



EL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS-CONDUCTUALES

Autores: Katherine de la Caridad Garrido-Benítez ^I; Nordys Margarita Morales-Llópiz ^{II}; Yunior Meriño-Pompa ^{III}

^I Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Granma, Cuba.

^{II} Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Especialista de Primer Grado en Embriología Clínica. Profesora Asistente. Departamento de Embriología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Granma, Cuba

^{III} Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley". Manzanillo, Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: kgarrido226@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo poco frecuente, genéticamente heterogéneo que debe su nombre a la pediatra holandesa Cornelia de Lange, caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, rasgos faciales distintivos, sinofris, hirsurtismo, retraso mental y micromelia, entre otros.

Objetivo: describir las principales características cognitivas-conductuales del síndrome de Cornelia de Lange, teniendo en cuenta su definición, etiología, síntomas y signos, diagnóstico, tratamiento y esperanza de vida de los pacientes que lo padecen.

Método: se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de las ediciones más actualizadas de los libros clásicos de Genética, Embriología y Obstetricia además de



las bases de datos online como: Medline, Scielo, Scopus, Ebsco, Google académico, entre otras, revisándose un total de 26 bibliografías.

Desarrollo: las causas de este síndrome son genéticamente heterogéneas. El diagnóstico prenatal está limitado a la detección de anomalías mayores, ya que los rasgos fenotípicos distintivos del mismo no son fácilmente detectables. Su tratamiento varía según los signos y síntomas presentes en cada persona.

Conclusiones: la mayoría de niños(as) con este trastorno, sobreviven hasta llegar a ser adultos, aunque los que tienen complicaciones más severas, requerirán asistencia y supervisión a través de toda su vida.

Palabras clave: Síndrome de Cornelia de Lange; Desarrollo psicomotor; Mutaciones genéticas; Enfermedades genéticas.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome; Psychomotor development; Genetic mutations; Genetic diseases.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas constituyen un amplio grupo entre las que afectan a la población pediátrica, incrementando de forma constante la mortalidad infantil en países desarrollados y en vías de desarrollo, además de ser también responsables de gran parte de los ingresos en hospitales pediátricos⁽¹⁾.

Dentro de las enfermedades genéticas se encuentra un síndrome muy característico y poco conocido: el síndrome de Cornelia de Lange, el cual debe su nombre a la doctora Cornelia de Lange, una pediatra holandesa nacida en 1871 que fue pionera de la Medicina y se convirtió en una erudita clásica y una autoridad decisiva en la pediatría de la primera mitad del siglo veinte. En el año 1933 describió y publicó dos casos con apariencia clínica notable y con sorprendente semejanza entre sí ^(2,3).

El síndrome de Cornelia de Lange es una alteración genética que afecta el desarrollo físico e intelectual del paciente en el que se presentan unos rasgos faciales típicos y pueden existir severas anormalidades en el desarrollo apreciándose un desorden multisistémico marcado por retraso en el crecimiento. Constituye un trastorno poco



frecuente, genéticamente heterogéneo, producido por una hipoplasia del mesénquima embrionario debido a una anomalía cromosómica que genera alteraciones en el sistema nervioso, musculoesquelético y gastrointestinal junto a malformaciones craneofaciales y de las extremidades, caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, rasgos faciales distintivos, sinofris, hirsutismo, retraso mental y micromelia, entre otros ⁽³⁻⁵⁾.

En 2004, investigadores del Children's Hospital of Philadelphia descubrieron un gen cuya mutación es responsable del síndrome (gen NIPBL localizado en la región 5p13-14 del cromosoma 5), y que causa alrededor de la mitad de los casos de Cornelia de Lange. En 2006, fue encontrado un segundo gen (SMC1A en la región Xp11.2 del cromosoma X), por científicos italianos. El mismo equipo de investigación de Filadelfia que descubrió el primero, halló un tercer gen en 2007, el gen SMC3 en la región 10q25 del cromosoma 10. Estos dos últimos genes parecen correlacionarse con una forma más suave del síndrome⁽⁶⁾.

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) afecta por igual a hombres y mujeres con un ligero predominio de mujeres: 176 frente a 134 hombres (1.3/1) en una revisión de 310 pacientes, tampoco discrimina por raza u origen étnico. Aunque son esporádicos los casos que presentan este síndrome, el mismo se ha descrito en varias familias y en gemelos, con consanguinidad entre los padres y con anomalías cromosómicas, además de declararse algunos aspectos epidemiológicos en ciertas series. Las investigaciones a nivel mundial, al respecto están relacionadas con el favorecimiento del desarrollo psicomotor a través de estrategias de intervención fisioterapéutica^(6,7).

