



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**TITULO DE LA TESIS:**

**Cardiopatías congénitas y características clínicas  
en niños con Síndrome de Cornelia de Lange en el  
Instituto Nacional de Pediatría, de 1999- 2021.**

**PRESENTA:**

**DR. ADOLFO SAN ROMÁN FLORES**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

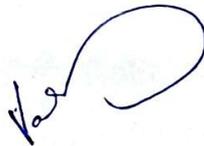
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Cardiopatías congénitas y características clínicas en niños con Síndrome de Cornelia de Lange en el Instituto Nacional de Pediatría, de 1999- 2021.**



**Dr. Luis Xochihua Díaz**  
Profesor titular del curso de pediatría



**Dra. Rosa Valentina Vega Rangel**  
Encargada del Departamento de pre y postgrado



**Dr. Jesús de Rubens Figueroa**  
Tutor de tesis



**Dra. Patricia Cravioto Quintana**  
Asesor metodológico



**Fis. Mat. Fernando Galyán**  
Asesor metodológico

## INDICE

1. TÍTULO .....	2
2. AUTORES .....	2
3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES .....	2
Historia.....	2
Epidemiología.....	2
Fisiopatología .....	3
Diagnóstico clínico.....	3
Diagnóstico diferencial.....	8
Tratamiento.....	9
Cardiopatía congénita en el Síndrome de Cornelia de Lange .....	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
5. JUSTIFICACIÓN .....	12
6. OBJETIVOS .....	13
7. HIPOTESIS .....	13
8. MATERIAL Y MÉTODO .....	13
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	16
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
12. RESULTADOS .....	17
13. DISCUSIÓN .....	21
14. CONCLUSIONES .....	25
15. BIBLIOGRAFÍA.....	25

## **1. TÍTULO**

**Cardiopatías congénitas y características clínicas en niños con Síndrome de Cornelia de Lange en el Instituto Nacional de Pediatría, de 1999- 2021.**

## **2. AUTORES**

Alumno: Dr. Adolfo San Román Flores

Tutor clínico: Dr. Jesús de Rubens Figueroa

Asesores metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana y Fis. Mat. Fernando Galván

## **3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **Historia**

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCL) es una enfermedad multisistémica con características fenotípicas, cognitivas y conductuales producidas por la mutación de algún gen participe en el complejo de las cohesinas<sup>1, 2</sup>. El primer caso fue reportado por los holandeses Gerardus y Willem Vrolik en 1849, más adelante, en 1916 por el médico alemán Brachmann, pero su primera descripción formal del síndrome fue por el pediatra holandés Cornelia de Lange en 1933 donde relata las características clínicas de dos bebés.<sup>1, 3, 4</sup> Posteriormente se han publicado varias series de pacientes como la de McArthur et.al. en 1967 con 20 pacientes y Greenwodd et. al. en 1977 donde incluyó 24.<sup>5, 6</sup> El reporte de Jackson et. al. de 1993 es la serie más extensa al incluir un total de 310 pacientes.<sup>7</sup>

### **Epidemiología**

El estudio de la prevalencia del SCL se ha buscado desde 1967 con la investigación de Beck et. al. donde obtuvieron 0.5/100 000 (8). Los estudios más actuales reportan 1 de cada 10.000 - 30.000 recién nacidos vivos.<sup>1, 2, 3</sup> Aunque, esta puede variar según la base de datos de recolección y la población de la muestra, el estudio de Barisic et.al. en donde describen la prevalencia del SCL de 1980 a 2002 en Europa, obtuvieron un resultado más alto que el reportado en la literatura, 1.6-2.2 / 100.000, mientras que la forma clásica del síndrome fue de 1/ 81.000 nacimientos.<sup>9</sup> En México y América Latina no se cuenta con reportes

de casos del síndrome, por lo que estimar su impacto en nuestra población y sistema de salud debe ser traspolado a partir de estos estudios.

### **Fisiopatología**

La etiología del síndrome es causada por la mutación de alguno de los siguientes 7 genes: NIPBL (es la mutación más frecuente detectada, 60-70%), SMC1A (5%), SMC3 (5%), RAD21 (raro), BRD4 (raro), HDCA8 (5%) y ANKRD11, los cuales participan en el complejo de las cohesinas. NIPBL actúa como regulador del complejo de cohesina, interviene en la cohesión de la cromátida hermana durante la mitosis y la unión de la cohesina a la cromatina, la mayoría de sus mutaciones son de novo. SMC1A gen ligado al cromosoma X y que afecta más a los varones, codifica la proteína A1, componente estructural del complejo de cohesina central. SMC3 codifica componentes estructurales del complejo de cohesina central, y se asocia a una mayor afección intelectual. RAD21 interactúa con las subunidades SMC1A, SMC3 y STAG, para mantener la estructura anular del complejo de cohesina. BRD4 es una proteína asociada a la cromatina. HDCA8 gen ligado al cromosoma X, codifica una histona desacetilasa que desacetila SMC3 durante la fase S. El tipo de mutación se asocia con la gravedad de presentación, por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función para NIPBL dan como resultado un fenotipo más grave, mientras que las mutaciones sin sentido de NIPBL, SMC1A y SMC3 se asocian con características clínicas más leves, además mutaciones en SMC1A se asocia a un fenotipo no característico del síndrome. <sup>1, 2, 10, 11</sup>

Existe la posibilidad de mosaicismo en el 23% de los pacientes con la forma clásica de SCL con mutación de NIPBL en mosaico, que no repercute en el fenotipo del paciente. <sup>12</sup>

### **Diagnóstico clínico**

El cuadro clínico se divide en la forma clásica y no clásica según las características clínicas presentadas, en donde las más importantes (con un valor de 2 puntos cada una): 1) Sinofris (cejas gruesas y pobladas), 2) alteraciones de la nariz (corta, reborde nasal cóncavo punta nasal hacia arriba), 3) Filtrum largo o liso, 4) Labio superior delgado o comisuras de la boca hacia abajo, 5)

