Nariz corta, puente nasal cóncavo (puente nasal que se curva hacia adentro (atrás) de una línea imaginaria que conecta la raíz y punta nasales) y/o nariz con una punta orientada hacia arriba
- *Philtrum* alargado y/o liso (sin hendidura vertical en el centro del labio superior)
- Labio superior fino y/o comisuras bucales curvadas hacia abajo
- Presencia de un número de dedos inferior al normal y/o ausencia congénita de dedos de la mano y/o del pie
- Hernia diafragmática congénita (abertura anómala del diafragma presente desde el nacimiento)

**Hallazgos sugerentes** (menos específicos del SCdL; 1 punto cada uno si está presente)

- Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual/trastorno del aprendizaje
- Retraso del crecimiento prenatal (retraso del crecimiento antes del nacimiento)
- Retraso del crecimiento posnatal (retraso del crecimiento después del nacimiento)
- Microcefalia (tamaño reducido de la cabeza, puede ocurrir antes o después del nacimiento)
- Manos y/o pies pequeños
- Quinto dedo corto (manos)
- Exceso anómalo de vello corporal (hirsutismo)

### Puntuación clínica

≥ 11 puntos y al menos 3 hallazgos principales: SCdL clásico

9-10 puntos y al menos 2 hallazgos principales: SCdL no clásico

4-8 puntos y al menos 1 hallazgo principal: realizar estudio genético de SCdL

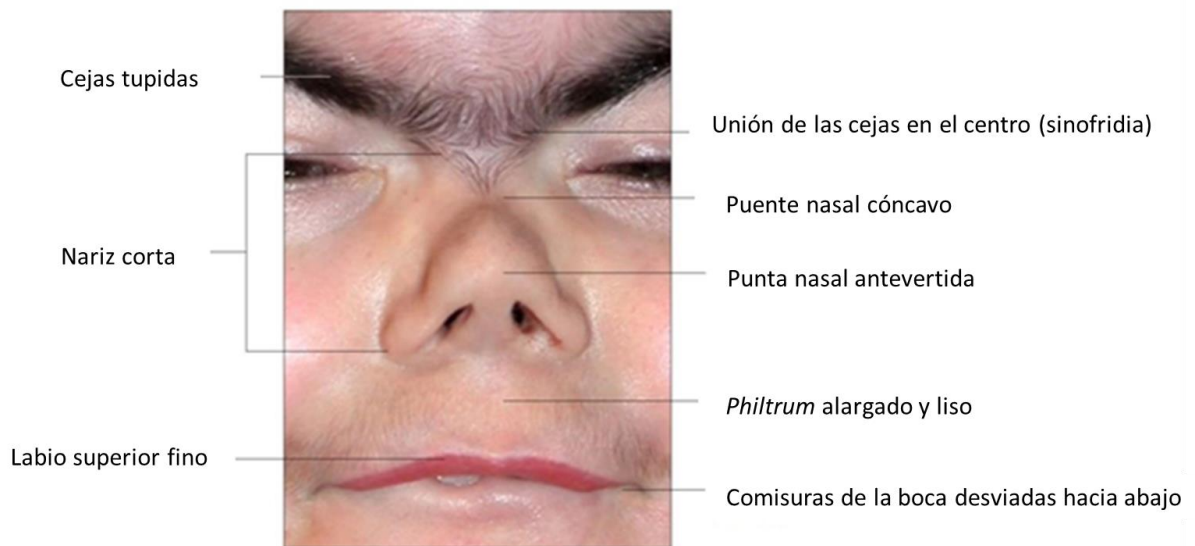
< 4 puntos: estudio genético de SCdL no indicado

Es importante recordar que un paciente con SCdL puede no tener todas estas características, pudiendo presentar la mayoría de estos hallazgos o tan solo algunos.

### Criterios clínicos del espectro SCdL (puntuación)

El Grupo Internacional de Consenso en SCdL ha acordado unos criterios para el espectro SCdL que se basa en los hallazgos principales y sugerentes (como se muestra en el Cuadro 1, página 5). Estos criterios se basan en la puntuación total obtenida.

- Una puntuación de 11 o más indica **SCdL clásico** si al menos 3 hallazgos principales están presentes. Si se alcanza una puntuación de 11 o más, se confirma el diagnóstico de SCdL, con independencia de si hay una alteración en uno de los 7 genes asociados al SCdL.
- Una puntuación de 9 ó 10 indica **SCdL no clásico**, si al menos 2 hallazgos principales están presentes.
- Una puntuación de 4 o más es suficiente para justificar la petición de un estudio genético del SCdL, si hay al menos un hallazgo principal presente.
- Una puntuación de 4 o menos es insuficiente para justificar un estudio genético de SCdL.



**Figura 3 | Rasgos faciales principales del SCdL.** Los rasgos faciales más característicos del SCdL incluyen la unión de las cejas en la línea media, cejas tupidas, una nariz corta, puente nasal cóncavo y punta nasal curvada hacia arriba, un philtrum alargado y liso, un labio superior fino y/o comisuras de la boca curvadas hacia abajo. Las anomalías no faciales (no mostrados) que se consideran hallazgos principales del SCdL incluyen la ausencia de uno o más dedos (pueden faltar todos) en manos y/o pies, y hernias en el diafragma.

### Puntuaciones de gravedad

Se han descrito procedimientos de puntuación de gravedad para indicar el grado de afectación del SCdL (2, 10-12). Debe tenerse en cuenta que **ninguno de estos procedimientos cuantifica la gravedad del paciente con SCdL basándose en cómo la experimenta la familia**. Los procedimientos de puntuación tampoco estiman la gravedad de todos los sistemas orgánicos que pueden estar afectados en el SCdL.

El Grupo Internacional de Consenso en SCdL sugiere que los actuales sistemas de puntuación de gravedad deben utilizarse con precaución. El Grupo reconoce la necesidad de diseñar un sistema de puntuación de gravedad en función de lo experimentado por las familias (**R3**).

### Resumen

#### *Recomendaciones sobre características físicas:*

**R1:** El espectro SCdL abarca un rango de fenotipos que incluyen el SCdL clásico (típico) y SCdL no clásico (atípico), que se caracterizan por una combinación de hallazgos físicos (ver Cuadro 1, página 5).



**R2:** El Grupo Internacional de Consenso en SCdL propone criterios de consenso basados en la presencia de una combinación de signos y síntomas (ver Cuadro 1, página 5). El diagnóstico del SCdL clásico puede confirmarse si se alcanza una puntuación de 11, con independencia de la presencia de una mutación en un gen asociado al SCdL.

**R3:** Los sistemas de puntuación de gravedad de los que se dispone actualmente deben utilizarse con precaución, pues no reflejan adecuadamente la gravedad tal y como la experimentan los pacientes con SCdL y sus familias.

## ¿Qué causa el SCdL?

Las causas genéticas del SCdL son complejas y la investigación para comprender por completo todas ellas sigue avanzando. El genoma de un ser humano no puede modificarse tras su concepción.

El espectro SCdL se ha venido asociando con una mutación (variante patogénica) en el material genético (ADN). Generalmente, el SCdL está causado por un cambio en uno de siete genes. Los genes son instrucciones genéticas individuales incluidas en el ADN que nos hacen ser como somos. Los siete genes asociados con el SCdL son: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *ANKRD11* y *BRD4* (**R4**). Una alteración en uno de estos genes afecta a lo que se conoce como “complejo de cohesinas” (13-18).

El complejo de cohesinas tiene muchas funciones. Una de ellas es la regulación del proceso de división del óvulo fecundado a lo largo del desarrollo del embrión. Este proceso requiere que todo el ADN (material genético presente) produzca una segunda copia de sí mismo antes de dividirse. Se pueden producir alteraciones en el código genético mientras se copia el ADN. El complejo de cohesinas también regula la expresión, estructura y organización del código genético de una persona (19-22).

Si una alteración en el código genético afecta a uno de los siete genes asociados con el espectro SCdL, el complejo de cohesinas no funciona adecuadamente. Esto puede provocar una alteración en el desarrollo humano, y se cree que es la causa básica del SCdL clásico y de los síndromes incluidos en el espectro SCdL.

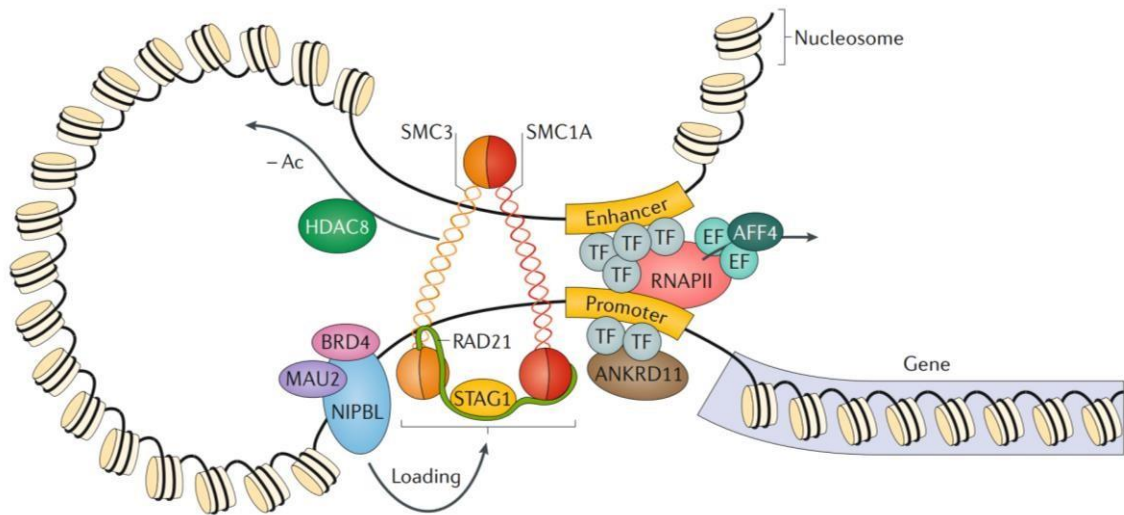
El SCdL y otros síndromes relacionados se denominan también ‘cohesinopatías’. Esto se debe a que son causados por alteraciones en genes que producen proteínas del complejo de cohesinas. Sin embargo, no todas las cohesinopatías dan lugar al SCdL.

El complejo de cohesinas tiene muchas partes. Se piensa que hay un núcleo central que incluye un anillo que se puede abrir para almacenar conjuntamente las copias del ADN hasta que se dividen, así como proteínas asociadas que ayudan a regular el núcleo central. Los genes siempre codifican proteínas; en este caso, cada gen relacionado con el SCdL codifica una parte diferente del complejo proteínico de cohesinas.

Las mutaciones en los genes pueden tener efectos leves o graves. Pueden existir mutaciones leves y puntuales (afectan a una sola letra del código genético) (denominadas en inglés “*missense*” o mutaciones con cambio de sentido) que solo modifican una parte del gen y éste produce proteínas que pueden ser capaces de cumplir parte de su función, pero no la totalidad, o de funcionar de manera ligeramente diferente a lo normal. Las mutaciones graves (mutaciones de pérdida de función) suelen producir efectos más importantes, como la falta total de la proteína. Las deleciones de un gen, mayores

que las mutaciones, pueden dar lugar a efectos similares o más graves que las mutaciones con pérdida de función. Se han identificado variantes específicas (mutaciones o deleciones) en alrededor del 84% de pacientes con SCdL.

Los siete genes de los que se conoce su implicación en el SCdL difieren en los hallazgos clínicos que presentan (ver Tabla 2 en la página siguiente).



**Figura 4 | El SCdL es una cohesinopatía (las alteraciones en los genes asociados con el SCdL pueden afectar al complejo de cohesinas). El SCdL está causado por mutaciones que afectan a los genes que componen o regulan el complejo de cohesinas. Los componentes estructurales (proteínas) forman un anillo y las subunidades de cohesinas (p.e. STAG1) se unen al anillo y forman parte del complejo central.**

**Tabla 2 | Comparación de los principales hallazgos clínicos en pacientes con diferentes variantes genéticas del SCdL.**

	Genes asociados al SCdL						
	<u>NIPBL</u>	<u>SMC1A</u>	<u>SMC3</u>	<u>BRD4</u>	<u>HDAC8</u>	<u>RAD21</u>	<u>ANKRD11</u>
<b>Crecimiento</b>							
Retraso del crecimiento prenatal	+++	++	+	++	++	++	-
Talla baja	+++	++	++	+	+	++	++
Microcefalia ( <i>tamaño reducido de cabeza</i> )	++++	++	++	++	+	++	+
<b>Hallazgos en cabeza y cara</b>							
Fontanela craneal anterior amplia	++	+	+++	+	+++	++	+
Línea frontal del pelo baja	+++	+++	+++	++	+	+	+
Cejas arqueadas y/o pobladas	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Cejas unidas en el centro (sinofridia)	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Pestañas largas	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Puente nasal aplanado	+++	+	+	+	+	+	A*
Punta de la nariz curvada hacia arriba (narinas antevertidas)	+++	++	++	++	+++	+++	+
Punta de la nariz ancha	++	++	+++	+	+	-	++
Surco nasolabial largo y/o liso ( <i>hendidura vertical en el área media del labio superior</i> )	+++	++	++	++	++	++	++
Labio superior fino	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Comisuras bucales curvadas hacia abajo	++++	+++	++	+	++	+++	-
Paladar muy elevado (ojival)	++	+	+	+	+	++	+
Dientes muy espaciados	+++	+	+	-	++	-	B*
Mandíbula pequeña, infradesarrollada	+++	+	+	++	++	+	-
Orejas de implantación baja y malformadas	++	+	+	-	+	+	-
<b>Cuerpo</b>							
Ausencia de algunos o todos los dedos (manos y/o pies)	+	-	-	-	-	-	-
Manos pequeñas	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Pulgares nacen más cerca de la muñeca	++	+	+++	+++	+++	+	-
Quinto dedo de las manos corto y/o curvado	+++	+	++	+	++	+++	++

	<u>NIPBL</u>	<u>SMC1A</u>	<u>SMC3</u>	<u>BRD4</u>	<u>HDAC8</u>	<u>RAD21</u>	<u>ANKRD11</u>
Pies pequeños	++++	++	+++	NP	+++	+++	+
Incremento anómalo del vello corporal (hirsutismo)	+++	+++	++++	-	+	++	++
Problemas cardíacos	+	+	+	+	+	+	-
Vértebras irregulares ( <i>huesos que conforman la columna vertebral</i> )	-	-	+	-	-	++	+++
<b>Cognición y comportamiento</b>							
Discapacidad intelectual / Dificultades de aprendizaje ( <i>cualquier grado</i> )	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
Trastorno del espectro autista	+	+	+	-	+	+	+
Comportamiento autolesivo	+++	+	NP	+	+	-	++
Movimientos estereotipados ( <i>movimiento repetitivo, simple que puede ser eliminado</i> )	++	++	NP	NP	-	-	-

*A\* = Más que aplanado, el puente nasal es prominente, B\* = Los dientes no están muy espaciados, pero son más grandes de lo normal*

**NP** = No Publicado

**++++** = > 90% de los pacientes

**+++** = 70-89% de los pacientes

**++** = 50-69% de los pacientes

**+** = 20-49% de los pacientes

**-** = < 20% de los pacientes

## **NIPBL**

El gen *NIPBL* codifica una proteína que es parte del centro regulador del complejo de cohesinas y, junto con otro gen (*MAU2*), ayuda al anillo a acoplarse a la doble cadena del ADN. Se pueden encontrar mutaciones de *NIPBL* en aproximadamente el 70% de los pacientes con SCdL. El SCdL clásico suele estar causado por mutaciones en *NIPBL* (13, 14). Las mutaciones tipo *missense* con cambio de sentido (mutaciones puntuales) provocan fenotipos más leves que las mutaciones con pérdida de función, como se describe en la página 8. Aproximadamente el 3% de pacientes tienen deleciones. Asimismo, hay bastantes pacientes con SCdL clásico que tienen un “mosaicismo” de la mutación *NIPBL*, es decir que la mutación no aparece en todas las células analizadas (p.ej. la mutación no puede detectarse en una muestra de sangre, pero sí en las células procedentes de un frotis bucal (23) (ver abajo).

Mientras que los pacientes con el fenotipo clásico de SCdL suelen presentar mutaciones en el gen *NIPBL*, los pacientes con mutaciones en otros genes causantes del SCdL también pueden cumplir los criterios del SCdL.

### ***SMC1A***

El *SMC1A* es el gen responsable de producir y mantener el componente central del anillo del complejo de cohesinas. Se han encontrado mutaciones en el gen *SMC1A* en aproximadamente el 5% de los pacientes con SCdL (3).

Muchos pacientes con alteraciones en *SMC1A* suelen presentar un fenotipo SCdL no clásico (3, 15, 16, 24, 29) y tienen cejas más pobladas, un menor acortamiento del puente nasal y una cara más redondeada que los pacientes con mutaciones en *NIPBL*.

El 40% de los pacientes con mutaciones en *SMC1A* presentan un fenotipo que recuerda más al Síndrome de Rett (otro trastorno del neurodesarrollo que produce discapacidad intelectual) que al SCdL (3, 30, 31).

El gen *SMC1A* se encuentra en el cromosoma X. Hay dos copias del cromosoma X en cada una de las células de las mujeres y solo una en cada una de las células de los varones. La mayoría de los genes de uno de los cromosomas X en las mujeres se encuentran inactivos (desconectados) a fin de tener la misma proporción que los varones. Sin embargo, algunos genes del X no se encuentran inactivados, y ese es el caso del *SMC1A* (32). Esto significa que los varones tienen una afectación más grave que las mujeres, ya que las mujeres tienen dos copias del gen, una de las cuales probablemente no tiene mutación (3, 15). Se conoce al menos un caso de paciente con mosaicismo por una variante de este gen (16).

### ***SMC3***

El gen *SMC3* es el responsable de producir la otra parte importante del anillo del complejo central de cohesinas. Durante mucho tiempo sólo hubo un paciente, con fenotipo SCdL no clásico, con mutación en este gen (16). Actualmente, las mutaciones del *SMC3* representan el 1% del total de casos de SCdL no clásicos (33).

Sin embargo, se han identificado variantes patogénicas en *SMC3* en pacientes con discapacidad intelectual, talla (estatura) baja y malformaciones congénitas que no cumplen los criterios del SCdL no clásico (24, 33). Los cambios en el *SMC3* suelen incluir mutaciones puntuales (de un nucleótido) tipo “*missense*”, que cambian el sentido de lectura del ADN (ver página 8) (33).

### ***RAD21***

El gen *RAD21* también forma parte del núcleo central del complejo de cohesinas (34). Al igual que ocurre con el gen *SMC3*, se han identificado mutaciones en *RAD21* en un pequeño porcentaje (1-2%) de pacientes con SCdL. Asimismo, los pacientes con mutaciones en *RAD21* tienen un fenotipo no clásico de SCdL (17, 24, 35). En este gen se han identificado mutaciones tipo “*missense*”, mutaciones que causan pérdida de función y algunas deleciones (36). Es difícil encontrar una correlación entre los tipos de mutación y las características clínicas de los pacientes, debido principalmente al reducido número de casos afectados por este gen.

## **HDAC8**

Inicialmente se identificaron mutaciones en el gen *HDAC8* en pacientes con SCdL clásico y no clásico (18). El gen *HDAC8* también está en el cromosoma X, pero puede inactivarse. Es importante señalar que las mutaciones en este gen también pueden dar lugar a rasgos clínicos que no corresponden al SCdL (39). Hasta la fecha, se han encontrado mutaciones en *HDAC8* en aproximadamente el 5% de pacientes con SCdL (24, 38-42).

Hay una amplia variación en el fenotipo de los pacientes con mutación en *HDAC8*. La mayoría de ellos tiene un fenotipo SCdL no clásico, pero algunos sí cumplen los criterios del SCdL clásico. Además de los rasgos del SCdL, las pacientes con mutaciones en *HDAC8* pueden mostrar otros hallazgos característicos. Estos incluyen: Una fontanela anterior muy amplia (la fontanela es el lugar blando en la cabeza de un niño antes de que se unan los huesos del cráneo aproximadamente al año de edad), ojos muy separados entre sí o personalidad alegre.

Dado que el *HDAC8* se inactiva aleatoriamente cuando hay más de un cromosoma X (41), tanto varones como mujeres pueden verse afectados cuando se produce una mutación en este gen. Algunas de estas mujeres pueden estar completamente sanas y, en esos casos, la mayoría tienen una inactivación no aleatoria del *HDAC8* que tiene la mutación (41, 42).

## **ANKRD11**

Se han identificado mutaciones en el gen *ANKRD11* en varios pacientes con un fenotipo SCdL no clásico (24, 43). Los pacientes con mutaciones en *ANKRD11* presentan rasgos que se solapan con las características faciales y otros hallazgos sugestivos de SCdL (ver Cuadro 1, página 5).

## **BRD4**

El gen *BRD4* codifica una proteína que se asocia con NIPBL una vez que el anillo de cohesinas se ha acoplado al ADN (37). El número de pacientes con variantes patogénicas en *BRD4* es escaso. Se conoce un paciente con delección en *BRD4* que tiene un fenotipo SCdL atípico.

## **Otros genes**

También se han encontrado mutaciones en otros genes en pacientes con un fenotipo del espectro SCdL, pero que presentan sólo algunas de las características clínicas observadas en el SCdL.

- Se han observado alteraciones en el gen *EP300* en pacientes con algunos hallazgos sugerentes de SCdL (44).
- Se han identificado mutaciones en el gen *AFF4* en varias pacientes con síndrome CHOPS. El acrónimo inglés 'CHOPS' se refiere al deterioro cognitivo (p.ej. problemas de memoria, comunicación y pensamiento), rasgos faciales toscos, cardiopatía, obesidad, afectación pulmonar, talla baja y displasia esquelética (trastorno que afecta a los huesos/articulaciones y afecta al crecimiento). El síndrome CHOPS incluye hallazgos clínicos que se solapan a los del SCdL (45).

- Se han encontrado mutaciones en el gen *NAA10* en algunos pacientes que recuerdan al SCdL, pero sólo en la zona alrededor de los ojos. (5).
- Se han observado variantes patogénicas en el gen *TAF6* en 2 familias con hijos que presentaban rasgos que se solapaban a los del SCdL (4).