Actualmente se estima que su prevalencia se encuentra entre 1:10 000 y 1:30 000 nacimientos y se relaciona genéticamente con alteraciones en la cohesión cromosómica. En Europa, la prevalencia al nacimiento de este síndrome se ha estimado en 1:80 000. En Cuba existen pocas investigaciones sobre este síndrome, por los pocos casos diagnosticados. En el centro de rehabilitación Julio Díaz se aplicó tratamiento fisioterapéutico a dos casos, lográndose avances en su desarrollo motor. En la provincia de Granma (municipio de Manzanillo), existe un caso diagnosticado al que se realizó una evaluación a los 4 meses de edad, publicado en la revista Correo Científico Médico de Holguín, lo cual constituye un referente para el presente estudio^(7,8).



En la actualidad, existen grupos de apoyo y organizaciones de ayuda que son de gran utilidad para que los diagnosticados con esta enfermedad puedan relacionarse con otros pacientes y familias. Gran parte de ellos proporcionan información centrada en el paciente, e impulsan la investigación para desarrollar mejores tratamientos y para encontrar posibles curas. Son de gran ayuda para realizar estudios investigativos y utilizar recursos y servicios relevantes, pues muchas de estas organizaciones tienen asesores médicos expertos o pueden proporcionar listas de médicos y/o clínicas⁽⁸⁾.

A pesar de ser una enfermedad genética poco frecuente, el hecho de que el único caso diagnosticado históricamente en Manzanillo pertenezca a la misma área de salud de las autoras constituyó la motivación para realizar una profunda revisión de las causas de este trastorno, así como el tratamiento y esperanza de vida, entre otros aspectos, para contribuir de alguna manera a la prevención de estos desórdenes y con ello reducir la morbimortalidad pediátrica.

Problema Práctico: Dificultad para el diagnóstico prenatal de niños con el síndrome de Cornelia de Lange.

Problema Científico: ¿Cuáles son las principales características cognitivas-conductuales del síndrome de Cornelia de Lange?

Objetivo: Describir las principales características cognitivas-conductuales del síndrome de Cornelia de Lange.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica electrónica y manual de las ediciones más actualizadas de los libros clásicos de Genética, Embriología y Obstetricia y de las bases de datos online como: PubMed, Scielo, Scopus, Ebsco, Google académico, entre otras, de artículos sobre el síndrome de Cornelia de Lange publicados en el período comprendido de 2018-2023 principalmente, revisándose un total de 26, utilizando como palabras clave: síndrome de Cornelia de Lange, desarrollo psicomotor, mutaciones genéticas, enfermedades genéticas.



DESARROLLO

El síndrome de Cornelia de Lange consiste en un conjunto de anomalías del desarrollo que afectan múltiples partes del cuerpo. No se conoce el porcentaje exacto de la población afectada con este trastorno, pero se estima que la condición afecta a 1 en cada 10 000 a 30 000 niños(as) recién nacidos⁽⁹⁾.

Etiología del síndrome de Cornelia de Lange.

Las causas del síndrome Cornelia de Lange son genéticamente heterogéneas. Dentro de estas causas genéticas existen dos tipos de mutaciones que pueden originar esta afección. 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. La principal alteración genética que tiene como consecuencia el síndrome de Cornelia de Lange es una mutación (o variante patogénica) en el gen NIPBL. No obstante existen otros casos de este síndrome causados por mutaciones en los genes SMC1A y SMC3 y en una menor proporción las mutaciones se encuentran en los genes HDAC8 y RAD21. Los siete genes de los que se conoce su implicación en el SCdL difieren en los hallazgos clínicos que presentan^(10,11).

El gen NIPBL posee una labor primordial en el desarrollo humano ya que se encarga de codificar la proteína delangina. Esta proteína es una de las encargadas de controlar la actividad de los cromosomas durante la división de las células. Asimismo, la proteína delangina media en las tareas de otros genes encargados de que el feto se desarrolle de manera normal, concretamente aquellos genes encargados del desarrollo de los tejidos que posteriormente formarán las extremidades y la cara^(11,12).