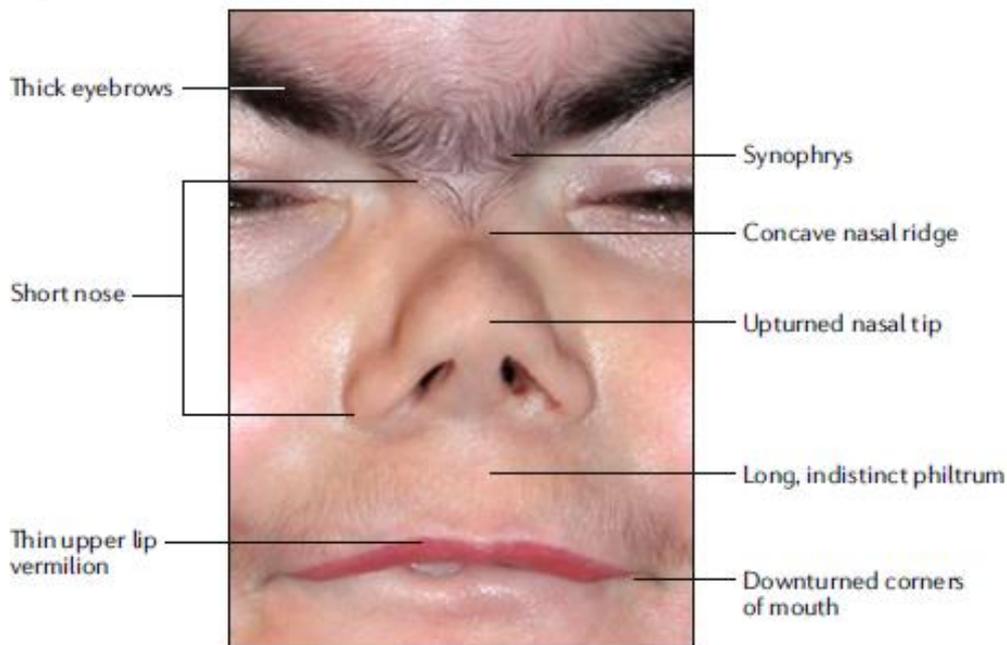
Oligodactilia o adactilia y 6) Hernia diafragmática congénita. Mientras que los criterios menos importantes (valor de 1 punto), son: 1) Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual, 2) retraso del crecimiento prenatal (<2 DE), 3) retraso del crecimiento posnatal (<2 DE), 4) microcefalia (prenatal o posnatalmente), 5) manos o pies pequeños, 6) quinto dedo corto e 7) hipertricosis. Que en caso de un puntaje de 9 a 10 puntos da diagnóstico clínico de SCL no clásico, mientras que un puntaje mayor o igual a 11 puntos es diagnóstico clínico de SCL clásico. En los casos que el puntaje sea menor o igual a 8 puntos estará indicada la realización de estudios moleculares para descartar el síndrome (**Tabla 1.**)<sup>1, 4, 13</sup>

<b>Tabla 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE PARA CLASIFICACIÓN.</b>	
<b>Características cardinales (2 puntos)</b>	
1.	Sinofris o cejas gruesas
2.	Nariz corta, reborde nasal cóncavo o punta nasal hacia arriba
3.	Surco nasolabial largo o liso
4.	Bermellón del labio superior delgado o comisuras de la boca hacia abajo
5.	Oligodactilia o adactilia en manos
6.	Hernia diafragmática congénita
<b>Características sugestivas (1 punto)</b>	
1.	Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual
2.	Retraso del crecimiento prenatal (<2 DE)
3.	Retraso del crecimiento posnatal (<2 DE)
4.	Microcefalia (prenatal o postnatalmente)
5.	Manos o pies pequeños
6.	Quinto dedo corto
7.	Hipertricosis
<b>Puntaje clínico</b>	
11 puntos, de los cuales al menos 3 son cardinales:	SCL clásico
9 o 10 puntos, de los cuales al menos 2 son cardinales:	SCL no clásico
4-8 puntos, de los cuales al menos 1 es cardinal:	se indican pruebas moleculares para SCL
<4 puntos:	insuficiente para indicar pruebas moleculares para SCL

**Tabla 1.** Tabla obtenida de Kline DA, Moss FJ, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillete PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet 2018; 19: 649-66.

Se pueden presentar otras características clínicas (**Imagen 1.**), como: Pestañas largas, puente nasal ancho o deprimido, mentón pequeño o cuadrado, paladar alto, dientes muy espaciados o ausentes, retrasos en el desarrollo o discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), hiperactividad, agresividad o comportamiento autolesivo, escoliosis, displasia de cadera, miopía, sordera, convulsiones, coloración moteada de la piel, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), paladar hendido y criptorquidia (**Tabla 2.**)<sup>1, 4, 13</sup>

**Imagen 1.**



**Imagen 1.** Imagen de las características faciales del SCL, imagen obtenida de Kline DA, Moss FJ, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillete PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet 2018; 19: 649-666.

**Tabla 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE.**

<b>Rasgos faciales</b>	<b>Musculoesqueléticos</b>
Cejas que se encuentran en la línea media	Ausencia de brazos o antebrazos
Pestañas largas	Tres o más de los siguientes o manos y pies pequeños y / o dígitos faltantes con dos o más de los siguientes:
Nariz corta, fosas nasales antevertidas	Clinodactilia de los cinco dedos
Área larga y prominente entre el labio superior y la nariz.	Pliegue palmar anormal
Puente nasal ancho o deprimido	Codo dislocado / extensión anormal del codo
Mentón pequeño o cuadrado	Juanete
Labios finos, esquinas hacia abajo.	Membrana parcial entre los dedos de los pies de 2 ° y 3 °
Paladar alto	Escoliosis
Dientes muy espaciados o ausentes	Deformidad del pecho o del esternón
<b>Crecimiento</b>	Displasia o dislocación de cadera
Peso por debajo del 5 percentil para la edad	<b>Neurosensorial / Piel</b>
Altura/longitud por debajo del 5 percentil para la edad	Ptoxis
Circunferencia de la cabeza por debajo del 5 percentil para la edad	Mal funcionamiento del conducto lagrimal o inflamación del párpado
<b>Desarrollo</b>	Miopía
Retrasos en el desarrollo o discapacidad intelectual, con el habla más afectada que las habilidades motoras	Malformación ocular o peripalpebral
Dificultades de aprendizaje	Sordera o hipoacusia
<b>Comportamiento</b>	Convulsiones
TDHA	Aspecto moteado de la piel
TOC	Exceso de vello corporal
Ansiedad	Pezones pequeños u ombligo
Itinerancia constante	<b>Otros sistemas importantes</b>
Agresión	Malformación o malrotación gastrointestinal

Comportamiento autolesivo	Hernia de diafragma
Timidez extrema o retraimiento	Reflujo gastroesofágico
Características autistas	Paladar hendido o paladar hendido submucoso
	Cardiopatía congénita
	Micropene
	Apertura de uretra en posición anormal en el pene
	Testículos no descendidos
	Malformación del tracto renal o urinario