## Mosaicismo

Mosaicismo significa que hay diferentes grupos de células con diferente composición genética en una misma persona. Esto significa que algunas células de esa persona tendrán la mutación y otras no. El mosaicismo ocurre con frecuencia en el SCdL (23). Aproximadamente el 15-20% de los pacientes con SCdL clásico tienen una mutación en mosaico del gen *NIPBL*; y, aunque es raro, hay pacientes con SCdL y mosaicismo en los genes *SMC3*, *RAD21* o *SMC1A*. Estos mosaicismos no se identifican utilizando pruebas genéticas que estudian el ADN de una persona a partir de sus glóbulos blancos sanguíneos (23, 24, 46).

En algunas circunstancias, si se demuestra que un paciente tiene una mutación en mosaico, se piensa que la gravedad de sus síntomas sería variable. Sin embargo, no hay evidencia de que esto ocurra en el SCdL. Esto se debe a que podría haber una selección en las células sanguíneas en contra de estos cambios genéticos (41, 23, 46), y por lo tanto no podrían identificarse utilizando un análisis de sangre. En cambio, las pruebas genéticas pueden evaluar la existencia de mosaicismo en el ADN a partir de un análisis de los fibroblastos (células de tejido conectivo), de las células bucales (células de la mejilla) o de las células epiteliales de vejiga (células en la orina) (R5) (23, 24).

## Riesgo de recurrencia familiar

Se debería ofrecer asesoramiento genético a todas las familias en las que hubiera un miembro con SCdL. El asesoramiento genético es el acto en el que a los futuros padres se les informa sobre los riesgos de tener un descendiente con una enfermedad genética. El Grupo Internacional de Consenso en SCdL advierte que el riesgo de recurrencia del SCdL en futuros embarazos es diferente según qué gen esté implicado.

Los genes (*NIPBL*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4* y *ANKRD11*) que no están en el cromosoma X son genes autosómicos dominantes, lo que significa que si hay una mutación se producirán los efectos clínicos. La mayor parte de las veces, cuando nace un niño con SCdL la mutación será nueva en la familia. Se han dado casos de familias que han tenido más de un hijo con SCdL, siendo los progenitores normales (47, 48). Esto es debido a que un pequeño grupo de óvulos o espermatozoides de uno de los progenitores tiene la mutación (lo que se denomina mosaicismo germinal). Por este motivo se debe informar a la familia que el riesgo de incidencia en futuros embarazos nunca es cero. También podría ocurrir que uno de los progenitores esté muy levemente afectado, con una mutación en uno de esos genes, que tendría una probabilidad del 50% (1 de cada 2) de pasar dicha mutación en cada futuro embarazo. La experiencia conjunta de los autores, basada en 560 familias con un hijo con mutación en *NIPBL* es que el riesgo de recurrencia debido al mosaicismo germinal es del 0,89% (ligeramente inferior a 1 por cada 100).

Para los genes (*SMC1A* y *HDAC*) localizados en el cromosoma X (ligados al X), la mutación es nueva en la familia. Si la madre no está afectada, pero es portadora de la mutación, el riesgo de recurrencia sería del 50% (1 de cada 2) en cada futuro embarazo. En ocasiones el asesoramiento genético es difícil porque los

hermanos afectados podrían serlo en diferente grado (3, 35, 41, 42). Esto también es cierto para familias con mutaciones en el gen *RAD21*.

Si no se ha realizado ningún estudio molecular, el riesgo de recurrencia medio global para el SCdL se ha estimado en el pasado en un 1,5% (1½ de cada 100) (49) (R6).

## **Resumen**

### *Recomendaciones sobre las causas del Síndrome Cornelia de Lange:*

**R4:** El SCdL clásico suele producirse por mutaciones en el gen *NIPBL*; no obstante, también deben considerarse variaciones en alguno de los otros seis genes -*SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *ANKRD11* o *BRD4*-, ya que pueden dar lugar a un fenotipo similar.

**R5:** El mosaicismo debe considerarse en pacientes con SCdL en los que no se ha identificado en las células sanguíneas una mutación de un gen causante de SCdL, en cuyo caso deberán estudiarse otros tejidos como la piel (fibroblastos), la mucosa bucal o células epiteliales de vejiga a partir de la orina.

**R6:** Se debería ofrecer asesoramiento genético a todas las familias en las que hubiera un miembro con SCdL. Se debe informar a las familias que el riesgo de recurrencia del SCdL varía en función del gen implicado. En los genes no ligados al cromosoma X, el riesgo de incidencia es del 0,89% debido al mosaicismo germinal. El SCdL tiene una herencia autosómica dominante, lo que significa que sólo tiene que haber una copia del gen mutado para que el paciente muestre efectos clínicos. En pacientes diagnosticados clínicamente de SCdL, el riesgo de recurrencia es del 1,5%.

## **¿Cómo se diagnostica el Síndrome Cornelia de Lange?**

### **¿Se puede hacer diagnóstico prenatal (antes del nacimiento) del SCdL?**

Hay varios indicadores que pueden justificar el diagnóstico prenatal (antes del nacimiento) de SCdL. Los indicadores pueden ser progenitores con un hijo anterior diagnosticado de SCdL, o un nuevo embarazo en una familia con una mutación genética conocida en un gen asociado al SCdL.

Otro indicador podría ser no tener historial familiar pero sí rasgos físicos sugerentes de SCdL en una ecografía prenatal.

Los hallazgos prenatales indicativos de SCdL pueden incluir:

- ***Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)***  
El RCIU se produce cuando el crecimiento de un feto se ralentiza o se detiene a lo largo del embarazo. Es el rasgo indicativo más común del SCdL en un feto en desarrollo, y generalmente comienza en el segundo trimestre (meses 4 a 6) del embarazo (50).
- ***Anomalías prenatales de extremidades***  
P.ej. Manos y pies pequeños y/o ausencia o acortamiento de miembros.
- ***Perfil facial anómalo***



P.ej. Una mandíbula inferior más pequeña de lo normal (micrognatia) o un maxilar superior prominente (51).

- **Grosor nucal elevado**

Un acúmulo de líquido bajo la piel detrás del cuello del feto.

- **Hernia diafragmática**

Un defecto (agujero) en el diafragma, el músculo bajo los pulmones responsable de la respiración. El hueco permite que los órganos del abdomen pasen al tórax.

- **Malformación cardíaca**

Cardiopatías congénitas (50).

Si una ecografía revela hallazgos indicativos de un trastorno genético, un médico o asesor genético hablará con los padres sobre los posibles beneficios y riesgos de realizar un estudio genético prenatal. El médico o el asesor genético ayudará a los padres a tomar una decisión según los estudios disponibles (R7).

Si los padres ya tienen un hijo con SCdL o hay un miembro de la familia con una mutación conocida en un gen asociado al SCdL, un médico o asesor genético hablará de los posibles beneficios y riesgos de un estudio genético prenatal.

Un estudio genético prenatal se puede realizar utilizando ADN procedente de muestras de células de la placenta (el órgano responsable del suministro de sangre de la madre al feto en desarrollo) o del líquido amniótico (el fluido que rodea al feto en el útero). Los estudios genéticos pueden identificar mutaciones en cualquiera de los siete genes que se asocian al SCdL (R8).

Los estudios genéticos pueden ayudar a que los padres tomen decisiones acerca de estudios posteriores, del cuidado o tratamiento durante el embarazo o después del nacimiento del niño. Es importante recordar que cualquier estudio prenatal que se ofrezca es opcional. La decisión de si los estudios disponibles son útiles o deseados dependerá de la familia.

La prueba de cribado más novedosa, no invasiva, con ADN fetal libre de células (también denominado test prenatal no invasivo o TPNI) puede identificar varios cambios genéticos en el feto en desarrollo en la sangre de la madre. Esto podría detectar mutaciones en genes causantes de SCdL. En familias con hijos previos con SCdL y una mutación conocida, este estudio podría ser un modo útil para estudiar el gen específico que podría estar afectado. Sin embargo, en familias sin un hijo previo con SCdL, el resultado sería difícil o imposible de interpretar con precisión, y seguramente precisaría de una explicación más amplia. Tampoco se puede evaluar el mosaicismo en este tipo de estudio, lo que significa que podría no ser útil para el SCdL.

## **Pruebas genéticas para el espectro SCdL (tras el nacimiento)**

Se han desarrollado estudios genéticos para identificar mutaciones en cualquiera de los genes asociados al espectro SCdL. Se puede consultar con un genetista clínico si los padres lo consideran útil para hablar de la posibilidad de estudiar al recién nacido con síndrome asociado al espectro SCdL. Un estudio genético no siempre es apropiado ni necesario (particularmente si un médico está muy seguro del diagnóstico clínico), pero sería la única forma de abordar el estudio prenatal en futuros embarazos.

## **Secuenciación de panel de genes**

El estudio genético más efectivo para identificar una mutación en un gen conocido causante del SCdL es la secuenciación de un panel de genes. La secuenciación de un panel de genes analiza múltiples genes a la vez. Cuando se estudia el espectro SCdL, el panel debería incluir al menos los siete genes conocidos del SCdL (ver figura 5 en página 17). La mayoría de los laboratorios de diagnóstico genético incluyen genes adicionales que podrían causar un fenotipo similar al SCdL, tales como el *CREBBP* y el *EP300*.

## **Secuenciación Sanger**

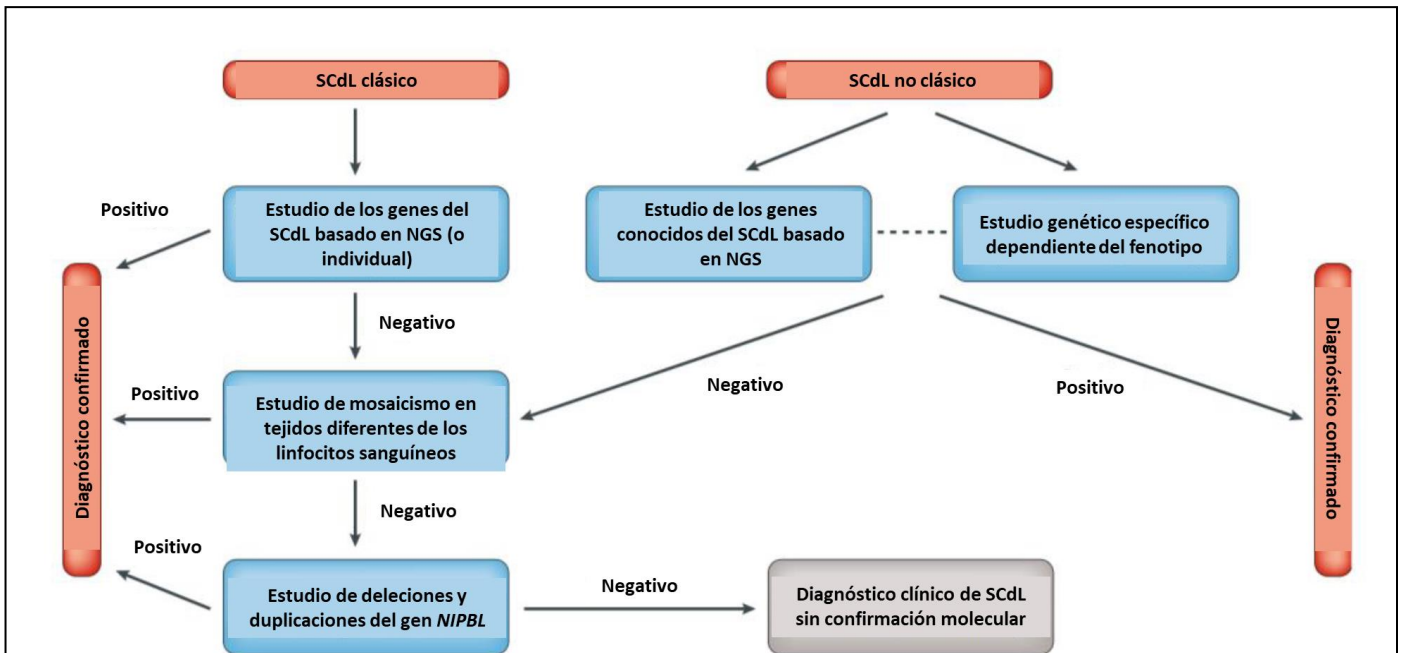
Aunque la secuenciación de panel de genes es el estudio genético más efectivo, puede no estar disponible en algunas partes del mundo. Los genetistas clínicos pueden utilizar otros estudios genéticos como el método de Sanger. El método de secuenciación de Sanger emplea un ordenador para buscar mutaciones genéticas en el ADN de una persona. Si un paciente tiene un fenotipo de SCdL clásico, la secuenciación Sanger del gen *NIPBL* es el test inicial de elección. Si un paciente tiene un fenotipo de SCdL no clásico, se pueden secuenciar otros genes relacionados con el espectro SCdL (**R9**).

## **Estudio de mosaicismo**

Cuando no se puede localizar una mutación en un gen asociado al SCdL utilizando un panel de genes o secuenciación Sanger, se puede realizar un estudio genético para evaluar si hay mosaicismo del ADN en un paciente. El mosaicismo se produce donde hay diferentes poblaciones de células con una carga genética diferente en una misma persona. Ver la sección sobre *Mosaicismo en la página 13*.

## **Amplificación múltiple con sonda dependiente de ligasa**

Si un test genético no es capaz de detectar el mosaicismo en el ADN de un paciente, se puede considerar realizar un estudio denominado “amplificación múltiple con sonda dependiente de ligasa (*MLPA-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)”. El MLPA busca deleciones o duplicaciones en el gen *NIPBL*.



**Figura 5 | Diagrama diagnóstico para el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL).** En pacientes con fenotipo SCdL clásico, el enfoque inicial debería consistir en estudio genético de última generación, ya sea mediante el estudio simultáneo de varios genes, el estudio de todos los genes que codifican proteínas, o mediante el estudio completo del ADN del paciente. Esto debería incluir todos los genes del SCdL conocidos actualmente (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11 y BRD4).

Si esos enfoques no están disponibles, el estudio genético debería comenzar estudiando el gen NIPBL (SCdL clásico). En pacientes con fenotipo SCdL no clásico, el propio fenotipo en sí podría permitir a los clínicos experimentados determinar qué gen debería ser secuenciado en primer lugar; si esto no fuera posible, se pueden llevar a cabo estudios genéticos de última generación. En caso de resultado negativo, debería estudiarse el mosaicismo del NIPBL y de otros genes del SCdL utilizando tejidos diferentes a la sangre (dado que no todas las células examinadas podrían mostrar la mutación), por ejemplo, células en tejidos conectivos, frotis de la mucosa de la boca o células en la orina. Hay otros estudios que se pueden realizar para investigar si se ha delecionado (perdido) o duplicado el gen NIPBL, y se denominan amplificación múltiple con sonda dependiente de ligasa y microarray cromosómico. Estos estudios se pueden utilizar antes de otras posibilidades de estudio genético o bien se pueden utilizar después de estas posibilidades para seguir investigando las mutaciones genéticas.

## **Resumen**

### *Recomendaciones de diagnóstico:*

**R7:** Si una ecografía (sonografía) detecta hallazgos consistentes con SCdL, debería informarse a los padres sobre las posibilidades de un estudio genético prenatal.

**R8:** Si se ha detectado una mutación de un gen del SCdL en un hijo o embarazo anterior, se debería explicar a la familia la posibilidad de realizar un estudio diagnóstico prenatal fiable. Se pueden utilizar estudios específicos de mutaciones utilizando el ADN procedente de la placenta o del líquido amniótico.

**R9:** Si está disponible, se debería realizar un estudio genético inicial con secuenciación del panel genes conocidos causantes del espectro SCdL (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *ANKRD11* y *BRD4*). Las normativas nacionales médico-legales, técnicas y relacionadas con los seguros médicos podrían requerir otros estudios, como la secuenciación Sanger de genes individuales.

## **¿Qué atención médica puede necesitar un niño con SCdL?**

### **Atención médica pediátrica**

El SCdL suele ser diagnosticado desde el nacimiento por pediatras (neonatólogos) o genetistas clínicos con experiencia. Los pediatras y los genetistas clínicos juegan un papel clave en la atención clínica del niño con SCdL. Una vez se diagnostica el SCdL en un niño de cualquier edad, éste deberá ser explorado para identificar malformaciones estructurales frecuentes asociadas con el síndrome. Esto puede requerir tratamiento o seguimiento.

Los pacientes con SCdL pueden tener malformaciones cardíacas y/o renales (anomalías congénitas) (49). Cada niño diagnosticado de SCdL debería someterse a una evaluación cardíaca y renal mediante un ecocardiograma (ecografía cardíaca) y una ecografía renal, respectivamente. Si se detectan malformaciones, el niño podría necesitar ser derivado a un especialista para recibir ayuda sobre el tratamiento. Si el diagnóstico se produce en la adolescencia, estos tests podrían no ser necesario, si no se han detectado los síntomas indicados (**R10**).

Algunos pacientes con SCdL pueden mostrar síntomas neurológicos tales como convulsiones. Las convulsiones se producen por una descarga anómala de actividad eléctrica en el cerebro. Para valorar las convulsiones se debe realizar un examen de la actividad eléctrica en el cerebro (electroencefalograma o EEG). Los estudios de imagen del cerebro (Tomografía Axial –TAC- o Resonancia Magnética –RM-) no suele recomendarse de rutina en pacientes con SCdL, salvo que haya una indicación clínica específica.

El tratamiento y seguimiento de las malformaciones en niños con SCdL son los mismos que para otros niños que las padezcan. Sin embargo, el procedimiento de intubación (introducir un tubo por la boca en las vías respiratorias durante intervenciones quirúrgicas) ha resultado difícil en muchos niños con SCdL. Los niños también pueden sufrir una reacción alérgica adversa a algunos medicamentos anestésicos (como Midazolam o Versed), aunque son raras las complicaciones con la mayoría de los medicamentos anestésicos (52, 53).

## **Crecimiento en la infancia**

El peso de los recién nacidos con SCdL es significativamente inferior al normal, y los niños con SCdL tienen casi siempre una talla baja. Los niños pequeños suelen tener un peso inferior a la media si se comparan con otros niños de su edad, aunque puede llegar a ser obesos cuando son más mayores. También es frecuente que los niños con SCdL tengan una cabeza más pequeña de lo normal. Existen gráficas de crecimiento propias del SCdL (54), que se deben utilizar para monitorizar el crecimiento de las pacientes afectadas (**R11**).

El crecimiento en el SCdL viene influenciado por el gen específico implicado en el desarrollo del SCdL (10, 24). Los pacientes con SCdL causado por una alteración en el gen *SMC1A* tienden a mostrar un crecimiento mejor que los afectados por una alteración en el gen *NIPBL* (3). Si el crecimiento es inferior a lo esperado en el SCdL, podría ser debido a trastornos gastrointestinales (estómago/intestinos), toroideos (alterando funciones corporales como el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo) o de la hormona de crecimiento.

Los niveles de hormona de crecimiento (importante para el crecimiento, la estructura corporal y el metabolismo) es normal en la mayoría de los niños con SCdL (55). Sin embargo, se conoce el caso de un paciente con SCdL (con mutación del *NIPBL*) y con un nivel bajo de hormona de crecimiento que mejoró su crecimiento tras la administración de inyecciones de hormona de crecimiento (56). Los beneficios de la mejora del crecimiento con la administración de hormonas de crecimiento deben ser evaluados considerando las molestias de las inyecciones diarias y el prácticamente nulo impacto que un escaso aumento en la talla final adulta tiene en la calidad de vida de la mayoría de las pacientes con SCdL.

## **Dificultades de alimentación y problemas dentales**

Desde la infancia a la edad adulta, los pacientes con SCdL suelen tener problemas con la alimentación. Los pacientes con SCdL deberían ser alimentados preferiblemente por vía oral (por la boca). Sin embargo, algunas veces las dificultades de alimentación pueden dar lugar a que la comida lleve demasiado tiempo, sea muy estresante tanto para el niño como para el que le alimenta, pudiendo llegar a ser insegura. En esas circunstancias, los médicos podrían utilizar temporalmente la alimentación con una sonda nasogástrica (57), que haría que la comida (líquida, semilíquida o triturada) llegue directamente al estómago del paciente. Es importante que intervengan profesionales dietistas/nutricionistas (expertos en dieta y nutrición) (**R12, R13**).

Las dificultades de alimentación pueden tener como causa diversos problemas físicos tales como una fisura palatina (paladar abierto), micrognacia (mandíbula de tamaño reducido) o problemas dentales (57). La fisura del paladar consiste en una hendidura o falta de cierre del techo de la boca. Está presente desde el nacimiento y ocurre en el 20% de los pacientes con SCdL. Cuando se diagnostica el SCdL, se debería examinar el paladar del paciente para comprobar si hay o no fisura. Si la tiene, deberá ser enviado a un especialista para su evaluación y tratamiento (**R14**).

Los problemas dentales en el SCdL pueden incluir:

- Retraso en la erupción de los dientes definitivos
- Dientes pequeños o ausencia de ellos
- Mala posición (posición anómala de los dientes)
- Maloclusión (desalineación de los dientes inferiores y superiores cuando se cierra la boca)

- Exceso de dientes
- Caries dentales o cavidades
- Enfermedad periodontal (infección que afecta a las encías) □ Bruxismo (rechinar los dientes)

Los problemas dentales pueden empeorar por una mala higiene oral, especialmente en pacientes con SCdL y discapacidad intelectual importante. Es posible que los pacientes con SCdL no se cepillen los dientes con regularidad o lo hagan de forma insuficiente. Esto puede dar lugar al inicio precoz de caries dentales y de enfermedad periodontal (en las encías o la boca) (59). Es importante asegurarse de que se realiza una adecuada valoración y limpieza dentales de forma periódica con el fin de prevenir el inicio precoz de caries dentales. Una dieta saludable también puede ayudar a mantener los dientes en buenas condiciones (60, 61) (**R15**).

### **Desarrollo motor**

El desarrollo motor hace referencia al desarrollo de los huesos y músculos del niño en lo referente a su capacidad para moverse y manipular su entorno. El desarrollo motor puede dividirse en desarrollo motor “grueso” (que incluye los músculos más grandes) y desarrollo motor “fino” (referido a los músculos pequeños del cuerpo).