No obstante, Ballesta en su capítulo de enfermedades génicas del libro *Genética Médica* plantea que la causa de este síndrome es desconocida, pero la diversidad de anomalías que presenta hace pensar que la intervención del agente patógeno tiene lugar en fase muy precoz del desarrollo embrionario⁽²⁾.



Principales síntomas y signos que conllevan a su diagnóstico y tratamiento.

En este síndrome existen diversos defectos congénitos que pueden afectar a los miembros superiores y a los aparatos digestivo, cardiovascular, genitourinario, auditivo y oftalmológico. Las bases patogénicas del síndrome no están claras, pero, parecen relacionarse con problemas de regulación de la expresión génica y de la cohesión cromosómica⁽¹³⁾.

El SCdL clásico (o típico) puede ser reconocido fácilmente desde el nacimiento por un pediatra o un genetista clínico. Esto se debe a que los pacientes con SCdL suelen presentar rasgos faciales característicos, patrones de crecimiento alterados y malformaciones en extremidades. Estas características configuran el fenotipo SCdL clásico, cuyas características físicas, cognitivas y conductuales se relacionan con el síndrome.

Es importante señalar que, si a una persona se le diagnostica SCdL, esto no significa que vaya a mostrar todas las características descritas dentro del síndrome. Puede existir, 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⁽¹⁴⁾.

El síndrome de Cornelia de Lange se caracteriza comúnmente por⁽¹¹⁻¹⁶⁾:

- Bajo crecimiento antes o después de nacimiento (> 95%): Dificultad de crecimiento que comienza cuando el bebé crece dentro del útero, lo que resulta en una altura y peso muy bajos durante toda la vida además de dificultad para ganar peso debido al reflujo gastroesofágico y otros problemas con la alimentación.
- Baja estatura
- Retraso del desarrollo intelectual(> 95%) que puede ser de leve o severo, aunque usualmente es severo
- Cabeza pequeña y plana (microbraquicefalia)
- Cejas gruesas y muy arqueadas que se juntan en la frente (sinofris) (en 98% de los casos)
- Pestañas largas y gruesas
- Trastornos visuales, incluyendo una variedad de niveles de pérdida de la visión.



- Orejas en posición baja con el borde (hélice) grueso
- Pérdida de la audición
- Nariz pequeña con la punta hacia arriba y agujeros de la nariz (narinas) que se pueden ver fácilmente (narinas antevertidas)
- Espacio largo entre la nariz y los labios superiores
- Labios delgados y vueltos hacia abajo
- Dientes pequeños y muy espaciados
- Paladar alto y arqueado con hendiduras (30% de los casos)
- Mandíbula muy pequeña (micrognatia) en el 80% de los casos y con espuelas (42% de los casos)
- Cuello corto
- Defectos del corazón
- Trastornos del sistema digestivo
- Anormalidades de extremidades (> 95%). Antebrazos pequeños o ausentes y falta de algunos dedos en aproximadamente el 30% de los casos. Algunas personas tienen micromelia (brazos y manos pequeñas), pulgares en posición anormal, y clinodactilia. La fusión de los huesos del antebrazo (sinostosis radiocubital) es común y puede resultar en defectos en los codos. Pies pequeños y con algunos de los dedos unidos (sindactilia) en más del 80% de los casos.
- Hirsutismo en la cara, espalda y brazos en más del 80% de los casos.
- Convulsiones
- Problemas de comportamiento similares al de los niños(as) con autismo.

Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve; en la mayoría son casos esporádicos, aunque algunos presentan herencia de tipo autosómica dominante. Aunque hay variabilidad en la expresión clínica y en la intensidad de los rasgos, este síndrome es reconocible por el fenotipo, observándose cierto parecido físico entre los pacientes afectados. El diagnóstico del síndrome de Cornelia de Lange se basa en el reconocimiento de los hallazgos físicos y se confirma por estudio cromosómico⁽¹¹⁾.



Principales características cognitivas-conductuales

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. Las malformaciones pueden afectar también al cerebelo, 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 encéfalo.

Las anomalías cerebrales no están asociadas con los problemas de comportamiento que se observan en el SCdL. Las anomalías en la médula espinal son raras en el SCdL. La realización de una resonancia magnética del cerebro en un paciente con SCdL sólo estaría indicada si presenta trastornos neurológicos. 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⁽¹⁷⁾.