**Tabla 2.** Tabla de las características clínicas del Síndrome de Cornelia de Lange divididas en aparatos y sistemas.

Las medidas antropométricas están por debajo del percentil 5 en la mayoría de estos pacientes, estando influenciadas por el gen mutado y comorbilidades. Es común el retraso del desarrollo psicomotor, siendo el habla y el lenguaje las áreas más afectadas (en el 96% de los casos). El 20% tiene epilepsia, siendo la más frecuente la epilepsia parcial. El ERGE presente en el 90% de los pacientes tiene una presentación atípica y predispone a neumonía por aspiración. <sup>1, 4</sup>

Además, el fenotipo se puede clasificar según su severidad considerando: Peso al nacimiento, peso postnatal, perímetro cefálico, severidad de las alteraciones en extremidades, rasgos faciales, capacidad de adaptación y el pronóstico y gravedad prevista de las discapacidades intelectuales. <sup>14, 15</sup>

Su diagnóstico puede iniciar desde la etapa preconcepcional mediante la realización de estudios genéticos de muestras de vellosidades coriales o amniocentesis ante: 1) Embarazo previo de la pareja con hijo con SCL, 2) Hallazgos ultrasonográficos o preconcepcionales sugestivos con: Oligo o polihidramnios sin causa aparente, un nivel bajo de PAPP-A en suero materno, aumento de la translucidez nucal, alteraciones anatómicas compatibles: restricción simétrica del crecimiento intrauterino con inicio en el segundo trimestre, anomalías en las extremidades, dismorfia facial (micrognatia y maxilar

prominente), aumento del grosor nucal, hernia diafragmática, malformaciones cardíacas y retraso del crecimiento fetal. <sup>1, 16</sup> Aunque todos estos hallazgos deben ser considerados con reserva, pues se tienen múltiples diagnósticos diferenciales y por la baja frecuencia de la enfermedad no es útil sospecharla en primera instancia, y se hace más complicado el que se pueden tener resultados moleculares de mutaciones nuevas en alguno de los genes implicados en su patogenia que pueden ser difícil de interpretar.

Las pruebas genéticas moleculares disponibles para el diagnóstico confirmatorio prenatal y postnatal para detectar las variantes causales son: 1) la secuenciación en panel de todos los genes implicados es la forma más eficaz. 2) Secuenciación de Sanger de NIPBL en caso de la forma clásica de SCL, como segunda opción. 3) Fibroblastos no cultivados en búsqueda de mosaicismo, en caso de que los dos estudios previos no sean concluyentes. 4) La amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) es una opción cuando los demás estudios no han podido detectar alguna mutación. <sup>1</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

En caso de un fenotipo no clásico, es posible enfrentarse a otras patologías que por la transposición de sus características clínicas dificulten el diagnóstico, pero se pueden diferenciar por: 1) Síndrome de Coffin Siris (hipoplasia o ausencia de las uñas del quinto dedo de la mano o de los pies), 2) Síndrome de Fryns (labio superior corto, macrostomía, polihidramnios prenatal y peso normal al nacer), 3) Duplicación parcial de 3q (peso normal al nacer, hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, pliegue epicantal bilateral, nariz ancha y labios normales y acortamiento rizomérico de las extremidades), 4) Síndrome de alcoholismo fetal (antecedente de consumo de alcohol durante el embarazo, ausencia de braquidactilia y lenguaje menos afectadas), 5) Síndrome de Rubinstein-Taybi (fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz picuda con columela que se extiende debajo de las narinas, sonrisa con muelas y pulgares anchos y angulados), 6) Síndrome de Roberts (labio leporino, exoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, aplanamiento malar y ala nasal hipoplasica), 7) Síndrome de rotura de Varsovia (caras alargadas, mejillas prominentes y anomalías en la pigmentación de la piel) y 8) Síndrome de KBG (tienen

macrodoncia, peso al nacer dentro de percentilas normales y menor afección cognitiva).<sup>4</sup>

### **Tratamiento**

Los pacientes deberán ser abordados para la detección temprana de las comorbilidades acompañantes. El tratamiento y la vigilancia de las malformaciones encontradas deberán ser las mismas que para los pacientes sin SCL.<sup>1</sup>

El 40% de los pacientes tienen alteraciones renales y urinarias como reflujo vesicoureteral, dilatación pélvica y displasia renal que puede causar disminución de la tasa de filtración glomerular. El reflujo gastroesofágico, el paladar hendido, la micrognatia y las alteraciones dentales pueden contribuir a problemas para la alimentación, que en caso de que no fuera posible se recomienda la nutrición enteral por sonda. Otras alteraciones intestinales poco frecuentes son la estenosis pilórica, malrotación intestinal y hernia diafragmática congénita. Se ha reportado trombocitopenia transitoria inmune, la cual tiene un comportamiento asintomático y no requiere tratamiento.<sup>1,4</sup>

Como todo paciente sindromático, a los pacientes con SCL se les recomienda un seguimiento frecuente durante la infancia, y cada 1-5 años en la adolescencia y la edad adulta, por parte de un equipo interdisciplinario.<sup>1</sup> Es importante considerar que al llegar a la edad adulta son propensos a padecer enfermedades cronicodegenativas, las cuales se pueden complicar por sus patologías de base en múltiples órganos y sistemas, aumentando la posibilidad de complicaciones.

El pronóstico de estos pacientes es determinado según el manejo multidisciplinario aportado, se han descrito casos de pacientes que llegan a los 50 años.<sup>12</sup>

Un aspecto importante para considerar es el riesgo de recurrencia dentro de una misma familia, que se ha reportado aproximadamente del 1.5%, pudiendo variar según la forma de herencia y el gen mutado.<sup>7</sup>

### **Cardiopatía congénita en el Síndrome de Cornelia de Lange**

El SCL está asociado a cardiopatías congénitas (CC), diversos estudios reportan una frecuencia que varía del 14-70%.<sup>1, 2, 4, 6, 7, 9, 17, 18, 19, 20</sup> Siendo más común su presentación aislada, en las cuales destaca: Comunicación interauricular (CIA) 13.5-30% (frecuencia general), comunicación interventricular (CIV) 11.5-30%, en donde el tipo más frecuente es el ostium secundum, estenosis pulmonar (EP) 15.4%, de la cual el tipo más frecuente es la valvular, conducto arterioso persistente (CAP) 9.6%, coartación aórtica (CoA) 7.7%, miocardiopatía hipertrófica 5.8%, válvula aórtica bicúspide 3.9%. Mientras que de forma asociada tenemos: CIV+ CIA 3.9%, CIA + EP 7.6%, CIA+ CAP 3.9%, CIV + EP 7.6%, CIA + CIV + EP 7.6%, CIA+ EP + CAP 3.9%.<sup>2, 4, 19, 20</sup> Se tienen reportes de casos de canal auriculoventricular, tetralogía de Fallot, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, estenosis tricúspide, síndrome de Shone y válvula aórtica bicúspide, sin que se encuentre asociación causal con el SCL.<sup>6, 21, 22, 23, 24</sup> La proporción de las CC en este síndrome no difiere de lo reportado en pacientes no sindromáticos cardiopatas donde las cardiopatías congénitas acianógenas con flujo pulmonar aumentado son las más comunes, a excepción de la estenosis pulmonar que se diagnosticada en una proporción menor.