El desarrollo motor en el SCdL suele estar retrasado y deben monitorizarse cuidadosamente los hitos (avances) del desarrollo (**R16**). Hay evidencias que sugieren que los niños con SCdL debido a una mutación en el gen *SMC1A* pueden alcanzar ciertos hitos (p.ej. sentarse, andar y pronunciar sus primeras palabras) a una edad más precoz que los niños con SCdL debido a mutaciones en el gen *NIPBL* (3). A los cinco años de edad, la mayoría de los niños con SCdL que tienen mutación en *NIPBL* son capaces de sentarse, andar de manera independiente y empezar a hablar.

Se debe vacunar a todos los niños con SCdL de acuerdo con las directrices (calendarios vacunales) nacionales (**R17**). Es habitual que los pacientes con SCdL sufran infecciones respiratorias recurrentes (repetidas) que pueden afectar a los senos paranasales, la garganta, las vías respiratorias altas o los pulmones. Se piensa que las infecciones respiratorias en el SCdL están influenciadas por diferencias en su anatomía (cómo se han formado las vías respiratorias), hipotonía (tono y fuerza muscular bajos) y una mala coordinación de la deglución y la tos.

Algunos pacientes con SCdL pueden tener una inmunodeficiencia. Esto se produce cuando el sistema inmune del cuerpo (las defensas naturales) tiene una menor capacidad para combatir las infecciones. Si el niño con SCdL sufre infecciones inusualmente frecuentes o graves, el pediatra o el médico de familia puede derivarle a un especialista para estudiar la posibilidad de padezca una inmunodeficiencia (62).

En el SCdL también puede existir una trombocitopenia (cifra baja de plaquetas en la sangre). Las plaquetas son células sanguíneas que ayudan a la sangre a coagularse para detener una pérdida de sangre (p.ej. cuando una persona se cae y se hace una herida la rodilla). En pacientes con SCdL no es necesario un estudio específico para la trombocitopenia y los que la tienen no suelen tener síntomas (63, 64).

## **Dolor y comportamiento**

El dolor en el SCdL puede estar causado por problemas dentales, infecciones de orina o de vías respiratorias superiores (incluyendo oídos y senos paranasales), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y/o problemas en las caderas. El ERGE es una patología en la que una debilidad de los músculos de cierre del esfínter superior del estómago permite que el jugo gástrico ácido se desplace hacia arriba, es decir, hacia el esófago (ver página 26). Debido a sus capacidades comunicativas limitadas, los pacientes con SCdL más grave podrían ser incapaces de comunicar su dolor y puede ser difícil identificar que tienen reflujo (65). El dolor en el SCdL puede dar lugar a trastornos graves de comportamiento.

Se han desarrollado escalas para tratar de identificar el dolor en pacientes con dificultades de comunicación. Si se sospecha que un paciente con SCdL sufre dolor, una herramienta útil para tratar de identificarlo es la escala FLACC (acrónimo inglés de las siguientes palabras: Cara, Piernas, Actividad, Llanto, Consolabilidad) (66). La escala FLACC puede ayudar a identificar diferentes orígenes y síntomas de dolor en pacientes con SCdL (**R18**).

## **Pubertad**

La mayoría de los pacientes con SCdL llegan a la pubertad, aunque generalmente su inicio retrasa algo. La edad media de comienzo de la pubertad en el SCdL es de 15 años en los niños y de 13 años en las niñas. Un reducido número de mujeres con SCdL nunca llegan a menstruar. En aquellas que lo hacen, los ciclos menstruales suelen ser irregulares. La mayoría de las niñas con SCdL desarrollan mamas.

Algunas mujeres con SCdL pueden tener un útero bicorne (con forma de corazón), que, en general, no suele dar problemas para la concepción o durante el inicio del embarazo, aunque existe un riesgo ligeramente superior de aborto o nacimiento prematuro.

Los niños con SCdL pueden tener los testículos sin descender (criptorquidia), un pene pequeño y/o hipospadias (cuando el orificio del pene por el que sale la orina no se encuentra en la punta del pene, sino más abajo) (2). Mientras que la criptorquidia es frecuente en varones con SCdL, el hipospadias es raro. Si la criptorquidia no se corrige precozmente, hay un mayor riesgo de desarrollar cáncer testicular, hernias y torsiones del testículo. En niños con SCdL no suele producirse el cambio de voz (a más grave) propio de la pubertad (2).

Los adolescentes con SCdL pueden sufrir sobrepeso o desarrollar obesidad. Esto suele estar relacionado con el consumo de alimentos altamente calóricos en combinación con una actividad física limitada (2). Es importante un control frecuente del peso.

## **Seguimiento pediátrico**

Preferiblemente, todas las pacientes con SCdL deberían contar con un seguimiento por parte de un pediatra o un genetista clínico con experiencia en el SCdL. El programa de seguimiento varía entre los diferentes países, pero las visitas suelen ser más frecuentes a lo largo del primer año y la primera infancia, y posteriormente se deben realizar anualmente hasta la adolescencia y edad adulta que pueden espaciarse cada 3 a 5 años. En caso de problemas, el plan de seguimiento debe adaptarse de forma que incluya visitas más frecuentes (**R19**).

## **Atención médica en la edad adulta**

Actualmente, la mayoría de los pacientes con SCdL llegan a la edad adulta gracias a la mejora de los cuidados médico-sanitarios, especialmente durante su primer año de vida. Varios pacientes con SCdL han llegado a vivir más de 50 años (23, 67). En el seguimiento médico de adultos con SCdL suelen estar implicadas muchas disciplinas médicas, por lo que es importante que exista una buena coordinación entre las mismas.

### **¿Los afectados por SCdL pueden tener hijos?**

Sólo un reducido número de mujeres con SCdL ha tenido descendencia. En la mayoría de los casos, las madres fueron diagnosticadas tras el nacimiento de su hijo con SCdL (3, 36, 41, 68). Paralelamente, sólo unos pocos varones con SCdL han tenido un hijo, por lo que hay poca información sobre fertilidad en varones con SCdL (69, 70). Debería ofrecerse educación sexual a pacientes con SCdL y esa educación debería ser apropiada para su nivel intelectual. Los métodos anticonceptivos son los mismos que para la población general (R20).

En algunas mujeres con SCdL podría ser preferible controlar o prevenir la menstruación utilizando alguno de los anticonceptivos disponibles. No se recomienda la histerectomía como método anticonceptivo inicial en el SCdL. La histerectomía es la extirpación quirúrgica del útero e implica que la mujer ya no puede quedarse embarazada. Sin embargo, en una mujer con SCdL podría estar indicada la histerectomía si tiene periodos muy sangrantes y dolorosos que no responden al tratamiento médico habitual (R21).

Las mujeres con SCdL pueden tener tanto el síndrome premenstrual (síntomas físicos y emocionales que ocurren días antes del período), como dolor menstrual, y en ambas situaciones podrían producirse cambios de comportamiento (71, 72). Las opciones de tratamiento son las mismas que para la población general (R20). No se sabe si las mujeres con SCdL sufren la menopausia.

## **Control del peso en la edad adulta**

Algunos adultos con SCdL sufren sobrepeso y pueden llegar a ser obesos (49, 59). Debe prestarse una atención especial a este problema para que lleven una dieta sana baja en calorías, y se recomienda la actividad física (R22).

Un número muy reducido de adultos con SCdL desarrollaron diabetes tipo 2 (2). La diabetes tipo 2 es una enfermedad común que provoca altos niveles de azúcar (glucosa) en la sangre, produciendo una sed y un cansancio excesivos. En general, las personas con sobrepeso tienen un mayor riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2.

### **¿Cómo se ven afectados los órganos en adultos con SCdL?**

La afectación de los órganos en adultos con SCdL es similar a la que se ha visto en niños con SCdL. En general, en el SCdL son frecuentes los problemas cardíacos y aproximadamente 1 de cada 4 niños con SCdL nace con una cardiopatía. Generalmente se detecta en los primeros meses de vida o en la infancia temprana. Normalmente los problemas cardíacos del SCdL no causan complicaciones inesperadas en la



edad adulta. Algunos pacientes con SCdL pueden desarrollar hipertensión (tensión arterial elevada) o insuficiencia cardíaca (el corazón no es capaz de bombear sangre adecuadamente por todo el cuerpo) (2, 73). Se han comunicado algunos casos de pacientes con SCdL que han sufrido un ataque al corazón o un infarto cerebral (73).

Hay pacientes con SCdL que tienen malformaciones en sus riñones. Aun así, solo un 1% de pacientes han sufrido una insuficiencia renal (73). Los riñones son los responsables de filtrar los residuos de la sangre, a la vez que regulan la presión sanguínea, el balance hidroelectrolítico y la producción de glóbulos rojos. Cuando hay una malformación en los riñones, éstos pueden no ser capaces de desarrollar sus funciones adecuadamente. En niños y adultos con SCdL con malformaciones renales debe monitorizarse con regularidad el funcionamiento de los riñones (74) **(R23)**.

Se ha detectado un aumento del tamaño (hiperplasia) de la próstata en el 10% de varones con SCdL a partir de los 41 años. La próstata es una pequeña glándula situada entre el pene y la vejiga. El agrandamiento de la próstata puede provocar dificultades al orinar. El agrandamiento de próstata es frecuente en varones mayores de 50 años en la población general (75, 76). El agrandamiento de próstata en varones con SCdL debería ser buscado antes de esa edad, y tratado de acuerdo con las directrices establecidas para la población general **(R24)**.

### **Riesgo de cáncer en el SCdL**

En niños, adolescentes y adultos jóvenes con SCdL no hay un riesgo superior de padecer cáncer en comparación con la población general. Sin embargo, no está claro si existe un riesgo superior de aparición de cáncer en adultos con SCdL de mediana edad y mayores. Se conocen 3 pacientes con SCdL y el que desarrollaron cáncer de esófago. La aparición de este cáncer se relaciona con el reflujo gastroesofágico mantenido, que es frecuente en el SCdL si no se trata adecuadamente. Con el paso de los años, el ácido del estómago puede provocar modificaciones en las células que recubren el esófago. Esto se denomina “esófago de Barrett”. Estas células anómalas presentan un riesgo superior de convertirse en células cancerígenas.

A las mujeres con SCdL se les debería realizar un cribado de cáncer de mama y de cuello uterino de acuerdo con las directrices establecidas en cada país para la población general (77, 78) **(R25, R26)**.

### **Causas de muerte en el SCdL**

La causa más frecuente de muerte en niños pequeños con SCdL son la hernia diafragmática congénita (orificio en el diafragma por el que pasan el estómago y/o los intestinos al tórax) y las enfermedades/complicaciones respiratorias. En niños mayores con SCdL, las causas más frecuentes de muerte son los problemas cardíacos, respiratorios y gastrointestinales (estómago/intestinos) (73).

Las causas de muerte en adultos con SCdL se derivan del sistema gastrointestinal, pulmonar (pulmones) y cardíaco (corazón), así como infecciones o anestesia (pérdida de sensibilidad inducida médicamente) (2, 67, 73, 79).

Varios países utilizan tarjetas de urgencia médica que informan de los principales datos clínicos del paciente. El uso de estas tarjetas debería ser rutinario para pacientes con SCdL de cualquier edad **(R27)**

(ver la plantilla en la sección aneja al final del documento). Las tarjetas de urgencia médica pueden informar acerca de las complicaciones médicas más frecuentes y potencialmente letales del SCdL.

## **Sección resumen**

### *Recomendaciones de atención médica:*

**R10:** Se debería evaluar la existencia de malformaciones cardíacas (corazón) y renales (riñón) en cada niño con SCdL tras su diagnóstico.

**R11:** El crecimiento de cada niño con SCdL debería ser monitorizado utilizando gráficas de crecimiento específicas para el SCdL.

**R12:** En cada paciente con SCdL que tenga dificultades graves y prolongadas para alimentarse, la evaluación multidisciplinar (profesionales sanitarios de varias disciplinas) debería considerarse la colocación (temporal) de una gastrostomía (abertura quirúrgica al estómago a través del abdomen) como un complemento a la alimentación oral.

**R13:** En pacientes con SCdL que sufren infecciones respiratorias repetidas, debe descartarse la existencia de reflujo gastroesofágico y/o la aspiración de jugo gástrico o alimentos a los pulmones.

**R14:** Debe examinarse detalladamente el paladar. En caso de síntomas sugerentes de fisura palatina (submucosa), está indicado remitir al paciente a un especialista.

**R15:** La exploración y limpieza de los dientes debe realizarse con regularidad; podría ser necesario un examen o tratamiento ortodóncico más exhaustivo bajo anestesia.

**R16:** Los hitos (avances) de desarrollo psicomotor deben valorarse cuidadosamente.

**R17:** Se debe vacunar a todos los niños con SCdL de acuerdo con las directrices (calendario vacunal) de cada país.

**R18:** Dado que en un niño con SCdL, el dolor puede fácilmente pasar desapercibido, todos los profesionales sanitarios deberían ser conscientes de las diferentes manifestaciones y posibles causas del dolor. Se recomienda utilizar pruebas específicas para evaluar el dolor.

**R19:** Es necesario el seguimiento frecuente de cada niño con SCdL, preferiblemente por parte de un pediatra o un genetista clínico con experiencia en el manejo de pacientes con SCdL; la planificación dependerá de las prácticas y posibilidades locales.

**R20:** Debe ofrecerse una educación sexual apropiada al nivel de inteligencia de cada paciente, y el manejo anticonceptivo debe seguir los estándares locales para la población general.

**R21:** Está indicada la histerectomía si en cada menstruación se produce un sangrado excesivo que no responde al tratamiento médico.

**R22:** Dada la posibilidad de que aparezca obesidad, se recomienda una atención específica a la dieta y estimular la actividad física.

**R23:** En los niños y adultos con SCdL que presentan malformaciones en los riñones debe monitorizarse con regularidad la función renal (el funcionamiento de los riñones).

**R24:** La hiperplasia (aumento del tamaño) de la próstata en varones con SCdL debería ser tratado de acuerdo con las directrices establecidas para la población general.

**R25:** Se debería ofrecer a las mujeres con SCdL una exploración (cribado) para detectar precozmente cáncer de mama de acuerdo con las directrices establecidas para la población general.

**R26:** En mujeres con SCdL, la atención ginecológica rutinaria, incluyendo el examen del cuello uterino, debe llevarse a cabo de acuerdo con las directrices establecidas para la población general.

**R27:** Debería considerarse el uso de tarjetas de urgencia para cada paciente con SCdL.

## ¿Qué problemas de salud puede tener un niño con SCdL?

La investigación muestra que los niños y adultos con SCdL suelen sufrir más problemas de salud en comparación con otras pacientes con discapacidad intelectual. Los problemas de salud que surgen con mayor frecuencia incluyen problemas de visión, problemas digestivos/intestinales, problemas en los genitales y malformaciones en las extremidades.

### Problemas gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales son uno de los problemas de salud más comunes en el SCdL. Son comunes los problemas en el tracto gastrointestinal superior, incluyendo el esófago, el estómago y la parte superior del intestino delgado. En el SCdL, muchas complicaciones gastrointestinales están presentes desde el nacimiento, y con frecuencia restringen o bloquean áreas del sistema digestivo. Los problemas gastrointestinales más frecuentes en el SCdL incluyen:

- **Atresia duodenal.** La atresia duodenal es una falta del desarrollo del duodeno que impide que la comida y los líquidos pasen del estómago a los intestinos.
- **Páncreas anular.** Un anillo de tejido pancreático comprime el duodeno, que se une al estómago. Esto puede bloquear o dificultar el paso de comida hacia los intestinos (80).
- **Atresia anal.** El orificio anal no existe o se encuentra bloqueado, impidiendo la expulsión natural de las heces (81).
- **Divertículo de Meckel.** Es una ligera protuberancia sacular en el intestino delgado. Suele estar presente al nacer y proviene de un resto del cordón umbilical (59).
- **Hernia diafragmática congénita.** Es un orificio en el diafragma (músculo bajo los pulmones que es el responsable de la respiración), por el que los órganos abdominales pasan hacia el tórax (82, 83).
- **Estenosis pilórica.** La estenosis pilórica se produce cuando la abertura desde el estómago a la primera parte del intestino delgado es más estrecha de lo normal. Ocurre en alrededor del 7% de los pacientes con SCdL (2, 35).
- **Hernia inguinal.** Se produce una hernia inguinal cuando parte del intestino sale hacia afuera a través de la ingle a causa de un debilitamiento en los músculos que la protegen. Las hernias inguinales son habituales en niños con SCdL (2).

Si en un paciente se sospecha o diagnostica de SCdL debería explorarse la existencia de signos o síntomas de alguno de estos problemas gastrointestinales que pueden estar presentes desde el nacimiento (**R28**).

## Malrotación intestinal

Solo se conocen unos pocos pacientes con SCdL y malrotación intestinal (2, 10). Es una anomalía que puede aparecer precozmente en el embarazo, cuando los intestinos del feto en formación no se pliegan normalmente en su abdomen. La malrotación significa que una porción del intestino está plegada anormalmente, lo que puede provocar una obstrucción. La malrotación intestinal puede manifestarse clínicamente a lo largo de la infancia o la pubertad (84, 85). Generalmente, el primer signo de malrotación intestinal es el vólvulo, que se produce cuando un a parte del intestino se retuerce y comprime de tal modo que se corta el suministro de sangre (86).

Debido a que, en general, los médicos no están familiarizados con esta complicación, a que los síntomas son atípicos y a la dificultad de comunicación de los pacientes con SCdL, la malrotación intestinal puede no ser diagnosticada. Debe pensarse en la malrotación intestinal en todo paciente con SCdL que sufra dolor abdominal intenso, con independencia de su edad (**R29**). La evaluación de una posible malrotación intestinal debe hablarse y decidirse junto con la familia, considerando la mejora potencial de la salud del paciente frente los riesgos y molestias para la persona con SCdL (**R30**).

## Estreñimiento

El estreñimiento es frecuente en el SCdL y lo padecen al menos la mitad de todos los pacientes que sufren el síndrome (2, 3, 59, 73). El tratamiento del estreñimiento en pacientes con SCdL es el mismo que para la población general (**R31**). También son habituales en el SCdL la diarrea, la flatulencia y la intolerancia a la lactosa (2). El SCdL no se asocia a mayor riesgo de enfermedad celiaca (87).

## Reflujo gastroesofágico

El problema gastrointestinal más frecuente y grave en el SCdL es el reflujo gastroesofágico, también llamado enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (88, 89). El ERGE es una patología en la que una alteración del funcionamiento de los músculos que cierran el orificio que comunica el esófago con el estómago (cardias) permite que el ácido del estómago suba hacia el esófago.

El ERGE tiende a persistir o empeorar con el tiempo. El ERGE es más frecuente en pacientes con SCdL debido a mutaciones en el gen *NIPBL* (3, 90, 91). El ERGE también es frecuente en pacientes con SCdL que muestran el fenotipo clásico del síndrome (92).

Los síntomas del reflujo pueden ser muy variables y generalmente van acompañados de problemas en la alimentación, poco apetito, vómitos, eructos, sensación de acidez, retraso del crecimiento, agitación, intranquilidad o sueño escaso. El ERGE puede relacionarse con un cambio en el comportamiento, generalmente autolesivo o agresivo (3, 90) con posturas anómalas del cuerpo o irritabilidad continua (**R32**).

Puede haber casos en los que el reflujo pase desapercibido si el paciente no vomita o eructa. El reflujo oculto o 'reflujo silencioso' puede ocurrir si los jugos del estómago suben al esófago sin producir dolor o quemazón u otros síntomas. Esto puede ser peligroso porque esos jugos contienen ácido gástrico y enzimas que pueden causar daños en la mucosa (revestimiento interno) del esófago y provocar cicatrices y un progresivo estrechamiento del conducto por donde pasan los alimentos (2, 59, 93). Esto podría originar dificultades al tragar, atragantamiento, vómitos y riesgo de aspiración. El 'reflujo

silencioso' puede ser más común en el SCdL. Puede ser útil estar atentos a signos de comportamiento y a indicadores de dolor e incomodidad (ver la sección 'Dolor y comportamiento' en la página 20) cuando no aparecen signos obvios de reflujo.

Otros signos de reflujo incluyen arqueamiento de la espalda, rechinar de dientes (bruxismo), acostarse sobre objetos, nerviosismo y movimiento constante, incremento en la salivación, mal aliento (halitosis), indecisión al comer y tratar de poner objetos o las manos detrás del cuello. Estos comportamientos no significan siempre que se esté produciendo el reflujo, y se requiere un estudio del mismo por parte de un médico o pediatra. Es importante que se vigilen estos signos de forma regular.

Los tratamientos de primera línea para el ERGE incluyen cambios en la nutrición y el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los IBP son medicamentos que reducen la cantidad de ácido que se genera en el estómago. Las pacientes con SCdL parecen responder bien a las dosis máximas de IPB (57, 94) (**R33**). Si los pacientes siguen experimentando síntomas de reflujo después de los cambios en su nutrición o de tomar IPBs, los médicos pueden considerar examinar el interior del esófago y del estómago mediante un endoscopio (**R34**). Aunque hay intervenciones quirúrgicas por ERGE, suelen estar limitadas a pacientes con SCdL que no responden a los cambios en su nutrición o a los tratamientos médicos establecidos (**R33**).

Tras muchos años con reflujo, los ácidos gástricos que suben al esófago pueden dañar las células que forman la mucosa del esófago. Esto se denomina "esófago de Barrett". Las células dañadas en el esófago presentan un mayor riesgo de convertirse en cancerígenas, como se menciona en la página 23 (95). Algunas pacientes con SCdL y ERGE prolongado en el tiempo han desarrollado cáncer de esófago en edades adultas tempranas (92, 94). Es importante que todos los pacientes con SCdL sean monitorizados con regularidad para comprobar o descartar la existencia de reflujo. También se recomienda un seguimiento a largo plazo. Esto se debe a que el ERGE suele ser crónico, lo cual es un factor de riesgo relevante a la hora de desarrollar esófago de Barrett (95). La forma más fiable de monitorizar el reflujo y el esófago de Barrett es mediante endoscopias repetidas, lo cual genera importantes molestias en los pacientes con SCdL y en su familia, especialmente porque se necesita anestesia para realizarlas.