Su importancia radica en que estas alteraciones están entre las principales causas de muerte en los pacientes con SCL en sus diferentes etapas de la vida secundario a sus complicaciones: 1) En la neonatal es la principal, causa el 17% de los casos, 2) durante la lactancia ocupa el segundo lugar después de las causas respiratorias (respiratorias 35% vs cardíacas 27%), 3) Niños de 1 a 18 años la mortalidad por CC disminuye de importancia, prevaleciendo las causas respiratorias (32%), gastrointestinales (18.8%), accidentes y por ultimo las cardiovasculares, 4) En la edad adulta las causas respiratorias (32%), gastrointestinales (26%), convulsiones (10%), accidentes (9%), cardiovasculares (7%) y renales son las causas más comunes en este grupo de edad.<sup>7, 25</sup> Debe considerarse que la disminución en la tasa de mortalidad por CC conforme aumenta la edad es debido a que la mayoría de los pacientes cardiopatas fallecen a edades tempranas.

Se debe considerar que la CIA, CIV y CAP son cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha y que en caso de que produzcan repercusiones hemodinámicas en la circulación pulmonar causarán insuficiencia cardíaca congestiva, con una frecuencia del 10-30%, siendo las CC la principal causa de insuficiencia cardíaca en la edad pediátrica. Pero en el caso que se prolongue, la consecuencia final será el síndrome de Eisenmenger, que consiste en una vasoconstricción irreversible de los capilares pulmonares produciendo hipertensión pulmonar y que el cortocircuito se invierta, patología producida en el 4% de los casos. No se tienen reportes del Síndrome de Eisenmenger en pacientes con SCL, probablemente a causa de que la mortalidad secundaria a CC e insuficiencia cardíaca congestiva es lo suficientemente temprana que no logran evolucionar a esta complicación final, pero en caso de que se presente el pronóstico de supervivencia se reduce drásticamente a corto plazo. <sup>26, 27</sup>

Los pacientes con SCL y CC tienen una mayor frecuencia de ingreso hospitalario durante el período neonatal (81.8% vs 65.1%) y una mayor mortalidad en comparación a los pacientes con SCL sin cardiopatía (9.6% vs 3.1%,  $p=0.09$ ). <sup>2</sup> A pesar de la baja prevalencia de pacientes con el SCL, su comorbilidad acompañante requiere seguimiento médico en todos ellos e intervención quirúrgica en el 6.9% de los casos. <sup>18</sup>

Aunado a que el SCL cuenta con retraso en las capacidades cognitivas, el factor de las CC hemodinámicamente significativas, es decir, que causa sintomatología, puede mermar aún más el neurodesarrollo en estos pacientes, principalmente en el motor fino y grueso y del lenguaje. <sup>28</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad genética rara, por lo tanto, su prevalencia e incidencia es baja tanto a nivel mundial como nacional, aunado a que posiblemente sea subdiagnosticada. Las CC que se describen asociadas al síndrome son una causa significativa de muerte en etapa pediátrica, que como en todo paciente cardiópata, que en caso que sobreviva y no se detecten sus malformaciones cardíacas después de esta etapa de la vida puede conducir a complicaciones a largo plazo.

Por lo que, como en los síndromes genéticos más comunes como el síndrome de Down, de Turner o de Williams donde se conoce ampliamente su asociación con cierto tipo de CC, resulta práctico para el médico general, el pediatra y el cardiólogo pediátrico conocer que cardiopatías se presentan con mayor frecuencia en este grupo de pacientes, ya que en caso que presenten insuficiencia cardíaca o disnea de causa no pulmonar, le permite guiarse rápidamente a su diagnóstico y tratamiento.

Algunos estudios han hecho un enfoque en las cardiopatías congénitas en el SCL, facilitado principalmente por el manejo de bases de datos implementadas en sus países. En nuestro país no existen estudios en este grupo de pacientes ni que CC son más comunes en ellos o como estas pueden afectar su pronóstico. Por tal motivo, el presente estudio describió las cardiopatías más frecuentes y su comportamiento clínico en estos pacientes, mediante la revisión del expediente clínico.

#### **4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las cardiopatías congénitas más frecuentes en pacientes pediátricos con Síndrome de Cornelia de Lange atendidos en el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, durante los años 1999-2021?

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad poco estudiada y su comprensión está en desarrollo. La importancia de un mejor abordaje cardiológico en este grupo de pacientes, así como en todo neonato o lactante con alteraciones genéticas puede mejorar su calidad y pronóstico de vida. Sumado a que en la actualidad se presenta una mayor tasa de supervivencia hasta la edad adulta en pacientes con cardiopatías congénitas, su manejo puede complicarse en etapas avanzadas de la vida.

El realizar este tipo de estudio donde se describió por primera vez las características clínicas del SCL de nuestra población y los resultados se contrastaron con la literatura internacional. Debe tenerse en cuenta que es una enfermedad poco frecuente y no representa un interés para el sector salud, pero uno de los objetivos inmersos en el protocolo es servir como ejemplo para la investigación de pacientes pediátricos con síndromes poco comunes con asociación a cardiopatías congénitas. Lo que puede permitir la elaboración de planes de tratamiento individualizados y específicos para el síndrome con énfasis en sus cardiopatías.

## **6. OBJETIVOS**

### **a) Objetivo General**

1. Determinar mediante frecuencias las cardiopatías congénitas presentes en los pacientes con Síndrome de Cornelia de Lange atendidos en el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, durante los años 1999-2021.

### **b) Objetivos Específicos**

1. Describir las variables demográficas de los pacientes pediátricos con Síndrome de Cornelia de Lange.
2. Describir las variables clínicas de los pacientes pediátricos con Síndrome de Cornelia de Lange y cardiopatía congénita.

### **c) Objetivo secundario**

1. Describir el fenotipo de los pacientes pediátricos con Síndrome de Cornelia de Lange.

## **7. HIPOTESIS**

No aplica al ser estudio retrospectivo.

## **8. MATERIAL Y MÉTODO**

**a. Clasificación de la investigación (tipo de estudio):** Observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

**b. Universo de estudio (población a estudiar):** Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de Síndrome de Cornelia de Lange atendidos en el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, durante los años 1999-2021.

**-Criterios de inclusión.**

1. Expedientes de los pacientes con diagnóstico clínico de SCL atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Expedientes de los pacientes de ambos sexos.
3. Expedientes de los pacientes <18 años.
4. Expedientes de los pacientes con evaluación mediante ecocardiograma transtorácico por el Servicio de Cardiología Pediátrica.

**-Criterios de exclusión.**

1. Ausencia del expediente clínico físico o electrónico.
2. Expediente de los pacientes en donde se refiera el diagnóstico o sospecha de una segunda enfermedad genética, se dude o descarte el diagnóstico de SCL.

**c. Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.**

Expediente de los pacientes con diagnóstico clínico de SCL por parte del Servicio de Genética atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que tengan expediente físico o electrónico, en donde cuenten con nota médica por parte del Servicio de Cardiología Pediátrica, quienes especifiquen sobre si cuentan con patología cardiaca o corazón estructuralmente sano, características clínicas, tratamiento y estado actual de vida, así como la causa de defunción.

**d. Tabla de variables**

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente determinado por las características de los genitales externos según el expediente clínico electrónico	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Edad</b>	Edad en años según el expediente clínico electrónico	Cuantitativa	Años
<b>Peso</b>	Peso en kilos según el expediente clínico electrónico	Cuantitativa	Kg
<b>Talla</b>	Talla en cm según el expediente clínico electrónico	Cuantitativa	cm
<b>Cardiopatía congénita</b>	Diagnostico o no de cardiopatía congénita por el servicio de Cardiología Pediátrica del hospital o en otro hospital mediante ecocardiograma transtorácico, cateterismo o cirugía cardiotorácica	Nominal	Si= 1 No=0
<b>Tipo de Cardiopatía congénita</b>	Cardiopatía congénita diagnosticada por el servicio de Cardiología Pediátrica del hospital o en otro hospital mediante ecocardiograma transtorácico, cateterismo o cirugía cardiotorácica.	Nominal	CAP=1 CIA=2 CIV=3 EP=4

<b>Categoría de Ross</b>	Puntaje de dificultad respiratoria en pacientes pediátricos por causa cardíaca.	Ordinal	I=1 II=2 III=3 IV=4
<b>Tratamiento</b>	Tratamiento de la cardiopatía congénita anotado en el expediente clínico electrónico.	Nominal	No=1 Médico=2 Cateterismo=3 Cirugía=4
<b>Estatus final</b>	Estado final del paciente anotado en el expediente clínico electrónico. En caso que sea mayor de 18 años, se considera que fue dado de alta del hospital.	Nominal	Vivo=1 Muerte=2 Alta=3
<b>Causa de muerte</b>	Causa de muerte anotado en el expediente clínico electrónico, tanto como causa básica, primaria, secundaria o terciaria de causa de muerte.	Nominal	Resp=1 Choque sept=2 Choque cardio=3 Rupt aort=4 Hipoxia=5 Otra=6

## 9. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se usó un muestreo por conveniencia, se usaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a partir de una base de datos proporcionada por el servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría de pacientes con SCL atendidos desde los años 1999 al 2021. Con lo que se esperó obtener un tamaño de muestra final de aproximadamente 30 pacientes.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas como peso y talla se describieron con media y mediana y sus medidas de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos), para lo que se usó el paquete “doBy”. Las variables cualitativas (nominales y ordinales) como sexo, tipo de cardiopatía congénita o categoría de Ross se describieron en porcentajes. La obtención de las frecuencias se realizó mediante el paquete “gmodels” para la obtención de la “CrossTable”, con lo que se usó el programa R i386 4.0.2 para Windows.

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

Se obtuvo la información de la base de datos del Servicio de Cardiología Pediátrica y de los expedientes clínicos de los pacientes desde 1999 al 2021 del Instituto Nacional de Pediatría, con la única finalidad de cumplir los objetivos del estudio y cuya información se usó para aumentar los conocimientos académicos y epidemiológicos. La información se manejó con confidencialidad, sin divulgar datos personales de los pacientes del estudio. Se considera que el estudio no tiene riesgos debido a que es una revisión de los datos del expediente clínico de los pacientes. La información es resguardada por el tesista y tutores.

## **12. RESULTADOS**

Se obtuvieron un total de 22 expedientes, con una media de edad de 11.7 años (DE 7.93, mediana 10.37, RIQ 10.41). El promedio de edad de los pacientes al momento de ser valorados por el servicio de Cardiología fue de 67.9 meses (DE 68.8, mediana 39, RIQ 116), la media de talla fue de 109.3 cm (DE 36.7, mediana 115.5, RIQ 61.75) y peso de 25.1 kg (DE 18.2, mediana 23.2, RIQ 33.7). El 50% fueron mujeres. De los pacientes incluidos, 8 (36.3%) tuvieron cardiopatía congénita, sin predominio de género y fueron valorados cardiológicamente con un promedio de edad de 23.37 meses (DE 28.0, mediana 10, RIQ 33.5). Los pacientes con SCL sin cardiopatía congénita fueron estudiados por el servicio al promedio de edad de 93.46 meses (DE 72.91, mediana 93, RIQ 132.7).

Las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Cornelia de Lange fueron ordenadas por frecuencia: 21 (95.4%) presentaron retraso en el

neurodesarrollo (el cual se observó en 7 pacientes con cardiopatía), 20 (91%) tuvieron alteraciones en las extremidades superiores como 5° dedo corto, manos pequeñas, oligodactilia, adactilia o clinodactilia (presente en todos los pacientes con cardiopatía), las cejas arqueadas y pobladas (sinofris) y la hipertrichosis se presentaron en 19 (86.3%) de los pacientes (presente en 7 de los cardiópatas), las pestañas largas en 18 (81.8%) de los cuales 7 eran cardiópatas, la talla baja y la microcefalia fue reportada en 16 (72.7%) que en pacientes cardiópatas se observó en 6 de estos, las alteraciones en la nariz (corta o fosas nasales antevertidas) en 15 (68.1%) de los cuales 7 eran cardiópatas, el reflujo gastroesofágico o las alteraciones de la mecánica de la deglución se presentó en la mitad de los pacientes (6 tenían cardiopatía), con la misma frecuencia se reportó la frente estrecha (de los cuales 5 eran cardiópatas) y el cuello corto (4 con cardiopatía). La implantación baja de las orejas y paladar ojival 10 (45.4%) de los cuales 4 tenían cardiopatía.