Los padres deberían ser proactivos en la búsqueda de ayuda de médicos locales o médicos generales en relación con el problema del reflujo. Un pediatra o gastroenterólogo (un especialista en problemas gastrointestinales) debería informar a la familia de los pros y contras de monitorizar el esófago de Barrett y, si es posible, con paciente afectado. Las familias y médicos deben decidir juntos qué tratamiento o cuidado es el mejor para cada paciente (96) (**R35**).

## **Problemas sensoriales**

### **Los ojos y el sistema visual**

Los rasgos faciales del SCdL son similares en niños y adultos. Algunos pacientes con SCdL pueden tener rasgos faciales que les hagan parecer mayores de lo que realmente son. Las cejas gruesas y pobladas que se unen en el medio (sinofridia), y las pestañas largas son muy frecuentes en pacientes con SCdL. Se consideran características distintivas del síndrome.

La ptosis palpebral (incapacidad para abrir completamente los ojos) también es habitual y puede producirse en un ojo o en ambos (26, 97, 98). Si la visión de un paciente con SCdL se encuentra afectada de manera significativa por la ptosis, se puede considerar una corrección quirúrgica, especialmente si necesita subir el mentón para intentar ver con más claridad o si está afectando a su capacidad de

movimientos. También debería considerarse una corrección quirúrgica si la ptosis ha provocado un ojo vago o visión borrosa (**R36**).

La blefaritis también es frecuente en el SCdL. Es una afección en la que los párpados se infectan y se inflaman. Sus síntomas pueden incluir una excesiva irrigación del ojo, conjuntivitis recurrente, pestañas con legañas, pequeños bultos en el párpado y párpados rojos con picores. Estos síntomas pueden ser molestos, especialmente para los niños más pequeños (97, 99). La blefaritis en el SCdL puede tratarse de la misma manera que en la población general. El tratamiento incluye higiene de los párpados mediante champú infantil o compresas para párpados (**R37**). Si los síntomas de la blefaritis no mejoran con la higiene de los párpados, uno de los conductos lagrimales o ambos podría bloquearse u obstruirse (41). Un bloqueo del conducto lagrimal puede tratarse mediante intervención quirúrgica e irrigación, que desbloquean los conductos lagrimales y deberían considerarse si el resto de los tratamientos para la blefaritis no ha sido eficaz (97, 98).

Las pacientes con SCdL suelen experimentar problemas de visión (3, 41, 98). Generalmente, los pacientes con SCdL son miopes. Esto significa que los objetos distantes aparecen borrosos, mientras que los objetos cercanos se pueden ver con normalidad. La hipermetropía es menos común en el SCdL (98). La miopía y la hipermetropía no son realmente enfermedades del ojo, simplemente son un problema de cómo el ojo enfoca los objetos. Los pacientes con SCdL también pueden tener astigmatismo, en el que la capa exterior está curvada, causando visión borrosa.

Debería revisarse regularmente la visión de todas las pacientes con SCdL, especialmente durante su primer año y la infancia (**R38**). La corrección de la miopía, de la hipermetropía o del astigmatismo debería realizarse tan pronto como fuera posible para prevenir el ojo vago. Los niños pueden tener dificultades para tolerar las gafas o lentes de contacto, especialmente por el riesgo de comportamiento autolesivo al golpear, presionar o pellizcar sus ojos. Las intervenciones quirúrgicas, como la terapia con láser, pueden ayudar a mejorar la función visual (100).

Se han publicado algunos casos de pacientes con SCdL que tienen nervios ópticos anómalos (98). Otro descubrimiento es un anillo pigmentario que se ha encontrado alrededor del nervio óptico, que se ha visto mediante análisis del ojo en más del 80% de los niños con SCdL, aunque esto no provoca ningún daño. Hay riesgo de desprendimiento de retina en el SCdL, ya sea por una miopía muy grave o por un comportamiento autolesivo relacionado con pellizcos o golpes en el ojo.

Algunos pacientes con SCdL puede sufrir nistagmo (movimientos del ojo rápidos e involuntarios) o estrabismo (cuando un ojo mira directamente al objeto deseado, mientras que el otro se encuentra desalineado) (97, 98). En el caso del estrabismo, en el SCdL se deben seguir las mismas estrategias que en la población general.

## **Orejas y audición**

Generalmente, las pacientes con SCdL tienen las orejas en una posición baja, tienen vello y están malformadas. Algunos pacientes pueden tener conductos auditivos pequeños y estrechos (estenosis de canal auditivo) (101). La estenosis de canal auditivo se asocia con anomalías del oído externo y del oído medio tales como:

- Huesecillos del oído malformados

- Función anómala de la cóclea (porción del oído que recibe vibraciones de sonido y las envía al cerebro para su interpretación)
- Función anómala de los vestíbulos (que son importantes para la función del equilibrio)
- Un oído medio inflamado (102, 103)

Las exploraciones del oído de pacientes con SCdL indican que el incremento de anomalías en el oído está asociado a un mayor grado de pérdida de audición (103). La pérdida de audición es muy frecuente en el SCdL y ocurre en el 85-90% de los pacientes afectados (101, 104, 105). Generalmente la pérdida de audición en el SCdL afecta a ambos oídos. Suele estar presente desde la infancia y puede abarcar desde un nivel leve a grave (101). La pérdida de audición en el SCdL puede estar causada por anomalías en el oído interno (hipoacusia neurosensorial) y en el oído externo (hipoacusia de conducción) (105). Las infecciones persistentes en el oído medio (otitis media) suelen acabar produciendo una hipoacusia de conducción (101, 104, 106).

Las infecciones de oído y las infecciones de los senos frontales (sinusitis) son problemas habituales en adultos con SCdL (107). Se recomiendan valoraciones periódicas de la visión (oftalmológicas) y del oído, nariz y garganta (otorrinolaringológicas) (**R40**).

Dado que la pérdida de audición es frecuente en el SCdL, todos los pacientes que la sufren deberían someterse a valoraciones de su audición lo antes posible, y estas valoraciones de audición podrían ser necesarias a lo largo de los años (**R39**). Los pacientes con SCdL suelen presentar dificultades para dejar que se les inspeccione los oídos y, en ocasiones, puede necesitarse sedación para ello. Una valoración auditiva inicial debería comprobar la capacidad de una persona para oír sonidos (control audiométrico estándar) y con qué calidad está trabajando el oído interno (evaluación de las emisiones otoacústicas) (108). Ocasionalmente, los pacientes con SCdL podrían sufrir una pérdida grave de audición debida a una anomalía en el oído interno. Se debería valorar en estos pacientes la existencia de una neuropatía auditiva, un trastorno de la audición en el que el oído interno detecta adecuadamente el sonido, pero tiene problemas al transmitir el sonido desde los oídos hacia el cerebro. Se dispone de pruebas para valorar si el cerebro está recibiendo la información correcta del oído interno (potenciales evocados auditivos cerebrales) (106, 108). Es importante identificar rápidamente la pérdida de audición en pacientes con SCdL a fin de maximizar sus habilidades comunicativas (101). Se ha observado que en el 50% de los adultos con SCdL, la audición mejora con el tiempo (106).

Las opciones de tratamiento para la hipoacusia varían de acuerdo con el tipo y gravedad de la pérdida auditiva. Las infecciones de oído medio y las sinusitis deben tratarse de acuerdo con las directrices nacionales establecidas para la población general (**R41**). El tratamiento de las infecciones suele implicar aliviar la presión drenando el fluido acumulado en el oído medio. En ocasiones, las opciones de tratamiento pueden incluir la mastoidectomía, una intervención quirúrgica que extrae las células infectadas del oído (102). Las pérdidas de audición también pueden tratarse mediante la utilización de ayudas o prótesis auditivas, aunque éstas suelen ser mal toleradas por los pacientes con SCdL (109). Otras opciones de tratamiento para la pérdida de audición incluyen un implante coclear o una corrección quirúrgica de los huesecillos del oído que estén malformados. Un implante coclear es un dispositivo que reemplaza la función del oído interno dañado proporcionando señales de sonido al cerebro. El implante coclear ha conseguido niveles variables de ganancia auditiva (110, 111).

## **Nariz y garganta**

En pacientes con SCdL, la nariz suele tener un puente nasal bajo y curvado hacia dentro, y las fosas nasales fácilmente visibles porque las narinas (orificios nasales) están inclinadas hacia arriba). Las infecciones frecuentes en los senos frontales son comunes en el SCdL y se piensa que están causadas por una nariz anormalmente formada y un sistema inmunológico que no funciona correctamente (55). Se han publicado casos de pacientes con SCdL que tienen prominencias suaves e indoloras en la mucosa de sus conductos nasales o de los senos frontales (pólipos) (2).

El tratamiento de la sinusitis en pacientes con SCdL es el mismo que para la población general (112, 113). Si un paciente con SCdL tiene una inmunodeficiencia (que se produce cuando el cuerpo tiene una capacidad reducida para combatir las infecciones), se requiere un tratamiento más agresivo. Esto podría incluir inmunoglobulinas (anticuerpos que combaten la infección) y antibióticos (62).

La intubación (introducir un tubo por la boca en las vías respiratorias durante un procedimiento médico o una intervención quirúrgica) puede ser difícil en pacientes con SCdL. Esto se debe a que estos pacientes suelen tener la boca y el mentón pequeños, el cuello corto, las articulaciones mandibulares rígidas y, en ocasiones, fisura del paladar (52, 114). Por ello, los anestesistas deberían ser conscientes de la dificultad potencial que conlleva la intubación en pacientes con SCdL antes de someterles a una intervención quirúrgica (**R42**).

## **El sistema musculoesquelético**

Los niños y adultos con SCdL suelen recibir servicios de rehabilitación a lo largo de su vida. Los dispositivos de asistencia pueden ayudar a estas pacientes a mejorar sus funciones motoras y su movilidad, mejorando así su calidad de vida. El equipamiento puede incluir prótesis (p.ej. férulas y aparatos dentales), trípodes (bastón) y silla de rueda. Los equipamientos de seguridad (por ejemplo, cascos, alarmas de puertas y arneses con cinturones) limitan el riesgo de lesiones y deberían considerarse para todo paciente con SCdL.

Los problemas musculoesqueléticos son frecuentes en el SCdL. Las malformaciones mayores en los miembros son más frecuentes en pacientes con SCdL y mutación en el gen *NIPBL* que en pacientes afectados con mutación en otros genes (3, 11, 25, 26, 115).

### ***Anomalías en los miembros superiores:***

Las malformaciones mayores de los miembros se encuentran habitualmente en los miembros superiores. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el lado derecho (115, 116). Las anomalías más frecuentes incluyen:

- Ausencia de antebrazo
- Fusión anormal de los huesos del antebrazo (sinostosis radioulnar)
- Ausencia de radio o cúbito (huesos en el antebrazo)
- Escaso desarrollo del radio o luxación de la cabeza radial (117)
- Falta de uno o más dedos en manos y/o pies (oligodactilia)
- Más de cinco dedos en manos y/o pies (polidactilia)
- Manos y pies pequeños



En el SCdL son también frecuentes las malformaciones menores en los miembros, tales como pulgares de implantación distal (el pulgar sale casi de la muñeca) o la curvatura hacia dentro del dedo meñique (clinodactilia) (3,115-118). Hoy se sabe que hay una relación directa entre las malformaciones mayores de miembros, las anomalías en órganos y una discapacidad intelectual más grave. Es probable que esta correlación pueda explicarse por la presencia de mutaciones en el gen *NIPBL* en pacientes con SCdL que tienen malformaciones mayores en las extremidades (3, 25, 115, 118).

La capacidad y funcionalidad física es, en general, considerablemente buena en pacientes con SCdL con malformaciones mayores en sus miembros. Por ello no suelen necesitar terapia física (fisioterapia) ni intervenciones quirúrgicas (**R43**). Las prótesis pueden utilizarse para ayudar a la función física, pero suelen ser mal toleradas por los pacientes con SCdL. Hay dispositivos específicos, como los que permiten la alimentación independiente, que están disponibles y suelen tolerarse bien (**R44**). A la hora de planear el tratamiento de los problemas musculoesqueléticos en el SCdL, la familia y los profesionales médicos deberían considerar el pronóstico de estos pacientes en cuanto a su desarrollo físico e intelectual y a su movilidad (**R45**). Las malformaciones menores en miembros no suelen requerir cirugía.

### ***Malformaciones en los miembros inferiores:***

Las malformaciones graves en los miembros inferiores son raras en el SCdL (46, 119). Alrededor del 50% de los pacientes con SCdL presentan una pequeña diferencia en la longitud de sus piernas, que deben ser valoradas en las revisiones médicas periódicas (**R46**). Algunos pacientes con SCdL sufren un problema de cadera debido a un reducido flujo sanguíneo hacia la cabeza del fémur. También pueden tener luxaciones de cadera a lo largo de su vida, especialmente pacientes en silla de ruedas o encamados (118). Las malformaciones en los miembros inferiores deben tratarse de la misma manera que en la población general. Las medidas preventivas son importantes y pueden incluir fisioterapia o uso de prótesis (p.ej. una férula para sujetar el miembro). En ocasiones pueden ser beneficiosas las inyecciones de botox o la cirugía (120).

Los pacientes con SCdL suelen tener malformaciones menores en los miembros inferiores. Entre ellas pueden encontrarse pies pequeños, dedos de los pies unidos entre sí (sindactilia), dedo cuarto del pie corto (braquidactilia) o dedos de los pies grandes y curvados hacia dentro (*hallux valgus*) (3, 10, 59). En nuestro idioma, al *hallux valgus* se le conoce como 'juanete'. Los juanetes son frecuentes en adultos con SCdL y pueden provocar dificultades al andar, pero no suelen requerir extirpación quirúrgica (59, 118).

Los tendones de las rodillas y de los talones (tendón de Aquiles) suelen estar acortados y tensos en el SCdL. En algunos pacientes, pueden producirse contracturas (acortamiento permanente de un músculo o tendón) (59, 115). Las contracturas en el SCdL suelen ocurrir habitualmente en las rodillas, los codos y las caderas, lo cual puede interferir en algunos movimientos (p.ej. sentarse, ponerse de pie o caminar) (118).

### ***Escoliosis:***

La escoliosis es una curvatura lateral de la columna vertebral. Se desarrolla en aproximadamente el 30% de las pacientes con SCdL a los 10 años de edad (118) y es frecuente en adultos con movilidad reducida (59). La escoliosis debería ser valorada en las revisiones médicas periódicas de los pacientes con SCdL (**R46**). El manejo y tratamiento de la escoliosis en el SCdL es la misma que en la población general y la cirugía de la escoliosis, cuando está indicada, parece ser efectiva. Las decisiones referidas a la cirugía en

el SCdL deberían tener siempre en cuenta el pronóstico en cuanto a desarrollo físico y movilidad. Las malformaciones de la columna vertebral son muy raras en el SCdL y generalmente no dan síntomas (121).

## Neurología

Las convulsiones son frecuentes en el espectro SCdL (2, 3, 31, 122, 123). Una convulsión es debida a una descarga anormal de actividad eléctrica en el cerebro. El tipo de convulsión más frecuente en el SCdL es la epilepsia parcial, donde la descarga anormal se produce en una única área del cerebro. En pacientes con SCdL suelen iniciarse antes de los 2 años de edad (123, 124). Estos pacientes suelen responder bien a la terapia estándar de epilepsia (p.ej. valproato sódico) (124) (**R47**). Las convulsiones por hipoxia cerebral (flujo insuficiente de sangre al cerebro) son raras en el SCdL (125).

El sistema nervioso autónomo es el responsable de controlar funciones corporales sin que intervenga la voluntad de la persona, como, por ejemplo, la respiración, el latido del corazón y la digestión. La mayoría de los pacientes con SCdL sufren alteraciones leves en su sistema nervioso autónomo, aunque aproximadamente un 25% tendrán alteraciones graves (2). La distonía (movimientos musculares incontrolados) y la catatonía (falta de reacción e incapacidad para moverse) son raras en el SCdL (126, 127).

Hay alguna evidencia de que los pacientes con SCdL sufren déficits sensoriales e insensibilidad a la temperatura. Esto significa que la parte del sistema nervioso asociada con el dolor y la sensación de calor o frío podría estar enviando al cerebro señales incorrectas. Por ejemplo, en una persona con insensibilidad a la temperatura, el sistema nervioso puede no advertir al cerebro que el agua hirviendo está demasiado caliente para la piel. Estos déficits sensoriales también podrían estar vinculados al comportamiento autolesivo en pacientes con SCdL (3).

Algunos pacientes con SCdL pueden tener anomalías estructurales en el sistema nervioso central. Las anomalías cerebrales son más frecuentes en pacientes con SCdL por mutaciones en el gen *NIPBL* (128, 129). Las malformaciones pueden afectar también al cerebelo (el órgano debajo del cerebro que controla la coordinación de movimientos), al tronco encefálico (que ayuda a controlar las funciones básicas del cuerpo, como la respiración, la presión sanguínea y la temperatura) y a cómo están conectadas y coordinadas entre sí las diferentes partes del cerebro (130). Las anomalías cerebrales no están asociadas con los problemas de comportamiento que se observan en el SCdL (131). Las anomalías en la médula espinal son raras en el SCdL (129, 132). La realización de una resonancia magnética del cerebro en un paciente con SCdL sólo estaría indicada si presenta trastornos neurológicos (**R48**). Se han publicado casos de SCdL con estrechamiento de la médula espinal, que puede ser identificado con una resonancia magnética de la médula espinal si la sospecha clínica es fundada.

## Sueño

Las dificultades relacionadas con el sueño son muy frecuentes en el SCdL y pueden comenzar ya en la infancia (135). Los trastornos pueden incluir insomnio (dificultad para quedarse o permanecer dormido), apneas del sueño (la respiración se detiene temporalmente durante el sueño), somnolencia diurna y siestas frecuentes a lo largo del día (90, 133-136).

Aproximadamente el 60% de los pacientes con SCdL están afectados por insomnio y algunos de ellos pueden pasar varios días sin dormir (135). Los ronquidos también son habituales en el SCdL y pueden

generar somnolencia diurna (134, 136). Los problemas del sueño en pacientes con SCdL pueden tener consecuencias graves. Para tratar estos problemas pueden servir de ayuda las intervenciones conductuales en el sueño y el uso de melatonina (**R49**). Los trastornos del sueño son menos habituales en adultos con SCdL. Los datos disponibles sugieren que los problemas del sueño mejoran espontáneamente con el paso del tiempo.

## **Sección resumen**

### *Recomendaciones sanitarias:*

**R28:** Cada neonato en el que se sospeche o se haya diagnosticado de SCdL debería ser explorado minuciosamente para comprobar si presenta signos y/o síntomas relacionados con malformaciones gastrointestinales.

**R29:** Si se identifica cualquier síntoma de patología abdominal en un paciente con SCdL debe descartarse rápidamente, con independencia de su edad, la presencia de una malrotación intestinal.

**R30:** Los estudios para descartar una malrotación intestinal deben consensuarse con la familia, ponderando los beneficios y los riesgos potenciales para el paciente con SCdL.

**R31:** El estreñimiento está presente en al menos la mitad de los pacientes con SCdL y debe tratarse igual que en la población general.

**R32:** Hay que pensar siempre en la existencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en cualquier paciente con SCdL debido a su gran frecuencia y a la variabilidad en su presentación, incluyendo los cambios de comportamiento.

**R33:** La modificación de la nutrición y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los tratamientos de primera línea del ERGE. Es necesario utilizar los medicamentos antirreflujo a su dosis máxima. Las intervenciones quirúrgicas por ERGE suelen limitarse a casos de pacientes con SCdL cuyo tratamiento nutricional y médico han fracasado, o bien en casos en los que la integridad de las vías respiratorias está en peligro.

**R34:** Si los síntomas del ERGE persisten, debería considerarse seriamente una endoscopia esofágica mientras el paciente con SCdL siga bajo atención pediátrica.

**R35:** La monitorización para el esófago de Barrett debe consensuarse con la familia, considerando los beneficios y riesgos para el paciente con SCdL.

**R36:** Si la visión de una persona se encuentra afectada de manera significativa por la ptosis, se puede considerar una corrección quirúrgica de la misma, o bien, si la persona necesita elevar su barbilla para ver con más claridad o si el problema está afectando a la capacidad de movimiento del paciente.

**R37:** La blefaritis en pacientes con SCdL debe tratarse de manera conservadora mediante cuidados higiénicos de los párpados. Se debe sospechar una obstrucción de los conductos lagrimales si los síntomas no mejoran con dicha higiene.

**R38:** Debería revisarse regularmente la visión de todos los pacientes con SCdL, especialmente durante su primer año de vida y durante la infancia. Los problemas de visión deberían corregirse lo antes posible para prevenir la ambliopía (ojo vago), aunque los niños con SCdL pueden mostrar dificultades para tolerar gafas o lentes de contacto.

**R39:** En pacientes con SCdL se debería evaluar la audición en los primeros meses de vida, y hacer un seguimiento a lo largo del tiempo. Aquellos que sufran una pérdida auditiva neurosensorial grave deberían ser evaluados para identificar la existencia de neuropatía auditiva.

**R40:** En adultos con SCdL se recomiendan evaluaciones periódicas de la visión (oftalmológicas) y del oído, nariz y garganta (otorrinolaringológicas).

**R41:** La otitis media (infecciones del oído medio) con líquido acumulado y la sinusitis en pacientes con SCdL debería ser valorada y tratada de acuerdo con las directrices nacionales para la población general.

**R42:** El anestesista debería ser consciente de la dificultad potencial que conlleva la intubación en pacientes con SCdL.

**R43:** Como la funcionalidad suele ser notablemente buena en los casos de malformaciones mayores de miembros, se recomienda precaución en lo relativo a intervenciones quirúrgicas en pacientes con SCdL.

**R44:** Los dispositivos protésicos que tienen una única función deberían considerarse de acuerdo con las necesidades y tolerancia de cada paciente con SCdL.

**R45:** Se debe tener en cuenta el pronóstico relativo a desarrollo y movilidad a la hora de plantear un tratamiento agresivo de los problemas musculoesqueléticos en pacientes con SCdL.