Con una menor frecuencia se presentó el pliegue transversal y el comportamiento agresivo en 9 (40.9%) de los cuales 2 tenían cardiopatía, la hipoacusia o sordera se reportó en 7 (31.8%) en donde 3 eran cardiópatas, las crisis convulsivas se presentaron en 6 (27.2) de los cuales 5 tenían cardiopatía, la criptorquidia en 5 (22.7%) de estos 2 fueron cardiópatas, el pectus excavatum, los genitales hipoplásicos y paladar alto en 4 (18.1) de los cuales 2 tenían cardiopatía, con la misma frecuencia se reportó los incisivos centrales separados (diastema) pero uno era cardiopata. El mentón cuadrado, los pezones pequeños y la displasia congénita de cadera en 3 (13.6%) de los cuales en cada característica 2 eran cardiópatas, con la misma frecuencia la boca hacia abajo, escoliosis y xerosis en donde uno se acompañó de cardiopatía, mientras que, la miopía, el antecedente de otitis y el paladar hendido, únicamente en los no cardiópatas. La ptosis palpebral se presentó en 2 (9%) donde uno era cardiopata, con la misma frecuencia las alteraciones oculares y del tracto urinario pero en ningún cardiopata. Las alteraciones en el conducto lagrimal y la piel moteada se observaron en un paciente (4.5%) no cardiopata. La hernia diafragmática y la hipospadia no fueron reportadas. **Tabla 1.**

<b>Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con SCL</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>Num (%)</b>
Retraso en el neurodesarrollo	21 (95.4)
Alteraciones en las extremidades	20 (91)
Sinofris	19 (86.3)
Hipertriosis	19 (86.3)
Pestañas largas	18 (81.8)
Talla baja	16 (72.7)
Microcefalia	16 (72.7)
Alteraciones de la nariz	15 (68.1)
ERGE/AMD	11 (50)
Frente estrecha	11 (50)
Cuello corto	11 (50)
Implantación baja de orejas	10 (45.4)
Paladar ojival	10 (45.4)
Pliegue transversal	9 (40.9)
Agresividad	9 (40.9)
Sordera/hipoacusia	7 (31.8)
Crisis convulsivas	6 (27.2)
Criptorquidia	5 (22.7)
Pectus excavatum	4 (18.1)
Genitales hipoplásicos	4 (18.1)
Paladar alto	4 (18.1)
Distema	4 (18.1)
Mentón cuadrado	3 (13.6)
Pezones pequeños	3 (13.6)
Displasia congénita de cadera	3 (13.6)
Boca hacia abajo	3 (13.6)
Escoliosis	3 (13.6)
Xerosis	3 (13.6)
Miopía	3 (13.6)
Antecedente de otitis	3 (13.6)
Paladar hendido	3 (13.6)
Ptosis palpebral	2 (9)
Alteraciones oculares	2 (9)
Alteración del tracto urinario	2 (9)
Alteraciones del conducto lagrimal	1 (4.5)

Piel moteada	1 (4.5)
Hernia diafragmática	0
Hipospadia	0

**Tabla 1.** Las características clínicas más frecuentes fueron retraso en el neurodesarrollo, alteraciones en las extremidades, sinofris e hipertricosis. ERGE/AMD= Enfermedad por reflujo gastroesofágico/alteración de la mecánica de la deglución.

Las cardiopatías reportadas de manera aislada fueron: Conducto arterioso persistente en 2 pacientes (25%), comunicación interauricular en 2, estenosis pulmonar en 2 y foramen oval en otros 2, comunicación interventricular en 1 (12.5%) y estenosis aórtica en 1. De manera asociada: Un paciente presentó CAP + CIA y otro CIA + EP. La clase funcional por Escala de Ross fue: clase funcional I en 7 pacientes, mientras que la clase III en el paciente con CAP + CIA. El tratamiento médico fue administrado en 2 pacientes (uno de ellos con el CAP + CIA y el segundo con EP), otros dos fueron operados, uno por intervencionismo (CAP) y el otro por cirugía (EA). No se reportó mortalidad ni complicaciones secundarias al tratamiento de las cardiopatías. **Tabla 2.**

<b>Tabla 2. Frecuencia y comportamiento clínico de las cardiopatías congénitas en pacientes con SCL</b>											
Exp.	Sexo	CAP	CIA	CIV	EP	FO	EAo	Ross	Trat.M	Interv	Cx
1	F					X		I			
2	F	X						I		X	
3	M						X	I			X
4	M	X	X					III	X		
5	M			X				I			
6	F		X		X			I			
7	F					X		I			
8	M				X			I	X		

**Tabla 2.** Se reportó una mayor frecuencia de las cardiopatías acianógenas con flujo pulmonar aumentado (CAP y CIA), seguido por las cardiopatías acianógenas con aumento de presión (EP y EAo), la clase funcional más prevalente fue I de Ross. CAP= Conducto arterioso persistente, CIA= Comunicación interauricular, CIV= Comunicación interventricular, EP= Estenosis pulmonar, FO= Foramen oval permeable, EAo= Estenosis aórtica, Trat. M= Tratamiento médico, Interv= Tratamiento por intervencionismo, Cx= Tratamiento por cirugía.

### **13. DISCUSIÓN**

El 36% de los pacientes se presentaron con cardiopatía congénita, lo que hace necesario la valoración cardiológica ante pacientes con sospecha y diagnóstico del síndrome para descartarlas. Se encontró que las cardiopatías más frecuentes fueron de hiperflujo pulmonar (CAP y CIA), de tipo obstructiva (EP) y el foramen oval permeable, lo que representa una mayor frecuencia de las cardiopatías acianógenas en este síndrome, por lo que en caso de clínica de insuficiencia cardíaca se debe sospechar en estas para valorar el inicio de tratamiento. Por lo limitado que fue la cohorte es difícil señalar cuál es la asociación de cardiopatías más frecuente. Además debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes tiene una buena clase funcional y que por lo tanto la malformación cardíaca puede no repercutir seriamente en su crecimiento y pronóstico. En nuestra cohorte no se reportaron muertes por causa cardiovascular. Otro hallazgo interesante es que los pacientes con cardiopatía congénita fueron valorados por el servicio de Cardiología pediátrica a una edad más temprana que aquellos sin cardiopatía agregada. Las características clínicas más frecuentes fueron el retraso en el neurodesarrollo, las alteraciones en las extremidades superiores, la sinofris y la hipertriosis.

Los resultados encontrados pueden ser explicados por la base genética del síndrome mismo, es decir, la predisposición de las malformaciones cardíacas es mayor en aquellos pacientes con síndromes genéticos. Esto apoyado a que las cardiopatías reportadas se relacionan con alteraciones embriológicas tempranas.

Nuestros resultados sobre la frecuencia de las cardiopatías congénitas coincide con varios estudios previos con algunas diferencias a resaltar, por ejemplo, en el estudio transversal y analítico de Ayarza et. al. en donde incluyeron 149 pacientes con SCL, encontraron que la frecuencia de cardiopatía es del 35%, siendo más común de manera aislada la estenosis pulmonar (15%), la comunicación interauricular (13.5%), la comunicación interventricular (11.5%) y el conducto arterioso persistente (9.6%), mientras que de manera asociada CIV + CIA, CIA + EP + CAP, CIA + CAP en el 3.9% respectivamente. Es de destacar que reportaron una diferencia estadísticamente significativa de hipoacusia en los pacientes con cardiopatía en contraste con aquellos sin estas alteraciones (43.5 vs 18.9%,  $p=0.002$ ), en nuestro estudio la hipoacusia se encontró en 3 de los 8 pacientes reportados con cardiopatía (37%), mientras que 4 sin cardiopatía (28%) padecieron esta alteración, lo que aparentemente representa una frecuencia similar. Además, reportaron menor frecuencia de comportamiento agresivo en los pacientes con cardiopatía (11.6 vs 29.2%,  $p=0.02$ ), diferente a lo que encontramos (25 vs 50%). Cabe señalar que este fue el único estudio que consideró al conducto arterioso persistente dentro de las cardiopatías a reportar.

2

En el estudio de Selicorni et. al en donde contaron con una cohorte de 87 pacientes, reportaron una frecuencia similar del 32%, de los cuales la EP también fue la más frecuente (35.7%), seguido de la CIA (14%) y CIV (14%). Lo interesante es que reportaron cardiopatía congénita aislada en el 85.8% y asociada en el 14.3%, similar a la nuestra, en donde es más común la presentación aislada (75 vs 25%). Además, encontraron una mayor frecuencia de cardiopatía congénita en el sexo femenino, con significancia estadística,  $p= 0.02$ , mientras que en nuestro estudio no se reportó predominio de género. En su cohorte el 7% necesitaron cirugía y el otro 93% seguimiento médico, en contraste con nuestro estudio, donde la cirugía se requirió en un paciente. <sup>18</sup>

En otro estudio, el de Greenwood et. al. con una muestra de 24 pacientes se reportó una frecuencia del 29% de cardiopatías congénitas, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar (uno de estos asociado con atresia tricuspídea).<sup>6</sup>

En el estudio de Tsukahara et. al. donde se juntaron 50 pacientes, de los cuales el 26% tuvo cardiopatía, con predominio en hombres (1.6:1), las cardiopatías más comunes fueron la CIV y CIA, representando cada una el 30% de manera aislada, mientras que la estenosis pulmonar solo se presentó asociada con 2 casos de CIV, uno con CIA y otro con tetralogía de Fallot. En nuestra cohorte, uno de los casos con EP se asoció con CIA. <sup>19</sup>

En otro estudio de Chatfield et. al. en donde incluyeron 479 pacientes, de los cuales el 70% presentaron malformación cardíaca (siendo la cohorte con la mayor frecuencia de estos defectos al nacimiento reportados en la literatura), también se reportó una mayor frecuencia aislada de la estenosis pulmonar (9%), seguido de los defectos de los tabiques: CIV (6%) y CIA (5.6%), siendo la tetralogía de Fallot y en segundo lugar la doble salida del ventrículo derecho las cardiopatías cianógenas más comunes. De manera asociada lo más frecuente fue la CIV + CIA en el 1.8%. Es interesante resaltar que encontraron una mayor frecuencia de cardiopatías en el fenotipo grave y moderado, así como defectos más complejos y del tipo cianógenas casi exclusivamente en pacientes con estos fenotipos, lo que contrasta con nuestros resultados, debido a que ninguno de nuestros pacientes presentó este tipo de alteraciones cardíacas. <sup>17</sup>

En el estudio de Barisic et. al. se reportó una frecuencia del 45.2%, las más frecuentes fueron la CIV (14%), la CIA (10.8%) y la EP (9.7%). Las cardiopatías cianógenas más comunes fueron la TGA y la Tetralogía de Fallot (2.2%). Además, encontraron que las malformaciones congénitas extracardiacas asociadas más frecuentes fueron las alteraciones de las extremidades (73.1%), malformaciones del sistema nervioso central (40.2%) y el labio paladar hendido (21.7%), siendo que el 68% de las malformaciones importantes no fueron detectadas de manera prenatal. <sup>9</sup>

Uno de los estudios con mayor tamaño de muestra (310 pacientes), de Jackson et. al. el 13.9% tenían cardiopatía congénita, las más frecuentes fueron la CIA (21%), CIV (16.7%) y EP (11.6%). Siendo ésta la tercera causa de mortalidad en

el caso de cardiopatía grave complicada por el pequeño tamaño del niño (se reportó un caso de ventrículo único y otro de tetralogía de Fallot grave).<sup>7</sup>

En nuestra cohorte no se reportaron muertes por causa cardiovascular, se encontró que un paciente no cardiópata murió por complicaciones secundarias a enfermedad renal, en el estudio de Schrier et. al. se reportó que las cardiopatías congénitas se encontraban entre las tres principales motivos de muerte en estos pacientes durante la edad pediátrica, acentuándose durante la etapa neonatal, donde ocupa la primera causa.<sup>25</sup>

En el estudio de Ireland et. al., en donde describieron las características fenotípicas en 31 pacientes, con una mayor frecuencia del tipo clásico, la microcefalia, sinofris, pestañas largas, el philtrum alargado y los labios delgados fueron las más consistentes al presentarse en todos estos, algo limitado al no incluirse varias de las características reportadas en la literatura.<sup>13</sup>

Se puede concluir junto con los estudios previos, que la frecuencia de las cardiopatías en el SCL corresponde desde la cuarta a tercera parte de estos, similar al presente estudio. Y que, lo más común es la comunicación interventricular, la comunicación interauricular y la estenosis pulmonar, mientras que en el presente trabajo este último no fue tan importante y si lo fue el conducto arterioso persistente.

La ventaja de nuestro estudio es que fue realizado en un Instituto que es referente a nivel nacional para el abordaje de síndromes genéticos, aunque por la baja frecuencia de esta enfermedad y la posible no referencia de pacientes a un tercer nivel de atención, no se cuenta con un tamaño de muestra mayor. A pesar de este defecto, nuestros resultados concuerdan con otros trabajos.

La perspectiva a futuro es continuar con el registro de los pacientes con SCL que se atienden en nuestro Instituto, y que al igual que otros síndromes, realizarse estudios a nivel cardiológico.