**R46:** La escoliosis y las diferencias en la longitud de las piernas precisan de una atención específica en adultos con SCdL en las revisiones médicas periódicas.

**R47:** Las convulsiones en pacientes con SCdL deben tratarse utilizando los esquemas generales de tratamiento de la epilepsia.

**R48:** Solo se debe considerar la posibilidad de una resonancia magnética cerebral en el caso de que un paciente con SCdL muestre signos neurológicos aparte de una microcefalia (cabeza más pequeña de lo normal).

**R49:** Los problemas de sueño en pacientes con SCdL pueden tener consecuencias graves, y debería plantearse el tratamiento conductual del sueño

## ¿Cuáles son las características cognitivas y conductuales del Síndrome Cornelia de Lange?

Las características cognitivas y conductuales (de comportamiento) en el SCdL pueden variar ampliamente entre los pacientes afectados, siendo desde relativamente leves a graves. Las características cognitivas se refieren a procesos cerebrales que están implicados en habilidades como el pensamiento, el aprendizaje, la memoria, la atención y la lectura. La 'función ejecutiva' es un término que se utiliza para describir un grupo de procesos cognitivos cerebrales que controlan y regulan nuestro comportamiento. Es más probable que las pacientes con SCdL adopten ciertos comportamientos que los pacientes que no sufren este síndrome. Estos comportamientos se describen como características conductuales o como un 'fenotipo conductual'.

### Discapacidad intelectual

La discapacidad intelectual es un término utilizado cuando una persona tiene dificultades con las funciones cognitivas (intelectuales) y el comportamiento adaptativo (habilidades prácticas y sociales cotidianas). También puede hablarse de una discapacidad de desarrollo o una discapacidad del aprendizaje. La discapacidad intelectual puede describirse como leve, moderada, grave o profunda. Esta clasificación indica el grado de discapacidad y está basada en el impacto que tiene la discapacidad intelectual sobre la vida cotidiana de la persona.

La mayoría de las pacientes con SCdL sufren discapacidad intelectual moderada a grave y un pequeño número de ellos sufren discapacidad intelectual leve. La investigación ha sugerido que los pacientes con SCdL causado por una mutación del *NIPBL* suelen funcionar a un nivel más bajo que los pacientes con SCdL con mutaciones en otro gen relacionado con el SCdL, el *SMC1A* (3). El tipo de mutación del *NIPBL* no parece estar asociado con el nivel de discapacidad intelectual (11, 26, 137), aunque se ha observado que las mutaciones con cambio de sentido o mutaciones "missense" (mutaciones de un nucleótido del ADN explicadas en la página 8) producen efectos menos graves, si bien algunos pacientes con mutación del *NIPBL* también pueden sufrir discapacidad intelectual leve (138).

### Función ejecutiva

La función ejecutiva es un término que se refiere a los procesos cerebrales que controlan y regulan nuestro comportamiento. Las pacientes con SCdL pueden presentar dificultades en funciones ejecutivas. Generalmente, estas dificultades afectan a la plasticidad mental de estas pacientes (habilidad de intercambiar pensamientos o atención) y a la memoria visual a corto plazo (139). Sin embargo, otras funciones ejecutivas, tales como la inhibición (detener una respuesta conductual o verbal) pueden ser relativamente normales en el SCdL (140).

Se sugiere que las funciones ejecutivas en el SCdL están asociadas con aspectos de su fenotipo conductual. Por ejemplo, las dificultades en funciones ejecutivas del SCdL podrían estar asociadas con un comportamiento repetitivo frecuente y con la ansiedad social (139, 140).

Los pacientes con SCdL pueden beneficiarse de tener un entorno estructurado de acuerdo con sus fortalezas y debilidades cognitivas. Se pueden seguir estrategias de enriquecimiento del entorno para facilitar la cognición y las habilidades de aprendizaje en el SCdL.

## **Procesamiento sensorial**

El procesamiento sensorial es un término que describe cómo el cerebro adopta y gestiona aportaciones desde todos los sentidos. En el procesamiento sensorial, el cerebro trata con información procedente de los cinco sentidos tradicionales (vista, oído, olfato, gusto y tacto) y otros dos sentidos que contribuyen al equilibrio de la persona (movimiento y consciencia del punto espacial en que se encuentran las partes de su cuerpo).

Las dificultades en el procesamiento sensorial pueden generar hiposensibilidad e hipersensibilidad (141-143). La hiposensibilidad se produce cuando una persona es menos sensible de lo normal a los estímulos y tiene problemas para procesar la información procedente de los sentidos. La hipersensibilidad se produce cuando una persona es más sensible de lo normal a los estímulos, por ejemplo, los sonidos comunes pueden ser dolorosos o abrumadores para los pacientes con SCdL. Los pacientes con hipersensibilidad suelen tener umbrales sensoriales bajos. Esto significa que el sistema sensorial se activa con cada pequeña aportación sensorial.

Las pacientes con SCdL suelen experimentar dificultades en el procesamiento sensorial (144, 145), con independencia de su nivel de discapacidad intelectual (146). Además de la hiposensibilidad e hipersensibilidad, puede haber confusión o fijación en los estímulos sensoriales. Por ejemplo, los problemas gastrointestinales y otros problemas orgánicos pueden generar ansiedad, alteraciones del estado de ánimo o comportamientos autolesivos. Las pacientes con SCdL que también pueden tener un trastorno del espectro autista (TEA) pueden tener umbrales sensoriales bajos (141) y respuestas defensivas hacia los estímulos sensoriales (147). En pacientes con SCdL deben valorarse la hipersensibilidad, la hiposensibilidad y otras dificultades, y deben ponerse en marcha estrategias de apoyo a lo largo de su vida (**R50**). Las intervenciones deben dirigirse a las necesidades sensoriales individuales para mejorar el desarrollo y participación en la vida diaria (146).

## **Comportamiento adaptativo en el SCdL.**

Los comportamientos adaptativos son comportamientos apropiados para la edad que los pacientes necesitan para desenvolverse correctamente en la vida diaria y para vivir de forma independiente. Los comportamientos adaptativos incluyen habilidades vitales como vestirse, asearse, manejar la comida, la seguridad, hacer amigos, la comunicación, la limpieza, manejar dinero y la habilidad de trabajar.

Las pacientes con SCdL muestran dificultades en el comportamiento adaptativo a lo largo de su vida. Esto significa que muchos niños y adultos con SCdL necesitarán ayuda con tareas cotidianas como lavarse o vestirse. Muchas pacientes con SCdL no desarrollan habilidades de comunicación verbal. Las habilidades de comunicación expresiva (capacidad de expresarse), generalmente, se ven significativamente más afectadas que las habilidades de lenguaje receptivo (capacidad de comprender la comunicación). Las pacientes con SCdL suelen utilizar diversas estrategias no verbales para comunicarse, como por ejemplo el acercamiento social y retirar la mano de alguien que lo vaya a tocar.

Las dificultades en el comportamiento adaptativo suelen ser más marcadas en pacientes con SCdL con mutación del *NIPBL* (148, 149). Las dificultades en el comportamiento adaptativo en el SCdL son comparables a las dificultades observadas en el síndrome de Angelman y en el síndrome de Rubinstein-Taybi, aunque los déficits en las habilidades adaptativas suelen ser más marcados en el SCdL en comparación con otros síndromes genéticos (150-153). Las habilidades de comportamiento adaptativo en el SCdL pueden variar con el tiempo, y los cambios suelen variar dependiendo de la habilidad

específica. Por ejemplo, con la edad los pacientes tienden a mostrar mejoras en las habilidades de autoayuda (por ejemplo, lavarse y alimentarse) y empeoramientos en otras habilidades (por ejemplo, capacidad de pedir ayuda o moverse de manera independiente) (10, 109, 154). Sin embargo, los informes sobre cambios en las habilidades de comportamiento adaptativo varían y se necesita más investigación (109, 155).

Para aumentar la independencia de los pacientes con SCdL es importante mejorar las habilidades adaptativas a lo largo de la vida. Las fortalezas y debilidades cognitivas deben ser valoradas para diseñar programas educacionales y de intervención personalizada que deberían incluir objetivos específicos para cada persona. Se debe proporcionar un apoyo adicional relativo al desarrollo y la educación a las pacientes con SCdL a fin de que puedan alcanzar su potencial cognitivo y educacional máximo, teniendo siempre en cuenta sus deficiencias cognitivas específicas (**R51-R53**).

### **Comportamientos autolesivos y agresivos**

Un comportamiento autolesivo hace referencia a comportamientos no accidentales que tienen potencial de hacer daño, tales como enrojecimiento de la piel, moratones, sangrar, pérdida de pelo, etc. El comportamiento autolesivo es frecuente en pacientes con SCdL e incluye comportamientos como autolesionarse, darse cabezazos o morderse (156), aunque no es una consecuencia inevitable del síndrome. Algunos comportamientos del SCdL pueden ser idénticos al comportamiento autolesivo, pero no causar ningún daño corporal. Estos comportamientos pueden derivar en verdaderos comportamientos autolesivos con el paso del tiempo (157).

Hay diversos marcadores de riesgo para comportamientos autolesivos en el SCdL. El comportamiento autolesivo aparece con mayor frecuencia en pacientes con deterioros más graves en habilidades cognitivas, habilidades de comunicación y comportamientos adaptativos. Los marcadores de riesgo también pueden incluir un SCdL con mutación en el gen *NIPBL*, así como niveles superiores de impulsividad, comportamientos repetitivos y características asociadas con el trastorno del espectro autista (156).

Aproximadamente la mitad de las pacientes con SCdL muestran un comportamiento autolesivo clínicamente significativo (158). Generalmente, este comportamiento se dirige hacia sus propias manos (159). El comportamiento autolesivo puede derivar en heridas físicas, la gravedad de las cuales dependerá del volumen del daño y pérdida funcional (156). En ocasiones puede ser necesario el uso de dispositivos de retención para evitar daños permanentes (107).

El comportamiento autolesivo en el SCdL puede ser un signo de o una respuesta al dolor, y se ha venido asociando con problemas médicos como los problemas gastrointestinales (principalmente el reflujo gastroesofágico), las infecciones de oído (otitis), el estreñimiento, los problemas dentales o de caderas. Es importante identificar cuál es la causa del comportamiento autolesivo en pacientes con SCdL. Esto suele requerir una valoración médica que busque específicamente las fuentes del dolor, así como una valoración conductual y el análisis del entorno de la persona. Entonces se pueden diseñar estrategias de tratamiento o intervención adaptadas a la función del comportamiento autolesivo. El tratamiento debe incluir tanto estrategias médicas (fármacos) como conductuales (**R54, R55**).



## **Comportamiento repetitivo**

El comportamiento repetitivo es un término que abarca un amplio rango de conductas tales como comportamientos estereotipados (p.ej. balancearse, girarse, aletear las manos), comportamientos compulsivos (p.ej. alinear objetos), insistencia en la uniformidad (p.ej. cumplir una rutina), intereses restringidos (p.ej. apego u obsesión por un objeto en particular) y discurso repetitivo (p.ej. hacer las mismas preguntas una y otra vez). Algunos de estos comportamientos pueden verse en ciertas etapas del desarrollo del niño con desarrollo típico, pero podrían reaparecer con la edad en algunas patologías, incluyendo el SCdL. El comportamiento repetitivo en el SCdL puede estar asociado a la ansiedad, problemas sensoriales o demandas sociales (160-163). Se suelen ver con más frecuencia comportamientos repetitivos en pacientes con una discapacidad intelectual más grave o con TEA (161, 163). El comportamiento estereotipado y los comportamientos similares a los compulsivos son comunes en el SCdL (162), y también pueden incluir conductas rituales como alinear o limpiar objetos. El comportamiento repetitivo en el SCdL no parece estar asociado con la causa genética del síndrome (10) y la investigación sobre el comportamiento repetitivo en el SCdL no ha indicado ningún cambio significativo en el comportamiento repetitivo a lo largo del tiempo (161, 163).

Con frecuencia no es adecuado intervenir ante un comportamiento repetitivo, salvo que dicho comportamiento esté causando un problema a la persona. Si se requieren intervenciones, estas deberán tener en cuenta la función del comportamiento repetitivo y las razones por las que la persona está adoptando dicho comportamiento (p.ej. por ansiedad). Las intervenciones deben tener en cuenta estos factores, así como factores medioambientales, tales como la previsibilidad en la actividad diaria.

Cada vez se han venido utilizando en el SCdL más medicamentos específicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (p.ej. Prozac), especialmente en trastornos obsesivo-compulsivos y alteraciones del ánimo, aunque no se ha probado su éxito a la hora de reducir el comportamiento repetitivo en pacientes con autismo. Estos medicamentos pueden provocar empeoramiento en comportamientos o activación de otros comportamientos no deseados. Otro grupo de medicamentos, los antipsicóticos de segunda generación, también pueden emplearse en el SCdL, especialmente para tratar la rigidez del cuerpo y la necesidad de ser tratado igual que otros, que pueden desencadenar conductas ruptivas.

## **Funcionamiento social y trastornos del espectro autista (TEA)**

Los TEA, la ansiedad social y las alteraciones de ánimo son problemas de salud mental comunes en pacientes con SCdL (109, 137, 152, 154, 165–169). Estos problemas no parecen estar relacionados con un gen o una mutación específicos del SCdL (10, 137, 148, 149, 169). Dado que la mayoría de los pacientes con SCdL no son capaces de informar de manera fiable acerca de su propia disconformidad, comportamiento o sentimientos, puede ser difícil valorar las dificultades que puedan estar experimentando. Con frecuencia, las dificultades se detectan a partir de la observación del comportamiento de un paciente o a partir de la información de sus padres o cuidadores sobre su comportamiento. Los comportamientos que sugieren dificultades incluyen evitar la mirada, empujar y gritar (80, 170, 171). Estos comportamientos suelen asociarse con el entorno social y en ocasiones con estrés parental (109, 137).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con SCdL muestran síntomas de TEA (159). Las tres características principales del TEA incluyen:

- Habilidades de interacción social escasas o peculiares
- Retraso en el desarrollo o dificultades en la comunicación verbal y no verbal (p.ej. gestos, señalar, mostrar, etc.)
- La presencia de comportamiento repetitivo

El TEA se ha asociado con unas habilidades de comportamiento adaptativo más pobres en pacientes con SCdL causado por una mutación en *NIPBL* (10). Debe considerarse el TEA cuando las pacientes con SCdL muestran deficiencias sociales, en la comunicación y el comportamiento, más allá de lo que sería esperable para su habilidad cognitiva.

Los síntomas del TEA en el SCdL no siempre se asocian con el grado de discapacidad intelectual del paciente (150, 172, 173). La investigación ha mostrado que, en comparación con pacientes con TEA, los pacientes con SCdL muestran muchas similitudes y también pequeñas diferencias en áreas específicas de comunicación e interacción social (173). Estas pequeñas diferencias se refieren específicamente a la ansiedad social (preocupación), a la timidez extrema y al mutismo selectivo (no hablar en situaciones sociales donde se espera que hablen, como por ejemplo en el colegio), todas las cuales son más comunes en el SCdL (2, 65, 109, 150, 152). Las diferencias entre el SCdL y el TEA en cuanto a comunicación y a interacción social se hacen más evidentes con la edad y a medida que se incrementa la demanda social (174). La motivación social, la comunicación social y la diversión son similares en el SCdL y el TEA (175).

Se debería considerar el diagnóstico de TEA en todos los pacientes con SCdL a lo largo de su vida, teniendo en cuenta presentaciones atípicas (**R56**). Para la valoración del TEA en el SCdL pueden utilizarse herramientas estándar de diagnóstico de TEA. También es importante que se hagan observaciones detalladas para valorar el TEA y el funcionamiento social con precisión, y para conocer el nivel y características de las capacidades comunicativas, adaptativas y de lenguaje de una persona con SCdL (**R57**). Las intervenciones específicas de TEA deberían considerarse en todos los pacientes con SCdL, si bien es importante que aquellas intervenciones destinadas a mejorar el funcionamiento social sean sensibles a los aspectos de comunicación e interacción social específicos del SCdL (65, 66, 174) (**R58**).

## **Ansiedad**

La ansiedad es frecuente en pacientes con SCdL y suele presentarse como ansiedad social (preocupación excesiva por situaciones de la vida diaria que no presentan un motivo obvio de preocupación), ansiedad por separación (miedo excesivo a la separación del hogar o de los padres o cuidadores) o mutismo selectivo (no hablar en situaciones sociales en las que se espera que hablen, por ejemplo, en el colegio) (148, 168).

La ansiedad en el SCdL puede generar un comportamiento repetitivo, síntomas relacionados con el estado de ánimo o comportamientos perturbadores, agresivos y autolesivos (109). Es importante que cualquier intervención que tenga como objetivo mejorar el comportamiento repetitivo en un paciente con SCdL sea sensible a la ansiedad, los problemas sensoriales y las demandas sociales. Las intervenciones también deben tener en cuenta factores ambientales (**R59**).

Las interacciones sociales también pueden provocar ansiedad en pacientes con SCdL y generar respuestas conductuales que pueden ser observadas, tales como sentirse inquieto, evitar la mirada y la

evitación activa (152, 175). Las pacientes con SCdL suelen tener una preferencia superior por la uniformidad, lo que significa que muchas pacientes muestran dificultades para ajustarse a cambios en sus rutinas. Esto puede generar que los períodos de transición sean más difíciles y provoquen ansiedad (148, 162, 174). A lo largo de los períodos de transición pueden establecerse planes para ayudar a los pacientes a ajustarse a planes y reducir niveles de ansiedad (**R61**).

La evaluación de la ansiedad en el SCdL puede ser difícil, especialmente en individuos que muestran un comportamiento desafiante como la autolesión, la agresión o los gritos (137). A menudo, en pacientes con SCdL la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo pueden identificarse mediante la observación de cambios conductuales (**R60**). El tratamiento de la ansiedad y de los trastornos del estado de ánimo pueden incluir intervenciones psicosociales (terapia para mejorar la salud y el bienestar) y/o medicación (**R62**).

### **Comunicación y lenguaje**

Las capacidades de comunicación varían ampliamente en el SCdL. Generalmente, los pacientes con SCdL sufren importantes dificultades a la hora de comunicarse, y muchas pacientes no desarrollan lenguaje. Las dificultades del lenguaje suelen producirse por un tono muscular anómalo. Sin embargo, la deficiencia visual, la pérdida auditiva y las anomalías en la estructura de la boca o de la mandíbula (p.ej. fisura palatina, página 19) también pueden generar dificultades en el habla y la comunicación. Las dificultades en la comunicación y el entendimiento también pueden surgir de una deficiencia cognitiva (problemas de memoria, de pensamiento y de comunicación) (176-178).

diario, abandono del hogar y cambios sociales. El cuidado del paciente pasa de estar centrado en la familia a estar centrado en la persona. La transición de la atención debería iniciarse lo antes posible con una transmisión adecuada del historial médico y conocimientos sobre las características individuales de la persona con SCdL. Las transiciones que se inician demasiado tarde pueden dar lugar a lagunas en la comunicación y coordinación entre los servicios pediátricos y de adultos. La atención a las pacientes con SCdL se puede mejorar llevando a cabo un asesoramiento en común desde Actualmente la investigación sobre la relación entre el funcionamiento intelectual, el comportamiento y las habilidades de comunicación en el SCdL es escasa (169). Las pacientes con SCdL tienden a comunicarse con un llanto grave cuando son niños, y más adelante hablando con una voz grave y monótona (inexpresiva) (140, 179). El mutismo selectivo (no hablar en situaciones sociales donde se espera que hablen, como por ejemplo en el colegio) es habitual en el SCdL. El mutismo selectivo en el SCdL puede ocurrir como una parte del TEA o como una expresión de ansiedad (148, 152). Las dificultades expresivas del lenguaje son frecuentes en el SCdL (170, 176, 177). Generalmente, los pacientes con SCdL experimentan unas dificultades más marcadas en el lenguaje expresivo que en el lenguaje receptivo (capacidad de comprender la comunicación). Las dificultades de lenguaje receptivo en el SCdL suelen referirse específicamente a la gramática de las oraciones (138).

A menudo los pacientes con SCdL desarrollarán métodos de comunicación no verbal. Las habilidades de comunicación no verbal pueden incluir habilidades de comunicación que incluyan acercarse, tocar, mostrar, señalar, dar o gesticular. Estos métodos de comunicación no verbal suelen ser sutiles y pueden perderse fácilmente (178). Puede ser útil la enseñanza de una lengua de signos, como Makaton.

Es importante recordar que las dificultades en el lenguaje y la comunicación no se producen en todos los pacientes con SCdL y algunos pacientes desarrollan unas buenas habilidades verbales.

La ansiedad social y las dificultades en la interacción social pueden tener un impacto negativo en las habilidades del lenguaje de la persona, así como en su participación en la comunicación no verbal (138, 174). Las dificultades comunicativas en el SCdL también se asocian con comportamientos desafiantes como la autolesión o la agresividad hacia otros, y suelen ocurrir al mismo tiempo (3).

La evaluación de las habilidades de comunicación en el SCdL debe tener en cuenta si una persona sufre problemas de visión y audición, deficiencias en el habla, discapacidad intelectual, dificultades en la interacción y ansiedad sociales (**R63**).

Las habilidades efectivas verbales y no verbales pueden mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes con SCdL. Las intervenciones en materia de comunicación que se desarrollen adecuadamente pueden utilizarse para contribuir al desarrollo de habilidades efectivas de comunicación desde los 18 meses de edad (138, 181, 182). Las intervenciones de comunicación pueden incluir terapia del lenguaje o comunicación alternativa y aumentativa (AAC) (**R64**). La AAC puede incluir el uso de gestos, iconos, imágenes y lenguaje escrito. La evaluación del nivel de comunicación y limitaciones de una persona ayudará a decidir qué intervención en materia de comunicación será más efectiva (180).