## 14. CONCLUSIONES

La tercera parte de los pacientes con síndrome de Cornelia de Lange en México padecen de cardiopatía congénita, siendo lo más frecuente el conducto arterioso persistente, la comunicación interauricular, la estenosis pulmonar y el foramen oval permeable, de tal forma que está indicada la realización de estudio cardiológico mediante ecocardiograma.

El 25% de las cardiopatías en los pacientes con SCL corresponde al foramen oval permeable, por lo que es conveniente durante su estudio cardíaco la prueba de contraste con ecocardiograma.

Es común que el comportamiento clínico de las cardiopatías congénitas en estos pacientes sea asintomático y de baja morbimortalidad.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillete PM, SL Ishman, LM Kerr, AV Levin, PA Mulder, FJ Ramos, J Wierzba, PF Ajmone, D Axtell, N Blagowidow, A Cereda, A Costantino, V Cormier-Daire, D FitzPatrick, M Grados, L Groves, W Guthrie, S Huisman, FJ Kaiser, G Koekkoek, M Levis, M Mariani, JP McCleery, LA Menke, A Metrena, J O'Connor, C Oliver, J Pie, S Piening, CJ Potter, AL Quaglio, E Redeker, D Richman, C Rigamonti, A Shi, Z Túmer, IDC Van Balkom, RC Hennekam. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018 Jul 11; 19: 649-66.
2. Ayerza CA, Puisac VB, Teresa R ME, Hernández MM, Ramos F FJ, Pie JJ. Cornelia de Lange syndrome: congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (barc).* 2017 Oct 11; 149: 300-02.
3. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz DI, Musio A. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange síndrome. *Hum Mutat.* 2013 Dic; 34 (12): 1-17.
4. Boyle MI, Jespersgaard C, Brondum NK, Bisgaard AM, Túmer z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet.* 2014 Sept 11; 88: 1-12.

5. McArthur, R. G., & Edwards, J. H. De Lange syndrome: report of 20 cases. *Canadian Medical Association journal*. 1967 Apr 29; 96 (17): 1185–98.
6. Greenwood RD, Sommer A, Craenen J, Waldman JD, Rosenthal A. Congenital heart disease in de Lange's syndrome. *South Med J*. 1977 Ene: 70: 80-81.
7. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. *American Journal of Medical Genetics*, 1993 Nov 15; 47 (7): 940–46.
8. Beck B. Epidemiology of Cornelia de Lange's syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1976 Sept: 65 (5): 631-38.
9. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, Wellesley D, Dolk H. Descriptive Epidemiology of Cornelia de Lange Syndrome in Europe. *Am J Med Genet A*. 2008 Ene 1; 146 (1): 51-9.
10. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodriguez C, Arnedo M, Loeys B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz I. Mutations in cohesion complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2007 Mar; 80: 485–94.
11. Gervasini C, Russo S, Cereda A, Parenti I, Masciadri M, Azzollini J, Melis D, Aravena T, Doray B, Ferrarini A, Garavelli L, Selicorni A, Larizza L. Cornelia de Lange individuals with new and recurrent SMC1A mutations enhance delineation of mutation repertoire and phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct 2; 161 (11): 2909-19.
12. Huisman, SA, Redeker, EJW., Maas, SM, Mannens, MM, Hennekam, R. C. M. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2013 Mar 15; 50 (5), 339–44.
13. Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *American Journal of Medical Genetics*. 1993 Mar 3; 47 (7): 959–64.
14. Cereda A, Mariani M, Rebora P, Sajeva A, Ajmone PF, Gervasini C, Selicorni, A. A new prognostic index of severity of intellectual disabilities

- in Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2016 May 5; 172 (2): 179–89.
15. Bhuiyan ZA, Klein M, Hammond P, van Haeringen A, Mannens MM, Van Berckelaer-Onnes I, Hennekam RC. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia De Lange syndrome: the Dutch experience. *Journal of medical genetics*. 2006 Jul; 43 (7): 568–75.
  16. Clark DM, Sherer I, Deardorff MA, Byrne JL, Loomes KM, Nowaczyk MJ, Jackson LG, Krantz, ID. Identification of a prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 CdLS pregnancies. *American journal of medical genetics*. 2012 Ago; 158 (8): 1848–56.
  17. Chatfield KC, Schrier SA, LLi J, Clark D, Kaur M, Kline AD, et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange síndrome: phenotype and genotype análisis. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun 27; 158 (10): 2499-05.
  18. Selicorni A, Colli AM, Passarini A, Milani D, Cereda A, Cerutti M, et al. Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Feb 27; 149: 1268-72.
  19. Tsukahara M, Okamoto N, Ohashi H, Kuwajima K, Kondo I, Sugie H, et al. Brachmann-de Lange syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet*. 1998; 75: 441-42.
  20. Mehta AV, Ambalavanan SK. Occurrence of congenital heart disease in children with Brachmann-de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 1997 Feb 17; 71(4): 434–35.
  21. Limongelli G, Russo S, Digilio MC, Masciadri M, Pacileo G, Fratta F, Larizza L. Hypertrophic cardiomyopathy in a girl with Cornelia de Lange syndrome due to mutation in SMC1A. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010 Feb 8; 152 (8), 2127–29.
  22. Oudit GY, Chow CM, Cantor WJ. Calcific bicuspid aortic valve disease in a patient with Cornelia de Lange syndrome: linking altered Notch signaling to aortic valve disease. *Cardiovasc Pathol*. 2006 Feb 28;15(3):165-67.
  23. Wenger TL, Chow P, Randle SC, Rosen A, Birgfeld C, Wrede J, Javid P, King D, Manh V, Hing AV, Albers E. Novel findings of left ventricular non-compaction cardiomyopathy, microform cleft lip and poor vision in patient

- with SMC1A-associated Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Nov 7; (2):414-20.
24. Smits P, Saada A, Wortmann SB, Heister AJ, Brink M, Pfundt R, Miller C, Haas D, Hantschmann R, Rodenburg RJ, Smeitink JA, van den Heuvel LP. Mutation in mitochondrial ribosomal protein MRPS22 leads to Cornelia de Lange-like phenotype, brain abnormalities and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2010 Dic 29; 19 (4): 394-99.
25. Schrier S, Sherer I, Deardoff MA, Clark D, Audette L, Gillis LA, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literatura. *Am J Med Genet A*. 2011 Dic; 155: 3007-24.
26. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17; 120 (6): 978-94.
27. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, Berger F, Baumgartner H; German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2016 Feb 2; 37(18): 1449-55.
28. Polat S, Okuyaz C, Hallioğlu O, Mert E, Makharoblidze K. Evaluation of growth and neurodevelopment in children with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2010 Ago 12; 53 (3): 345-49.