Los padres suelen ser expertos en comprender las señales de comunicación de sus hijos. La experiencia que los padres desarrollan a lo largo de los años tiene un valor incalculable y es extremadamente útil para los especialistas en comunicación y en habla. La detección e identificación de pequeñas señales comunicativas, la conciencia de las propias reacciones y el entendimiento de su significado facilita la adaptación de las comunicaciones y respuestas. La enseñanza de un entorno receptivo (organizar objetos en el entorno del niño de forma que se cree un entorno que fomente un comportamiento comunicativo) y las observaciones por vídeo pueden ser muy útiles en la detección e identificación de señales sutiles de comunicación, de sus significados y respuestas adecuadas, especialmente para pacientes con deficiencias cognitivas marcadas (183, 184).

## **Sección resumen**

### *Recomendaciones cognitivas y conductuales:*

**R50:** En pacientes con SCdL deben valorarse la hipersensibilidad, la hiposensibilidad y otras dificultades, y deben ponerse en marcha estrategias de apoyo a lo largo de su vida.

**R51:** Se debe seguir, a lo largo de la vida, poniendo el foco en el incremento de las habilidades adaptativas que permitan la independencia, y deben incluirse también objetivos específicos personalizados y estrategias de enseñanza.

**R52:** Se debe proporcionar un apoyo adicional relativo al desarrollo y la educación a las pacientes con SCdL a fin de que puedan llegar al máximo de su potencial cognitivo y educacional, teniendo en cuenta sus deficiencias cognitivas específicas.

**R53:** Se deben valorar las fortalezas y debilidades cognitivas de las pacientes con SCdL para diseñar estrategias en materia de educación e intervención.

**R54:** Para identificar la causa de un comportamiento autolesivo en pacientes con SCdL, la valoración médica, la búsqueda específica de fuentes de dolor, debe ir seguida de una valoración conductual del autocontrol y un análisis funcional.

**R55:** El tratamiento del comportamiento autolesivo debe incluir tanto estrategias médicas como de comportamiento.

**R56:** Se debería plantear un diagnóstico clínico de trastornos de espectro autista (TEA) en todos los pacientes con SCdL, a lo largo de su vida, teniendo en cuenta presentaciones atípicas.

**R57:** Además de las herramientas estándar para el diagnóstico de TEA, deben realizarse observaciones detalladas para definir con precisión el perfil del funcionamiento social en una persona con SCdL.

**R58:** En todas las pacientes con SCdL, las intervenciones específicas de TEA deben considerarse en combinación con enfoques que tengan en cuenta el perfil más amplio del funcionamiento social en el síndrome.

**R59:** Las intervenciones que tengan como objetivo el comportamiento repetitivo en pacientes con SCdL deben ser sensibles a la ansiedad, los problemas sensoriales y las demandas sociales. Estas intervenciones también deben tener en cuenta factores ambientales.

**R60:** Se deberá considerar una presentación atípica de la ansiedad y trastorno del estado de ánimo cuando se produzcan cambios de comportamiento.

**R61:** Dado que la ansiedad es común en pacientes con SCdL a lo largo de períodos de cambios/transiciones ambientales, deberá establecerse un programa planificado.

**R62:** Para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos en el estado de ánimo de pacientes con SCdL se deberá considerarse el uso de intervenciones psicosociales (terapias) y la farmacoterapia (medicación).

**R63:** A la hora de evaluar los problemas de comunicación, visión y audición, deberán tenerse en cuenta las deficiencias del lenguaje, la discapacidad intelectual, las dificultades en la interacción y la ansiedad sociales. Las observaciones por vídeo pueden ser muy útiles.

**R64:** A lo largo de los primeros 18 meses de vida deberán ponerse en funcionamiento estrategias de comunicación adecuadas para el desarrollo (tales como terapia del lenguaje, aportación de la comunicación aumentativa).

## **¿Las características cognitivas y conductuales del SCdL cambian con la edad?**

La investigación ha sugerido que las características conductuales, emocionales y cognitivas del SCdL pueden cambiar con la edad (2, 137, 139, 148, 172). Las conclusiones de un estudio sugieren una asociación entre edad y un mayor número de dificultades conductuales en pacientes con SCdL (137). En este estudio, una mayor edad se asoció específicamente con menores niveles de interés y alegría, y mayor insistencia en la uniformidad (148). Esto sugiere que las pacientes con SCdL de mayor edad muestran más dificultades.

La investigación también ha sugerido que los pacientes con SCdL pueden experimentar dificultades crecientes con la edad en la frecuencia y gravedad de muchas características de comportamiento. Se ha informado que estos cambios afectan a la memoria verbal funcional, síntomas de TEA, ansiedad, bajo estado de ánimo, comportamiento autolesivo e impulsividad (2, 90, 109, 139, 154, 166, 172, 174). La agresión, la hiperactividad y las dificultades para el sueño en el SCdL no tienen por qué hacerse más frecuentes con la edad.

En la adolescencia e inicio de la edad adulta puede comenzar un comportamiento desafiante (109, 167, 172). Las pacientes con SCdL se benefician del apoyo en esos períodos transicionales, lo cual puede ayudar a reducir problemas de salud mental y el comportamiento desafiante (**R65**). El apoyo debe incluir la utilización de un enfoque centrado en la persona, la introducción gradual de cambios y tener en cuenta el entorno social del paciente.

## **Sección resumen**

### *Recomendaciones de cambios con la edad:*

**R65:** Las pacientes con SCdL deben recibir un apoyo adicional a lo largo de la adolescencia e inicio de la edad adulta, utilizando un enfoque centrado en la persona para reducir problemas de salud mental y el comportamiento desafiante.

## **Planificación de la atención en el SCdL**

### **Atención médica**

Las pacientes con SCdL requieren atención médica, multidisciplinaria y social a lo largo de sus vidas. Es probable que el acceso a revisiones médicas, asesoramiento y seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario mejore su salud y su calidad de vida. Se han reconocido barreras para el acceso a la atención, e incluyen complicaciones de salud o comportamiento, aislamiento geográfico y cuestiones financieras (185-187). Actualmente, los pacientes con SCdL pueden llegar a la edad adulta y a la vejez. Esto trae consigo el riesgo de que desarrollen enfermedades crónicas comunes a la vez que los problemas médicos relacionados con el SCdL. Los pacientes con SCdL son más propensos a experimentar retrasos en los tratamientos, a ser hospitalizadas y a presentar más complicaciones y estancias más prolongadas que los pacientes sin SCdL. Con frecuencia, esto se debe a una falta de conocimiento acerca del SCdL por parte de profesionales sanitarios, dificultades para obtener el historial médico y, posiblemente, a la estigmatización. Los profesionales sanitarios y los servicios sociales deberían tener acceso rápido a información sobre el SCdL. A cada paciente con SCdL y sus cuidadores se les debería ofrecer planes de atención personalizados que fuesen específicos del síndrome. Las pacientes también deberían recibir revisiones médicas periódicas, con planificación anticipada de admisión y alta. Los folletos con información específica de procedimientos que utilicen un lenguaje simple y contengan fotos pueden ser muy beneficiosos para estas pacientes y sus familias, por lo que es recomendable su utilización (188, 189) (**R66, R67**).

### **Transición**

En el SCdL, la transición de la atención pediátrica (niño) a la atención médica adulta puede acarrear retos considerables y requiere la implicación de la familia (190). Las transiciones se suelen asociar con cambios en el entorno los profesionales sanitarios actuales y los futuros, a fin de suavizar la transición (109, 191, 192) (**R68**).

## Toma de decisiones

La implicación de los pacientes con SCdL y los profesionales en decisiones de atención sanitaria es esencial. La discapacidad intelectual y las deficiencias en la función ejecutiva en pacientes con SCdL puede reducir la habilidad del paciente para la toma de decisiones. En esos casos, los profesionales de atención sanitaria deben decidir qué es lo mejor y documentar los valores de la persona, sus preferencias y su calidad de vida (193).

El conocimiento acerca del SCdL es esencial para manejar expectativas, y los profesionales sanitarios y servicios sociales necesitan ser conscientes de las necesidades y problemas que pueden esperarse. Se ha comprobado que las asociaciones de pacientes y familias de afectados y los medios de comunicación son extremadamente útiles para la concienciación sobre los problemas y las necesidades que pueden tener que hacer frente los pacientes con SCdL (194, 195). La normativa sobre tutela es diferente en cada país, y es esencial que la custodia se determine y asigne antes de la edad adulta.

### **Sección resumen**

#### *Recomendaciones de planificación de la atención*

**R66:** Las pacientes con SCdL y sus familias necesitan atención durante toda su vida, proporcionada por profesionales sanarios y servicios sociales, quienes deberían formarse en el SCdL.

**R67:** A cada persona con SCdL y sus cuidadores se les debería ofrecer, mediante toma de decisiones compartida, planes de atención personalizados que fuesen específicos del síndrome.

**R68:** La transición de la atención debería iniciarse lo antes psoible, con una transmisión adecuada del historial médico y de los conocimientos sobre las características individuales el paciente con SCdL. Se recomienda llevar a cabo un asesoramiento en común entre los profesionales actuales y los futuros, a fin de facilitar la transición.

## Lista completa de recomendaciones

### ***Características físicas***

**R1:** El espectro SCdL abarca un rango de fenotipos que incluyen el SCdL clásico (típico) y SCdL no clásico (atípico), que se caracterizan por una combinación de hallazgos físicos. *(página 5)*

**R2:** El Grupo Internacional de Consenso en SCdL propone criterios de consenso basados en la presencia de una combinación de signos y síntomas (ver Cuadro 1, página 5). El diagnóstico del SCdL clásico puede confirmarse si se alcanza una puntuación de 11, con independencia de la presencia de una mutación en un gen asociado al SCdL. *(página 5)*

**R3:** Los sistemas de puntuación de gravedad de los que se dispone actualmente deben utilizarse con precaución, pues no reflejan adecuadamente la gravedad tal y como la experimentan los pacientes con SCdL y sus familias. *(página 7)*

### ***Causas del Síndrome Cornelia de Lange***

**R4:** El SCdL clásico suele producirse por mutaciones en el gen *NIPBL*; no obstante, también deben considerarse variaciones en alguno de los otros seis genes -*SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*, *ANKRD11* o *BRD4*-, ya que pueden dar lugar a un fenotipo similar. *(Página 7)*

**R5:** El mosaicismo debe considerarse en pacientes con SCdL en los que no se ha identificado en las células sanguíneas una mutación de un gen causante de SCdL, en cuyo caso deberán estudiarse otros tejidos como la piel (fibroblastos), la mucosa bucal o células epiteliales de vejiga a partir de la orina. *(Página 13)*

**R6:** Se debería ofrecer asesoramiento genético a todas las familias en las que hubiera un miembro con SCdL. Se debe informar a las familias que el riesgo de recurrencia del SCdL varía en función del gen implicado. En los genes no ligados al cromosoma X, el riesgo de incidencia es del 0,89% debido al mosaicismo germinal. El SCdL tiene una herencia autosómica dominante, lo que significa que sólo tiene que haber una copia del gen mutado para que el paciente muestre efectos clínicos. En pacientes diagnosticados clínicamente de SCdL, el riesgo de recurrencia es del 1,5%. *(Página 14)*

### ***Diagnóstico***

**R7:** Si una ecografía (sonografía) detecta hallazgos consistentes con SCdL, debería informarse a los padres sobre las posibilidades de un estudio genético prenatal. *(Página 15)*

**R8:** Si se ha detectado una mutación de un gen del SCdL en un hijo o embarazo anterior, se debería explicar a la familia la posibilidad de realizar un estudio diagnóstico prenatal fiable. Se pueden utilizar estudios específicos de mutaciones utilizando el ADN procedente de la placenta o del líquido amniótico. *(Página 15)*



**R9:** Si está disponible, se debería realizar un estudio genético inicial con secuenciación del panel genes conocidos causantes del espectro SCdL (*NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11* y *BRD4*). Las normativas nacionales médico-legales, técnicas y relacionadas con los seguros médicos podrían requerir otros estudios, como la secuenciación Sanger de genes individuales. *(Página 16)*

### **Atención médica**

**R10:** Se debería evaluar la existencia de malformaciones cardíacas (corazón) y renales (riñón) en cada niño con SCdL tras su diagnóstico. *(Página 18)*

**R11:** El crecimiento de cada niño con SCdL debería ser monitorizado utilizando gráficas de crecimiento específicas para el SCdL. *(Página 19)*

**R12:** En cada paciente con SCdL que tenga dificultades graves y prolongadas para alimentarse, la evaluación multidisciplinar (profesionales sanitarios de varias disciplinas) debería considerarse la colocación (temporal) de una gastrostomía (abertura quirúrgica al estómago a través del abdomen) como un complemento a la alimentación oral. *(Página 19)*

**R13:** En pacientes con SCdL que sufren infecciones respiratorias repetidas, debe descartarse la existencia de reflujo gastroesofágico y/o la aspiración de jugo gástrico o alimentos a los pulmones. *(Página 19)*

**R14:** Debe examinarse detalladamente el paladar. En caso de síntomas sugerentes de fisura palatina (submucosa), está indicado remitir al paciente a un especialista. *(Página 19)*

**R15:** La exploración y limpieza de los dientes debe realizarse con regularidad; podría ser necesario un examen o tratamiento ortodóncico más exhaustivo bajo anestesia. *(Página 20)*

**R16:** Los hitos (avances) de desarrollo psicomotor deben valorarse cuidadosamente. *(Página 20)*

**R17:** Se debe vacunar a todos los niños con SCdL de acuerdo con las directrices (calendario vacunal) de cada país. *(Página 20)*

**R18:** Dado que en un niño con SCdL, el dolor puede fácilmente pasar desapercibido, todos los profesionales sanitarios deberían ser conscientes de las diferentes manifestaciones y posibles causas del dolor. Se recomienda utilizar pruebas específicas para evaluar el dolor. *(Página 21)*

**R19:** Es necesario el seguimiento frecuente de cada niño con SCdL, preferiblemente por parte de un pediatra o un genetista clínico con experiencia en el manejo de pacientes con SCdL; la planificación dependerá de las prácticas y posibilidades locales. *(Página 21)*

**R20:** Debe ofrecerse una educación sexual apropiada al nivel de inteligencia de cada paciente, y el manejo anticonceptivo debe seguir los estándares locales para la población general. *(Página 22)*

**R21:** Está indicada la histerectomía si en cada menstruación se produce un sangrado excesivo que no responde al tratamiento médico. *(Página 22)*

**R22:** Dada la posibilidad de que aparezca obesidad, se recomienda una atención específica a la dieta y estimular la actividad física. *(Página 22)*

**R23:** En los niños y adultos con SCdL que presentan malformaciones en los riñones debe monitorizarse con regularidad la función renal (el funcionamiento de los riñones). *(Página 23)*

**R24:** La hiperplasia (aumento del tamaño) de la próstata en varones con SCdL debería ser tratado de acuerdo con las directrices establecidas para la población general. *(Página 23)*

**R25:** Se debería ofrecer a las mujeres con SCdL una exploración (cribado) para detectar precozmente cáncer de mama de acuerdo con las directrices establecidas para la población general. *(Página 23)*

**R26:** En mujeres con SCdL, la atención ginecológica rutinaria, incluyendo el examen del cuello uterino, debe llevarse a cabo de acuerdo con las directrices establecidas para la población general. *(Página 23)*

**R27:** Debería considerarse el uso de tarjetas de urgencia para cada paciente con SCdL. *(Página 23)*

### **Salud**

**R28:** Cada neonato en el que se sospeche o se haya diagnosticado de SCdL debería ser explorado minuciosamente para comprobar si presenta signos y/o síntomas relacionados con malformaciones gastrointestinales. *(Página 26)*

**R29:** Si se identifica cualquier síntoma de patología abdominal en un paciente con SCdL debe descartarse rápidamente, con independencia de su edad, la presencia de una malrotación intestinal. *(Página 26)*

**R30:** Los estudios para descartar una malrotación intestinal deben consensuarse con la familia, ponderando los beneficios y los riesgos potenciales para el paciente con SCdL. *(Página 26)*

**R31:** El estreñimiento está presente en al menos la mitad de los pacientes con SCdL y debe tratarse igual que en la población general. *(Página 26)*

**R32:** Hay que pensar siempre en la existencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en cualquier paciente con SCdL debido a su gran frecuencia y a la variabilidad en su presentación, incluyendo los cambios de comportamiento. *(Página 26)*

**R33:** La modificación de la nutrición y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los tratamientos de primera línea del ERGE. Es necesario utilizar los medicamentos antirreflujo a su dosis máxima. Las intervenciones quirúrgicas por ERGE suelen limitarse a casos de pacientes con SCdL cuyo tratamiento nutricional y médico han fracasado, o bien en casos en los que la integridad de las vías respiratorias está en peligro. *(Página 27)*

**R34:** Si los síntomas del ERGE persisten, debería considerarse seriamente una endoscopia esofágica mientras el paciente con SCdL siga bajo atención pediátrica. *(Página 27)*

**R35:** La monitorización para el esófago de Barrett debe consensuarse con la familia, considerando los beneficios y riesgos para el paciente con SCdL. *(Página 27)*

**R36:** Si la visión de una persona se encuentra afectada de manera significativa por la ptosis, se puede considerar una corrección quirúrgica de la misma, o bien, si la persona necesita elevar su barbilla para ver con más claridad o si el problema está afectando a la capacidad de movimiento del paciente. *(Página 28)*

**R37:** La blefaritis en pacientes con SCdL debe tratarse de manera conservadora mediante cuidados higiénicos de los párpados. Se debe sospechar una obstrucción de los conductos lagrimales si los síntomas no mejoran con dicha higiene. *(Página 28)*

**R38:** Debería revisarse regularmente la visión de todos los pacientes con SCdL, especialmente durante su primer año de vida y durante la infancia. Los problemas de visión deberían corregirse lo antes posible para prevenir la ambliopía (ojo vago), aunque los niños con SCdL pueden mostrar dificultades para tolerar gafas o lentes de contacto. *(Página 28)*

**R39:** En pacientes con SCdL se debería evaluar la audición en los primeros meses de vida, y hacer un seguimiento a lo largo del tiempo. Aquellos que sufran una pérdida auditiva neurosensorial grave deberían ser evaluados para identificar la existencia de neuropatía auditiva. *(Página 29)*

**R40:** En adultos con SCdL se recomiendan evaluaciones periódicas de la visión (oftalmológicas) y del oído, nariz y garganta (otorrinolaringológicas). *(Página 29)*

**R41:** La otitis media (infecciones del oído medio) con líquido acumulado y la sinusitis en pacientes con SCdL debería ser valorada y tratada de acuerdo con las directrices nacionales para la población general. *(Página 29)*

**R42:** El anestesista debería ser consciente de la dificultad potencial que conlleva la intubación en pacientes con SCdL. *(Página 30)*

**R43:** Como la funcionalidad suele ser notablemente buena en los casos de malformaciones mayores de miembros, se recomienda precaución en lo relativo a intervenciones quirúrgicas en pacientes con SCdL. *(Página 31)*

**R44:** Los dispositivos protésicos que tienen una única función deberían considerarse de acuerdo con las necesidades y tolerancia de cada paciente con SCdL. *(Página 31)*

**R45:** Se debe tener en cuenta el pronóstico relativo a desarrollo y movilidad a la hora de plantear un tratamiento agresivo de los problemas musculoesqueléticos en pacientes con SCdL. *(Página 31)*

**R46:** La escoliosis y las diferencias en la longitud de las piernas precisan de una atención específica en adultos con SCdL en las revisiones médicas periódicas. *(Página 31)*

**R47:** Las convulsiones en pacientes con SCdL deben tratarse utilizando los esquemas generales de tratamiento de la epilepsia. *(Página 32)*

**R48:** Solo se debe considerar la posibilidad de una resonancia magnética cerebral en el caso de que un paciente con SCdL muestre signos neurológicos aparte de una microcefalia (cabeza más pequeña de lo normal). *(Página 33)*

**R49:** Los problemas de sueño en pacientes con SCdL pueden tener consecuencias graves, y debería plantearse el tratamiento conductual del sueño. *(Página 33)*

### **Cognitivas y conductuales**

**R50:** En pacientes con SCdL deben valorarse la hipersensibilidad, la hiposensibilidad y otras dificultades, y deben ponerse en marcha estrategias de apoyo a lo largo de su vida. *(Página 37)*

**R51:** Se debe seguir, a lo largo de la vida, poniendo el foco en el incremento de las habilidades adaptativas que permitan la independencia, y deben incluirse también objetivos específicos personalizados y estrategias de enseñanza. *(Página 38)*

**R52:** Se debe proporcionar un apoyo adicional relativo al desarrollo y la educación a las pacientes con SCdL a fin de que puedan llegar al máximo de su potencial cognitivo y educacional, teniendo en cuenta sus deficiencias cognitivas específicas. *(Página 38)*

**R53:** Se deben valorar las fortalezas y debilidades cognitivas de las pacientes con SCdL para diseñar estrategias en materia de educación e intervención. *(Página 38)*

**R54:** Para identificar la causa de un comportamiento autolesivo en pacientes con SCdL, la valoración médica, la búsqueda específica de fuentes de dolor, debe ir seguida de una valoración conductual del autocontrol y un análisis funcional. *(Página 39)*

**R55:** El tratamiento del comportamiento autolesivo debe incluir tanto estrategias médicas como de comportamiento. *(Página 39)*

**R56:** Se debería plantear un diagnóstico clínico de trastornos de espectro autista (TEA) en todos los pacientes con SCdL, a lo largo de su vida, teniendo en cuenta presentaciones atípicas. *(Página 40)*

**R57:** Además de las herramientas estándar para el diagnóstico de TEA, deben realizarse observaciones detalladas para definir con precisión el perfil del funcionamiento social en una persona con SCdL. *(Página 40)*

**R58:** En todos los pacientes con SCdL, las intervenciones específicas de TEA deben tener en cuenta el perfil más amplio del funcionamiento social en el síndrome. *(Página 40)*

**R59:** Las intervenciones que tengan como objetivo el comportamiento repetitivo en pacientes con SCdL deben ser sensibles a la ansiedad, los problemas sensoriales y las demandas sociales. Estas intervenciones también deben tener en cuenta factores ambientales. *(Página 41)*

**R60:** Se deberá considerar una presentación atípica de la ansiedad y trastorno del estado de ánimo cuando se produzcan cambios de comportamiento. *(Página 41)*

**R61:** Dado que la ansiedad es común en pacientes con SCdL a lo largo de períodos de cambios/transiciones ambientales, deberá establecerse un programa planificado. *(Página 41)*

**R62:** Para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos en el estado de ánimo de pacientes con SCdL se deberá considerarse el uso de intervenciones psicosociales (terapias) y la farmacoterapia (medicación). *(Página 41)*

**R63:** A la hora de evaluar los problemas de comunicación, visión y audición, deberán tenerse en cuenta las deficiencias del lenguaje, la discapacidad intelectual, las dificultades en la interacción y la ansiedad sociales. Las observaciones por vídeo pueden ser muy útiles. *(Página 42)*

**R64:** A lo largo de los primeros 18 meses de vida deberán ponerse en funcionamiento estrategias de comunicación adecuadas para el desarrollo (tales como terapia del lenguaje, aportación de la comunicación aumentativa). *(Página 42)*

### ***Cambios con la edad***

**R65:** Las pacientes con SCdL deben recibir un apoyo adicional a lo largo de la adolescencia e inicio de la edad adulta, utilizando un enfoque centrado en la persona para evitar los problemas de salud mental y el comportamiento desafiante. *(Página 44)*

### ***Planificación de la atención***

**R66:** Las pacientes con SCdL y sus familias necesitan atención durante toda su vida y debe ser proporcionada por profesionales de atención médico-sanitaria y de servicios sociales, quienes deberían conocer los aspectos básicos del SCdL. *(Página 44)*

**R67:** A cada paciente con SCdL y sus cuidadores se les debería ofrecer, mediante toma de decisiones compartida, planes de atención personalizados adaptados a las necesidades del síndrome. *(Página 44)*

**R68:** La transición (niño-adulto) de los cuidados debería iniciarse cuanto antes, con una transmisión adecuada del historial médico y de los conocimientos sobre las características individuales del paciente con SCdL. Se recomienda realizar una consulta común en la que estén presentes tanto los profesionales sanitarios pediátricos como los profesionales de la medicina del adulto que se van a hacer cargo del paciente, con el fin de realizar una transición óptima. *(Página 44)*

## Referencias

1. De Lange, C. Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amsterlodamensis). Arch. Med. Enfants 36, 713–719 (1933).
2. Kline, A. D. et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 145C, 248–260 (2007).  
*Este es un trabajo de referencia que describe los signos y síntomas de los pacientes con SCdL.*
3. Huisman, S. A. et al. Fenotipos y genotipos en 51 pacientes con *SMC1A* variantes. Am. J. Med. Genet. 173A, 2108–2125 (2017).
4. Yuan, B. et al. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. J. Clin. Invest. 125, 636–651 (2015).
5. Saunier, C. et al. Expanding the phenotype associated with NAA10-related N-terminal acetylation deficiency. Hum. Mutat. 37, 755–764 (2016).
6. Hennekam, R. C. What to call a syndrome. Am. J. Med. Genet. 143A, 1021–1024 (2007).
7. Santen, G. W. et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. Hum. Mutat. 34, 1519–1528 (2013).
8. Fergelot, P. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. Am. J. Med. Genet. 170A, 3069–3082 (2016).
9. Sousa, S. B. & Hennekam, R. C. Phenotype and genotype in Nicolaidis-Baraitser syndrome. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 166, 302–314 (2014)
10. Bhuiyan, Z. A. et al. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. J. Med. Genet. 43, 568–575 (2006).  
*Este trabajo es el primero que correlaciona con detalle las características físicas y del comportamiento con los hallazgos de los estudios genéticos en una serie de pacientes con SCdL.*
11. Selicorni, A. et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of *NIPBL* mutation. Clin. Genet. 72, 98–108 (2007).
12. Cereda, A. et al. A new prognostic index of severity of intellectual disabilities in Cornelia de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 172, 179–189 (2016).
13. Krantz, I. D. et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. Nat. Genet. 36, 631–635 (2004).
14. Tonkin, E. T., Wang, T. J., Lisgo, S., Bamshad, M. J. & Strachan, T. *NIPBL*, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. Nat. Genet. 36, 636–641 (2004).  
*Los trabajos 13 y 14 son los primeros que demuestran que el SCdL es una cohesinopatía.*
15. Musio, A. et al. X-Linked Cornelia de Lange syndrome owing to *SMC1L1* mutations. Nat. Genet. 38, 528–530 (2006).

16. Deardorff, M. A. 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.* 80, 485-494 (2007).
17. Deardorff, M. A. et al. *RAD21* mutations cause a human cohesinopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 1014-1027 (2012).
18. Olley, G. et al. *BRD4* interacts with *NIPBL* and *BRD4* is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat. Genet.* 50, 329-332 (2018).
19. Michaelis, C., Ciosk, R. & Nasmyth, K. Cohesins: chromosomal proteins that prevent premature separation of sister chromatids. *Cell* 91, 35–45 (1997).  
*Este trabajo describe las primeras proteínas que influyen en la separación de las cromátides hermanas.*
20. Kagey, M. H. et al. Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature* 467, 430–435 (2010).
21. Watrin, E., Kaiser, F. J. & Wendt, K. S. Gene regulation and chromatin organization: relevance of cohesin mutations to human disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 37, 59-66 (2016).
22. Kamada, K. & Barillà, D. Combing chromosomal DNA mediated by the SMC complex: structure and mechanisms. *Bioessays* 40, 17000166 (2018).
23. Huisman, S. A., Redeker, E. J. W., Maas, S. M., Mannens, M. M. & Hennekam, R. C. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J. Med. Genet.* 50, 339-344 (2013).  
*Este trabajo es el primero que demuestra que en un número importante de pacientes con SCdL la mutación de NIPBL se encuentra únicamente en tejidos distintos a la sangre.*
24. Ansari, M. et al. Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J. Med. Genet.* 51, 659-668 (2014).
25. Gillis, L. A. et al. *NIPBL* mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 610-623 (2004).
26. Yan, J. et al. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 140A, 1531-1541 (2006).
27. Ratajska, M. et al. Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including *NIPBL*. *Eur. J. Med. Genet.* 53, 378-382 (2010).
28. Russo, S. et al. Intragenic and large *NIPBL* rearrangements revealed by MLPA in Cornelia de Lange patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 734-741 (2012).
29. Borck, G. et al. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to *SMC1L1* mutations. *Hum. Mutat.* 28, 205-206 (2007).
30. Jansen, S. et al. De novo loss-of-function mutations in X-linked *SMC1A* cause severe ID and therapyresistant epilepsy in females: expanding the phenotypic spectrum. *Clin. Genet.* 90, 413-419 (2016).

31. Symonds, J. D. et al. Heterozygous truncation mutations of the *SMC1A* gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia* 58, 565–575 (2017).
32. Carrel, L. & Willard, H. F. X-Inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434, 400-404 (2005).
33. Gil-Rodríguez, M. C. et al. De novo heterozygous mutations in *SMC3* cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Hum. Mutat.* 36, 454-462 (2015).
34. McKay, M. J. et al. Sequence conservation of the *RAD21* Schizosaccharomyces pombe DNA doublestrand break repair gene in human and mouse. *Genomics* 36, 305–315 (1996).
35. Boyle, M. I., Jespersgaard, C., Nazaryan, L., Bisgaard, A. M. & Tümer, Z. A novel *RAD21* variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome — review of the literature. *Clin. Genet.* 91, 647-649 (2017).
36. Bonora, E. et al. Mutations in *RAD21* disrupt regulation of APOB in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 148, 771–782 (2015).
37. Hnisz, D. et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell* 155, 934-947 (2013).
38. Deardorff, M. A. et al. *HDAC8* mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* 489, 313-317 (2012).
39. Harakalova, M. et al. X-Exome sequencing identifies a *HDAC8* variant in a large pedigree with Xlinked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face. *J. Med. Genet.* 49, 539-543 (2012).
40. Feng, L., Zhou, D., Zhang, Z., Liu, Y. & Yang, Y. Exome sequencing identifies a de novo mutation in *HDAC8* associated with Cornelia de Lange syndrome. *J. Hum. Genet.* 59, 536-539 (2014).
41. Kaiser, F. J. 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.* 23, 2888-2900 (2014).
42. Parenti, I. et al. Expanding the clinical spectrum of the ‘*HDAC8*-phenotype’ — implications for molecular diagnostics, counseling and risk prediction. *Clin. Genet.* 89, 564-573 (2016).
43. Parenti, I. et al. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in *ANKRD11* in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. *Clin. Genet.* 89, 74-81 (2016).
44. Woods, S. A. et al. Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 251-258 (2014).
45. Izumi, K. et al. Germline gain-of-function mutations in *AFF4* cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat. Genet.* 47, 338-344 (2015).
46. Baquero-Montoya, C. et al. Severe ipsilateral musculoskeletal involvement in a Cornelia de Lange patient with a novel *NIPBL* mutation. *Eur. J. Med. Genet.* 57, 503-509 (2014).



47. Weichert, J., Schröer, A., Beyer, D. A., Gillessen-Kaesbach, G. & Stefanova, I. Cornelia de Lange syndrome: antenatal diagnosis in two consecutive pregnancies due to rare gonadal mosaicism of *NIPBL* gene mutation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 24, 978-982 (2011).
48. Slavin, T. P. et al. Germline mosaicism in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1481-1485 (2012).
49. Jackson, L., Kline, A. D., Barr, M. A. & Koch, S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am. J. Med. Genet.* 47, 940-946 (1993).  
*Este trabajo es la primera revisión, publicada en la literatura moderna, de los hallazgos clínicos del SCdL en una amplia serie de pacientes afectados.*
50. Dempsey, M. A. et al. Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally. *Prenat. Diagn.* 34, 163-167 (2014).
51. Clark, D. M. et al. Prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 pregnancies. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1848-1856 (2012).
52. Stevic, M., Milojevic, I., Bokun, Z. & Simic, D. Unpredictable drug reaction in a child with Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Clin. Pharm.* 37, 1-3 (2015).
53. Moretto, A. et al. Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia De Lange syndrome: a case series. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 222-228 (2016).
54. Kline, A. D., Barr, M. & Jackson, L. G. Growth manifestations in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1042-1049 (1993).
55. Kousseff, B. G., Thomson-Mearns, J., Newkirk, P. & Root, A. W. Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1050-1052 (1993).
56. De Graaf, M. et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 9, 366-370 (2017).
57. Romano, C. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 65, 242-264 (2017).
58. Toker, A. S., Ay, S., Yeler, H. & Sezgin, I. Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. *Yonsei Med. J.* 50, 289-292 (2009).
59. Mariani, M. et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 206-213 (2016).  
*Este trabajo es el primero que incluyó una revisión detallada de las características físicas y de comportamiento de adultos con SCdL.*
60. Mouradian, W. E. The face of a child: children's oral health and dental education. *J. Dent. Educ.* 65, 821-831 (2001).
61. Scarpelli, A. C. et al. Cornelia De Lange syndrome: a case report of a Brazilian boy. *Cleft Palate Craniofac. J.* 48, 490-493 (2011).

62. Jyonouchi, S., Orange, J., Sullivan, K. E., Krantz, I. & Deardorff, M. Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatrics* 132, e484–e489 (2013).
63. Cavalleri, V. et al. Thrombocytopenia and Cornelia de Lange syndrome: still an enigma? *Am. J. Med. Genet.* 170A, 130-134 (2016).
64. Lambert, M. P. et al. The incidence of thrombocytopenia in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 155A, 33-37 (2011).
65. Collis, L., Moss, J., Jutley, J., Cornish, K. & Oliver, C. Facial expression of affect in children with Cornelia de Lange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 52, 207-215 (2008).
66. Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S. & Tait, A. R. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr. Anaesth.* 16, 258-265 (2006).
67. Beck, B. & Fenger, K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 74, 765-769 (1985).
68. Feingold, M. & Lin, A. E. Familial Brachmann-de Lange syndrome: further evidence for autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1064-1067 (1993).
69. Chodirker, B. N. & Chudley, A. E. Male-to-male transmission of mild Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 52, 331-333 (1994).
70. McKenney, R. R., Elder, F. F., Garcia, J. & Northrup, H. Brachmann-de Lange syndrome: autosomal dominant inheritance and male-to-male transmission. *Am. J. Med. Genet.* 66, 449-452 (1996).
71. Quint, E. H. Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Obstetr. Gynecol.* 124, 367-375 (2014).
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstrual manipulation for adolescents with physical and developmental disabilities. ACOG Committee Opinion 668, August 2016 (ACOG, 2016).
73. Schrier, S. A. et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 155A, 3007-3024 (2011).
74. Oliver, C. et al. Cornelia de Lange syndrome: extending the physical and psychological phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 152A, 1127-1135 (2010).
75. McVary, K. T. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am. J. Manag. Care* 12, S122–S128 (2006).
76. McVary, K. T. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 187, 358-359 (2012).
77. World Health Organization. WHO Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention (WHO, 2013).
78. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening (WHO, 2014).
79. Filippi, G. The de Lange syndrome. Report of 15 cases. *Clin. Genet.* 35, 343-363 (1989).

80. Wick, M. R., Simmons, P. S., Ludwig, J. & Kleinberg, F. Duodenal obstruction, annual pancreas, and horseshoe kidney in an infant with Cornelia de Lange syndrome. *Minn. Med.* 65, 539-541 (1982).
81. Mende, R. H., Drake, D. P., Olomi, R. M. & Hamel, B. C. J. Cornelia de Lange syndrome: a newborn with imperforate anus and a *NIPBL* mutation. *Case Rep. Genet.* 2012, 247683 (2012).
82. Cunniff, C. et al. Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1018-1021 (1993).
83. Hosokawa, S. et al. Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and *NIPBL* gene mutation. *Congenit. Anom. (Kyoto)* 50, 129–132 (2010).
84. Husain, K., Fitzgerald, P. & Lau, G. Cecal volvulus in the Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 29, 1245-1247 (1994).
85. Casaccia, G., Seymandi, P. L., Odone, M. G. & Catalano, O. A. Caecal volvulus in Cornelia de Lange syndrome: is its prevention possible? *J. Paediatr. Child Health* 45, 391–396 (2009).
86. Clermidi, P., Abadie, V., Campeotto, F. & Irtan, S. Sigmoid volvulus: an underestimated cause of intestinal obstruction in Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr.* 167, 941-942 (2015).
87. Macchini, F. et al. Coeliac disease and Cornelia de Lange syndrome: lack of association. *Acta Paediatr.* 96, 1518-1520 (2007).
88. Bull, M. J., Fitzgerald, J. F., Heifetz, S. A. & Brei, T. J. Gastrointestinal abnormalities: a significant cause of feeding difficulties and failure to thrive in Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1029-1034 (1993).
89. Sommer, A. Occurrence of the Sandifer complex in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1026-1028 (1993).
90. Berney, T., Ireland, M. & Burn, J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Dis. Child.* 81, 333-336 (1999).
91. Nizon, M. et al. A series of 38 novel germline and somatic mutations of *NIPBL* in Cornelia de Lange syndrome. *Clin. Genet.* 89, 584-589 (2016).
92. Luzzani, S., Macchini, F., Valade, A., Milani, D. & Selicorni, A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am. J. Med. Genet.* 119A, 283-287 (2003).
93. Macchini, F. et al. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr.* 99, 1407–1410 (2010).
94. Duvall, G. A. & Walden, D. T. Adenocarcinoma of the esophagus complicating Cornelia de Lange syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 22, 131-133 (1996).
95. Fitzgerald, R. C. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 63, 7–42 (2014).
96. Hassall, E. et al. Long-term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive oesophagitis: a prospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35, 368-379 (2012).
97. Wygnanski-Jaffe, T. et al. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *J. AAPOS* 9, 407–415 (2005).

98. Nallasamy, S. et al. Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study. *Arch. Ophthalmol.* 124, 552-557 (2006).
99. Avgitidou, G., Cursiefen, C. & Heindl, L. M. Ophthalmological manifestations of Cornelia de Lange syndrome: case report and review of the literature. *Ophthalmologie* 112, 455–458 (2015).
100. Tychsen, L., Faron, N. & Hoekel, J. Phakic intraocular collamer lens (visian ICL) implantation for correction of myopia in spectacle-averse special needs children. *Am. J. Ophthalmol.* 175, 77-86 (2017).
101. Sataloff, R. T., Spiegel, J. R., Hawkshaw, M., Epstein, J. M. & Jackson, L. Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116, 1044–1046 (1990).
102. Sasaki, T., Kaga, K., Ohira, Y., Ogawa, Y. & Fukushima, Y. Temporal bone and brain stem histopathological findings in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 36, 195-204 (1996).
103. Kim, J., Kim, E. Y., Lee, J. S., Lee, W. S. & Kim, H. N. Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 569-573 (2008).
104. Marchisio, P. et al. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 146A, 426-432 (2008).
105. Marchisio, P. et al. Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78, 1045-1048 (2014).
106. Janek, K. C. et al. Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 87, 203-207 (2016).
107. Hyman, P., Oliver, C. & Hall, S. Self-injurious behavior, self-restraint, and compulsive behaviors in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 107, 146-154 (2002).
108. Sakai, Y., Watanabe, T. & Kaga, K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 66, 63-69 (2002).
109. Nelson, L., Moss, J. & Oliver, C. A. Longitudinal followup study of affect in children and adults with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 119, 235-252 (2014).
110. Hamilton, J., Clement, W. A. & Kubba, H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78, 1548-1550 (2014).
111. Pulec, J. L. & Saadat, D. Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann-De Lange syndrome. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 641-643 (1995).
112. Brietzke, S. E. et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 151, 542-553 (2014).
113. Rosenfeld, R. M. et al. Clinical practice guidelines (update): adult sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 152, S1–S39 (2015).
114. Ashahi, Y. et al. General anaesthesia with and without intubation for patients with Cornelia de Lange syndrome. *South. Afr. J. Anaesth. Analg.* 15, 32-34 (2009).

115. Mehta, D. et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 155-162 (2016).
116. Halal, F. & Preus, M. The hand profile on de Lange syndrome: diagnostic criteria. *Am. J. Med. Genet.* 3, 317-323 (1979).
117. Braddock, R. et al. Radiologic features in Brachmannde Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 106-1013 (1993).
118. Roposch, A. et al. Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients. *J. Pediatr. Orthop. B* 13, 118–122 (2004).
119. Barboni, C. et al. A new report of Cornelia de Lange syndrome associated with split hand and feet. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 2953-2955 (2012).
120. Ruzbarsky, J. J., Scher, D. & Dodwell, E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 40-46 (2016).
121. Bettini, L. R. et al. Cervical spine malformation in Cornelia de Lange syndrome: a report of three patients. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 1520-1524 (2014).
122. Torres, M. D., Calvo, E., Fernandez Espla, F. & Gilsanz, F. Anesthetic management of an adult patient with Cornelia de Lange syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 76, 229-231 (2010).
123. Pavlidis, E., Cantalupo, G., Bianchi, S., Piccolo, B. & Pisani, F. Epileptic features in Cornelia de Lange syndrome: case report and literature review. *Brain Dev.* 36, 837-843 (2014).
124. Verrotti, A. et al. Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. *Seizure* 22, 356–359 (2013).
125. Nechay, A., Smulska, N. & Chepiga, L. Anoxic-epileptic seizures in Cornelia de Lange syndrome: case report of epileptic seizures induced by obstructive apnea. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 10, 142-144 (2006).
126. Fernández, H. H., Friedman, J. H. & Famiglietti, E. V. Probable Cornelia de Lange syndrome with progressive Parkinsonism and dystonia. *Mov. Disord.* 15, 749-751 (2000).
127. Chen, Y. W., Hung, P. L., Wu, C. K. & Tseng, P. T. Severe complication of catatonia in a young patient with Hashimoto's encephalopathy comorbid with Cornelia de Lange syndrome. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 31, 60-61 (2015).
128. Van den Berg, D. L. C. et al. *NIPBL* interacts with Zfp609 and the integrator complex to regulate cortical neuron migration. *Neuron* 93, 348–361 (2017).
129. Whitehead, M. T., Nagaraj, U. D. & Pearl, P. L. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr. Radiol.* 45, 1198–1205 (2015).
130. Vuilleumier, N. et al. Neuropathological analysis of an adult case of the Cornelia de Lange syndrome. *Acta Neuropathol.* 104, 327-332 (2002).
131. Roshan Lal, T. R. et al. Cornelia de Lange syndrome: correlation of brain MRI findings with behavioral assessment. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 190-197 (2016).

132. Mutlu, M., Dilber, B. & Aslan, Y. Cornelia de Lange syndrome associated with thoracic meningocele. *Clin. Dysmorphol.* 19, 161-163 (2010).
133. Hall, S. S., Arron, K., Sloneem, J. & Oliver, C. Health and sleep problems in Cornelia de Lange Syndrome: a case control study. *J. Intellect. Disabil. Res.* 52, 458-468 (2008).
134. Stavinoha, R. C. et al. Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 75, 215-218 (2011).
135. Rajan, R. et al. Insomnia in Cornelia de Lange syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76, 972–975 (2012).
136. Zambrelli, E. et al. Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 214-221 (2016).
137. Wulffaert, J. et al. Simultaneous analysis of the behavioral phenotype, physical factors, and parenting stress in people with Cornelia de Lange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 53, 604-619 (2009).
138. Ajmone, P. F. et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange syndrome (CdLS): preliminary results. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 165B, 223–229 (2014).
139. Reid, D., Moss, J., Nelson, L., Groves, L. & Oliver, C. Executive functioning in Cornelia de Lange syndrome: domain asynchrony and age related performance. *J. Neurodev. Dis.* 9, 29 (2017).
140. Johnson, V. Executive function and decision making in Cornelia de Lange syndrome. PhD thesis, Univ. Birmingham (2015).
141. Joosten, A. V. & Bundy, A. C. Sensory processing and stereotypical and repetitive behaviour in children with autism and intellectual disability. *Aust. Occup. Ther. J.* 57, 366-372 (2010).
142. Baker, A. E. Z., Lane, A., Angley, M. T. & Young, R. L. The relationship between Sensory processing patterns and behavioral responsiveness in autistic disorder: a pilot study. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 867– 875 (2008).
143. Bogdashina, O. Sensory perceptual issues in autism and Asperger syndrome: different sensory experiences — different perceptual worlds 2nd edn, (Jessica Kingsley Publishers, London, 2016).
144. Mazurek, M. O. et al. Anxiety, sensory overresponsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 41, 165-176 (2013).
145. Mulder, P. A. et al. Development, behavior and autism in individuals with *SMC1A* variants. *J. Child Psychol. Psychiatry* (in the press).
146. Engel-Yeger, B., Hardal-Nasser, R. & Gal, E. Sensory processing dysfunctions as expressed among children with different severities of intellectual developmental disabilities. *Res. Dev. Disabil.* 32, 1770– 1775 (2011).
147. Cascio, C. J., Lorenzi, J. & Baranek, G. T. Self-reported pleasantness ratings and examiner-coded defensiveness in response to touch in children with ASD: effects of stimulus material and bodily location. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 1528-1537 (2016).

148. Moss, J., Fitzpatrick, D., Welham, A., Penhallow, J. & Oliver, C. Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: behavioral characteristics and changes with age. *Am. J. Med. Genet.* 173A, 1566-1574 (2017).
149. Nakanishi, M. et al. Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1841-1847 (2002).
150. Moss, J. et al. Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Ment. Retard.* 113, 278-291 (2008).
151. Moss, J. et al. Social behavior and characteristics of Autism Spectrum Disorder in Angelman, Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 118, 262-283 (2013).
152. Richards, C., Moss, J., O'Farrell, L., Kaur, G. & Oliver, C. Social anxiety in Cornelia de Lange syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 1155-1162 (2009).
153. Crawford, H., Moss, J., McCleery, J. P., Anderson, G. M. & Oliver, C. Face scanning and spontaneous emotion preference in Cornelia de Lange syndrome and Rubinstein-Taybi syndrome. *J. Neurodev. Dis.* 7, 22 (2015).
154. Srivastava, S. et al. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 1400-1410 (2014).
155. Cochran, L., Moss, J., Nelson, L. & Oliver, C. Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, Fragile X, and Cri du Chat syndromes: results from a 2.5 year follow-up. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 169, 188-197 (2015).
156. Huisman, S. A. et al. Self-injurious behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 84, 483-491 (2018). This paper provides an overview of self-injurious behaviour and stresses the differences between various syndromes, including CdLS.
157. Berkson, G. & Tupa, M. Early development of stereotyped and self-injurious behaviors. *J. Early Interv.* 23, 1-19 (2000).
158. Oliver, C., Sloneem, J., Hall, S. & Arron, K. Selfinjurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome: 1. Prevalence and phenomenology. *J. Intellect. Disabil. Res.* 53, 575-589 (2009).
159. Richards, C., Groves, L., Jones, C., Moss, J. & Oliver, C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, 909-916 (2015).
160. McCracken, J. T. et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N. Engl. J. Med.* 347, 314-321 (2002).
161. Goldman, S. et al. Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 51, 30-38 (2008).
162. Moss, J., Oliver, C., Arron, K., Burbridge, C. & Berg, K. The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 572-588 (2009).
163. Leekam, S., Prior, M. R. & Uljarevic, M. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: a review of research in the last decade. *Psych. Bull.* 137, 562-593 (2011).

164. King, B. H. et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 583–590 (2009).
165. Grados, M. A., Alvi, M. H. & Srivastava, S. Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry* 30, 92-96 (2017).
166. Basile, E., Villa, L., Selicorni, A. & Molteni, M. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* 51, 671-681 (2007).
167. Moss, J. et al. A comparative study of sociability and selective mutism in autism spectrum disorder, Angelman, Cornelia de Lange, Fragile X and Rubinstein-Taybi syndromes. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 121, 465-486 (2016).
168. Crawford, H., Waite, J. & Oliver, C. Diverse profiles of anxiety related disorders in fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes. *Autism Dev. Disord.* 47, 3728-3740 (2017).
169. Mulder, P. A. et al. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, 361-366 (2017).  
*Este trabajo describe las características específicas del comportamiento de pacientes con SCdL.*
170. Sarimski, K. Analysis of intentional communication in severely handicapped children with Cornelia de Lange syndrome. *J. Commun. Disord.* 35, 483-500 (2002).
171. Hassiotis, A. et al. Randomized, single-blind, controlled trial of a specialist behavior therapy team for challenging behavior in adults with intellectual disabilities. *Am. J. Psychiatry* 166, 1278–1285 (2009).
172. Oliver, C., Berg, K., Moss, J., Arron, K. & Burbidge, C. Delineation of behavioural phenotypes in genetic syndromes. Comparison of autism spectrum disorder, affect and hyperactivity. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1019-1032 (2011).  
*Este trabajo describe las características específicas del trastorno del espectro autista (TEA) en varios síndromes, incluyendo el SCdL.*
173. Moss, J., Magiati, I., Howlin, P. & Oliver, C. Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 53, 883-891 (2012).
174. Sarimski, K. Communication, social-emotional development and parenting stress in CorneliadeLange syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 41, 70-75 (1997).
175. Arron, K., Oliver, C., Berg, K., Moss, J. & Burbidge, C. Prevalence and phenomenology of selfinjurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J. Intellect. Disabil. Res.* 55, 109-120 (2011).
176. Goodban, M. T. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 47, 1059-1063 (1993).
177. Lorusso, M. L. et al. Indicators of theory of mind in narrative production: a comparison between individuals with genetic syndromes and typically developing children. *Clin. Linguist. Phon.* 21, 37-53 (2007).
178. Snell, M. E. et al. Twenty years of communication intervention research with individuals who have severe intellectual and developmental disabilities. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 115, 364-380 (2010).



179. Fraser, W. I. & Campbell, B. M. A study of six cases of De Lange Amsterdam dwarf syndrome with special attention to voice, speech, and language characteristics. *Dev. Med. Child Neurol.* 20, 189-198 (1978).
180. Verpoorten, R. A. W. Communicatie met verstandelijk gehandicapte autisten: een multidimensioneel communicatiemodel. *Ned. T. Zorg Verstand. Gehand.* 22, 106-120 (1996).
181. Ronski, M. et al. Randomized comparison of augmented and nonaugmented language interventions for toddlers with developmental delays and their parents. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 53, 350-364 (2010).
182. Wilkinson, K. M. & Hennig, S. The state of research and practice in augmentative and alternative communication for children with developmental/ intellectual disabilities. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 13, 58-69 (2007).
183. Porter, J., Ouvry, C., Morgan, M. & Downs, C. Interpreting the communication of people with profound and multiple learning difficulties. *Br. J. Learn. Disabil.* 29, 12-16 (2001).
184. Dobson, S., Upadhyaya, S. & Stanley, B. Using an interdisciplinary approach to training to develop the quality of communication with adults with profound learning disabilities by care staff. *Int. J. Lang. Commun. Dis.* 37, 41-57 (2002).
185. Wierzba, J., Mazurkiewicz-Bełdzińska, M., Bełdzińska-Brudło, J., Potaz', P. & Banach, P. Challenges of caring for a patient with a rare disease — as demonstrated by Cornelia de Lange Syndrome. *Dev. Period Med.* 19, 511-515 (2015).
186. January, K. et al. Benefits and limitations of a multidisciplinary approach to individualized management of Cornelia de Lange syndrome and related diagnoses. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 237-245 (2016).
187. Mikołajewska, E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome — review of the literature. *Adv. Clin. Exp. Med.* 22, 571-577 (2013).
188. Ailey, S. H., Brown, P. J. & Ridge, C. M. Improving hospital care of patients with intellectual and developmental disabilities. *Disabil. Health J.* 10, 169–172 (2017).
189. Fisher, K., Haagen, B. & Orkin, F. Acquiring medical services for individuals with mental retardation in community-based housing facilities. *Appl. Nurs. Res.* 18, 155-159 (2005).
190. Dubin, S. When the patient suffers: optimization of transitions between care facilities. *Geriatr. Nurs.* 28, 298-300 (2007).
191. Davies, H., Rennick, J. & Majnemer, A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives. *Can. J. Neurosci. Nurs.* 33, 32-39 (2011). 192. Bindels-de Heus, K. G., van Staa, A., van Vliet, I., Ewals, F. V. & Hilberink, S. R. Transferring young people with profound intellectual and multiple disabilities from pediatric to adult medical care: parents' experiences and recommendations. *Intellect. Dev. Disabil.* 51, 176-189 (2013).
193. Stein, G. L. & Kerwin, J. Disability perspectives on health care planning and decision-making. *J. Palliat. Med.* 13, 1059-1064 (2010).
194. Baas, M. et al. Building treasures for rare disorders. *Eur. J. Med. Genet.* 58, 11-13 (2015).

195. Cacioppo, C. N., Conway, L. J., Mehta, D., Krantz, I. D. & Noon, S. E. Attitudes about the use of internet support groups and the impact among parents of children with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 172, 229-236 (2016).

**Cuadro complementario 1. Plantilla de tarjeta de urgencia del SCdL**



**Tarjeta de Urgencia del SCdL**

**Detalles del paciente**  
 Nombre.....  
 F.N..... Sexo.....  
 Dirección.....  
 Teléfono.....

**Detalles del médico de familia**  
 Nombre.....  
 Especialidad/Nombre clínico.....  
 Dirección.....  
 Teléfono.....  
 Nombre.....  
 Correo electrónico.....

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) se caracteriza por la discapacidad intelectual, rasgos faciales típicos, anomalías en los miembros superiores, trastornos en el crecimiento y una amplia variedad de otros signos y síntomas. Puede estar causado por mutaciones en varios genes, siendo el más común de ellos el *NPBL*

**Información general**  
**Síndrome Cornelia de Lange**  
 El paciente al que hace referencia esta tarjeta sufre

Pliegue 2

Última actualización ( / / )  
**Contactos de emergencia**  
 Nombre.....  
 Relación con el paciente.....  
 Dirección (si es diferente).....  
 Teléfono.....  
 Correo electrónico.....

Nombre.....  
 Relación con el paciente.....  
 Dirección (si es diferente).....  
 Teléfono.....  
 Correo electrónico.....

**Información para profesionales de la salud acerca del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)**

**Principales problemas médicos en el SCdL**

- Talla baja (disponibles tablas de crecimiento específicas de SCdL)
- Microcefalia
- Dificultades de alimentación a largo plazo
- Retraso del desarrollo psicomotor/ discapacidad intelectual
- Problemas en el lenguaje
- Problemas de conducta, especialmente comportamiento autolesivo
- Reflujo gastroesofágico grave y recurrente
- Estreñimiento
- Manos pequeñas, falta parcial o total de los dedos
- Pérdida de pelo
- Ptosis, blefaritis recurrente, miopía
- Criptorquidia
- *Cutis marmorata*, hirsutismo

- Convulsiones
- Problemas cardíacos
- Infecciones urinarias
- Desprendimiento de retina
- Vías respiratorias pequeñas (riesgos en anestesia)

**Problemas médicos menos frecuentes en el SCdL**

- Malformaciones cardíacas (defecto septal ventricular, estenosis valvular pulmonar)
- Hernia diafragmática
- Convulsiones
- Malrotación intestinal, atresia duodenal, páncreas anular
- Enfermedad de Perthes, luxación de caderas
- Escoliosis
- Esófago de Barrett
- Malformaciones renales
- Problemas inmunológicos
- Apiñamiento dental, caries
- Nistagmo, estrabismo
- Fisura del paladar

**Complicaciones agudas letales en el SCdL**

- Obstrucción intestinal, vólvulo
- Neumonía por aspiración (reflujo gastroesofágico/dificultades al tragar)

Se puede obtener más información sobre el SCdL en web de la Federación Mundial de Asociaciones del SCdL [www.cdslworld.org](http://www.cdslworld.org)

**Utilización de la tarjeta de urgencia sanitaria del SCdL**

La tarjeta de emergencia del SCdL permite que el equipo multidisciplinar necesario para el tratamiento del SCdL sea consciente de las acciones de otros especialistas. Además de rellenar datos personales y médicos, los cuidadores deben registrar cada visita del paciente a un especialista. Al registrar los datos de contacto y la fecha de la visita, otros especialistas pueden ponerse en contacto. Al registrar los medicamentos, su doctor puede estar seguro de que no existe un tratamiento que entre en conflicto con otros que se hayan recomendado previamente. Entre los especialistas que se deben incluir se encuentran: genetista, gastroenterólogo, cardiólogo, neurólogo, dentista, óptico, psicólogo, terapeuta ocupacional, anestesista, pediatra, trabajador social, cirujano y logopeda. Los cuidadores deben asegurarse de que incluyen la especialidad del profesional. Una vez rellena la tarjeta, pueden descargarse copias adicionales en [www.cdslworld.org](http://www.cdslworld.org)

## Parámetros vitales típicos del paciente

Saturación de oxígeno (%).....  
 Frecuencia cardíaca (lpm).....  
 Presión arterial (mmHg).....  
 Regulación térmica.....  
 Altura (cm)..... Fecha ( / / )  
 Peso (kg)..... Fecha ( / / )  
 Sonda NG Tipo de sonda y tamaño  
 Traqueotomía Ventilación mecánica  
 Dispositivo para acceso vascular

## Alergias

### Malformaciones mayores

Paladar hendido  
 Anomalías genitales: Tipo ..... Pliegue 2  
 Malrotación intestinal  
 Cirugía; Fecha ( / / )  
 Anomalía cardíaca; Tipo  
 Última evaluación; Fecha ( / / )  
 Cirugía; Fecha ( / / )  
 Malformación en miembros superiores

### Desarrollo psicomotor/cognitivo

Normal	Marginal	Discapacitado
Grado de retraso;	Leve	Moderado
	Severo	Profundo

### Comunicación verbal

Inexistente	Fuertemente limitada
Limitada	Prácticamente normal

### Problemas de comportamiento

Aniedad	Agresión	Autolesivo
Hiperactivo	Trastorno del espectro autista	

Gustos:  
 Aversiones:

## Complicaciones médicas

Reflujo gastroesofágico  
 Cirugía; Fecha ( / / )  
 Problemas de alimentación  
 Estreñimiento  
 Frecuente  Ocasional  
 Intolerancias: Lactosa  
 Gluten  Otra  
 Dieta especial  
 Convulsiones  Frecuentes  Raras  
 Tipo.....  
 Medicación.....  
 Pérdida auditiva Sensorial  
 Conductiva Leve  Moderada  
 Grave Audífonos Pliegue 1  
 Problemas visuales; Tipo.....  
 Gafas  
 Ptosis  Cirugía; Fecha ( / / )  
 palpebral  
 Vías respiratorias estrechas  
 Neumonía (recurrente); Fechas  
 Infecciones de oído (frecuentes)  
 Infecciones sinusales  
 Problemas renales; Tipo  
 Problemas de cadera; Tipo  
 Anomalías dentales Caries  
 Apiñamiento  Permite inspección  
 Otros problemas médicos  
 Tipo.....

## Medicaciones

Medicación	Dosis	Frecuencia	Motivo
------------	-------	------------	--------

## Especialistas que tratan al paciente con SCdL

Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	
Nombre	Clinica/Hospital	Teléfono	Correo electrónico
Especialidad	Fecha de visita	Tratamiento	

**Tabla 3.** Estudios realizados sobre el nivel de discapacidad intelectual en pacientes con Síndrome Cornelia de Lange.\*

Estudio	Características del participante				Puntuaciones de los pacientes según las categorías de discapacidad intelectual						
	N	Edad en años Media (DE) rango	% Varón	Confirmación molecular	Evaluación	n (%)					
						Profundo	Grave	Moderado	Leve	Marginal	Normal
Ajmone et al. (2014)	17 <sup>1</sup>	8.2 2,5-13,4	47.1	Sí	LIPS-R, GS	2 (12%)	0 (0%)	4 (23%)	1 (6%)	2 (12%)	3 (17%)
Basile et al. (2007)	56 <sup>2</sup>	10,6 (8,5) 1-31	51.8	No	LIPS-R, WS, SBIS; GS	12 (21%)	15 (27%)	15 (27%)	5 (9%)	7 (12%)	2 (4%)
Beck (1987)	36	Mediana: 16	N/A	No	Desconocido	14 (39%)	5 (14%)	7 (19%)	6 (17%)	2 (6%)	2 (6%)
Berney, Ireland & Burns (1999)	49	10,2 (7,8)	42,9	No	Desconocido	(43%)	(20%)	(18%)	(8%)	(10%)	---
Kline et al. (2007)	49	17,8 11-50	71,4	El 53% recibió examen molecular	Registros médicos	---	(51%)	(24%)	(16%)	(6%)	(4%)
Oliosio et al. (2009)	45	22,4	51,1	No	Desconocido	---	24 (53%)	17 (38%)	4 (9%)	---	---
Sarimski (1997)	27	7,1 (4,9) 1-16	44,4	No	Estimados a partir de informe de los padres	---	19 (70%)	8 (30%)	---	---	---
						<b>Media (DE); rango</b>					
Fraser et al., (1978)	6 <sup>3</sup>	14-22	100,0	No	SBIS; LIPS	IQ = <30-54)					
Kline et al. (1993)	14	3,2 – 19,0	N/A	No	SBIS; MSCA; WISC-R WPPSI-R	IQ = 53; 30-85					
Lorusso et al. (2007)	6	14,8 (13,1)	16,7	No	WPPSI, WISC-R,	IQ = 63,8 (17,7); 47-9					

Moeschler & Graham (1993)	3	0,8-13	100,0	No	Desconocido; SBIS; WISC	IQ = 63–66					
Parisi, Di Filippo & Roccella (2015)	4	5,25 4-5	75,0	No	WPPSI	VIQ = 52.8; 45–58. PIQ = 61.3; 51–66					
Huisman (2017)	39 (SMC1A)	Mediana 13 0-46	27,5	Sí	informe médico	1/20 (5%)	5/20 (25%)	8/20 (40%)	4/20 (20%)	---	2/20 (10%)
	67 (NIPBL)	Mediana 14 0-46	50,7	Sí	informe médico	11/58 (19%)	27/58 (47%)	16/58 (28%)	4/58 (7%)	---	0/58 (0%)

**VIQ** = Coeficiente Intelectual (CI) Verbal; **PIQ** = CI de rendimiento; **GS** = Escala de Griffiths; **LIPS-R** = Escala Internacional de Desempeño de Leiter-Revisada; **MSCA** = Escala de McCarthy de habilidades de niños; **SBIS** = Escala de inteligencia de Stanford-Binet; **WS** = Escalas de Welchsler; **WAIS-R** = Escala de Wechsler de inteligencia de adultos-Revisada; **WISC-R** = Escala de Wechsler de inteligencia de niños – Revisada; **WPPSI** = Escala de inteligencia de Wechsler sobre rendimiento preescolar; **WPPSI-R** = Escala de inteligencia de Wechsler de rendimiento preescolar - Revisada.

\*Los criterios de inclusión en los estudios variaron y podrían explicar en parte las diferencias en los resultados de puntuación.

<sup>1</sup> Cinco participantes no pudieron ser evaluados por razones desconocidas.

<sup>2</sup> Ocho participantes no pudieron ser evaluados formalmente debido a su nivel de discapacidad.

<sup>2</sup> Tres pacientes no pudieron ser evaluados por razones desconocidas.

**Tabla 4.** Estudios publicados referidos al grado de retraso del desarrollo en pacientes con Síndrome Cornelia de Lange.\*

Estudio	Características del participante				Evaluación	Pacientes puntuadas dentro de las categorías de retraso del desarrollo					
	N	Edad en años:	% varones	Confirmación molecular		n (%)					
		Media (DE) Rango				Profundo	Grave	Moderado	Leve	Límite	Normal
Bhuiyan et al. (2006)	36	N/A	N/A	Sí	VABS	19 (53%)	6 (16.5%)	6 (16.5%)	4 (11%)	1 (3%)	---
Marchisio et al. (2008)	50	Mediana: 6.5 1-18	46,0	No	Categorizado según lenguaje y conocimiento	---	20 (40%)	24 (48%)	6 (12%)	---	---
Moss et al. (2008)	34	12.4 (3.8) 5-18.96	47,2	No	VABS	9 (26%)	16 (47%)	6 (18%)	3 (9%)	0 (0%)	---
Nakanishi et al. (2013)	66	14,7 4 – 44	47,0	No	VABS	9 (14%)	3 (4%)	9 (14%)	35 (53%)	10 (15%)	---
Oliver et al. (2009)	54	13.9 (9.0)	46	No	VABS	27 (50%)	13 (24%)	8 (15%)	6 (11%)	---	---
Richards et al. (2009)	12	11.0 (5.2) 5.0-18.0	33,3	No	VABS	---	4 (33%)	5 (42%)	3 (25%)	---	---
Selicorni et al. (2007)	62	12,0 0.5-48.0	61,3	Sí	Desconocido	16 (26%)	0 (0%)	36 (58%)	5 (8%)	---	---
Wulffaert et al. (2009)	37	18.1 (13.0) 1.4 – 46.2	56,8	Sí	VABS	19 (51%)	6 (16%)	6 (16%)	5 (14%)	1 (3%)	---
Yan et al. (2006)	28	10,9 3-27	53,6	Sí	Basado en criterios de Gillis et al. (2004)	---	15 (54%)	9 (32%)	4 (14%)	---	---

						<b>Media (DE)</b> <b>Rango</b>
Basile et al. (2007)	56	10.6 (8.5) 1-31	51,8	No	VABS	AE (años) = 3.5 (2.9) 1.5–11
Crawford et al. (2015)	15	18.4 (9.8) 6.7-33.4	53,3	No	VABS	SS = 60 (25) 21–121
Kline et al. (1993)	36	3,2 – 19,0	N/A	No	VABS	SS = 48 20–87
Moss et al. (2005)	8	9,8 4,3-14,3	62,5	No	VABS	AE (meses) = 25 6–47
Oliver et al. (2006)	16	7,6 1,7-16,1	56,3	No	VABS	AE (meses) = 11.6 (4.9) 4–23
Srivastava et al. (2014)	41	11.4 (3.8) 5–18	43,9	No	VABS	SS = 38.3 (23.1)

---

**AE** = Equivalencia de edad; **SS** = Puntuación estándar; **VABS**= Escalas Vineland de comportamiento adaptativo; \*Los criterios de inclusión en los estudios variaron y pueden explicar en parte las diferencias en los resultados de las puntuaciones



[www.corneliadelange.es](http://www.corneliadelange.es)

ASCdL está declarada como una Entidad de Utilidad Pública