A nivel cognitivo este síndrome está asociado a discapacidad intelectual y retraso psicomotor. Debido a los grados de afectación el nivel de inteligencia puede encontrarse desde menos de 30, con una discapacidad grave, hasta puntuaciones dentro de la norma asociadas a dificultades de aprendizaje. El área al que se le ha dado mayor peso ha sido al lenguaje cuyo desarrollo se expresa en función de la afectación, desde la no adquisición del mismo hasta la existencia de mayor capacidad para su comprensión que para la expresión y su bajo uso una vez adquirido^(17,18)

Esta falta de comunicación junto con el malestar provocado por algunas de las condiciones médicas descritas anteriormente, como el reflujo gastroesofágico, fomentan los cambios de humor y comportamiento repentinos que pueden presentar las personas con este síndrome. Así, las alteraciones conductuales del SCdL son bastante comunes y se dan con más frecuencia en los casos de mayor discapacidad intelectual, entre ellas se destacan: la hiperactividad, la heteroagresividad y la autoagresividad, la rigidez ante el cambio, las conductas obsesivas-compulsivas y la depresión.

Asimismo, se ha encontrado asociación entre rasgos autistas y el SCdL, los cuales también son más pronunciados a menor nivel intelectual. Algunos de ellos son: estereotipias, evitación de la interacción social y el contacto físico y balanceos. La



amplitud de las alteraciones descritas requiere una atención multidisciplinar temprana que englobe las actuaciones dirigidas a la mejora y seguimiento de las condiciones médicas, al desarrollo y/o mantenimiento de las capacidades cognitivas individuales, incidiendo en la posibilidad de comunicación y lenguaje, y a la modificación de las manifestaciones conductuales futuras⁽¹⁸⁾.

La investigación ha sugerido que las características conductuales, emocionales y cognitivas del SCdL pueden cambiar con la edad. Las conclusiones de un estudio sugieren una asociación entre edad y un mayor número de dificultades conductuales en pacientes con SCdL. En algunos estudios, una mayor edad se asoció específicamente con menores niveles de interés y alegría, y mayor insistencia en la uniformidad.

Esto sugiere que las pacientes con SCdL de mayor edad muestran más dificultades. Se ha informado que estos cambios afectan a la memoria verbal funcional, síntomas de Trastorno del Espectro Autista (TEA), ansiedad, bajo estado de ánimo, comportamiento autolesivo e impulsividad. La agresión, la hiperactividad y las dificultades para el sueño en el SCdL no tienen por qué hacerse más frecuentes con la edad⁽⁸⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal de este síndrome está limitado a la detección de anomalías mayores, ya que los rasgos fenotípicos distintivos del mismo no son fácilmente detectables, aunque podría sospecharse mediante ultrasonido durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Suele cursar con aumento de la translucencia nuchal, higroma quístico y valores de PAPP-A bajos en el primer trimestre de la gestación; retraso del crecimiento intrauterino, retromicrognatia, anomalías con grado variable de severidad de las extremidades superiores y otras anomalías cardiovasculares, gastrointestinales o genitourinarias que condicionan el pronóstico fetal. El diagnóstico se sospecha cuando están presentes las características anteriormente referidas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En países como Cuba, que no disponen de estudios moleculares para dicho síndrome, es importante definir las características morfológicas del feto para ofrecer a las familias diferentes opciones reproductivas, caracterizar con mayor precisión el



pronóstico, anticipar las necesidades neonatales e implementar lo antes posible los tratamientos disponibles⁽⁸⁾.

Las personas con el síndrome más leve generalmente tienen muchas de las características faciales, pero los defectos cognitivos y de extremidades inferiores son menos graves, y la discapacidad intelectual es leve (la inteligencia es normal en algunos casos). Un síndrome más leve es más común en personas con variantes en los genes SMC3, RAD21, HDAC8 o SMC1A^(21,22).

El diagnóstico del síndrome de Cornelia de Lange se establece con la presencia de las características clínicas y/o mediante la prueba genética que muestra una variante en cualquiera de los genes anteriormente descritos. Sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas afectadas por el síndrome no tienen ninguna de las variantes conocidas⁽²³⁾.

Tratamiento

Debido a que el síndrome de Cornelia de Lange afecta a muchos sistemas diferentes del cuerpo, su tratamiento varía según los signos y síntomas presentes en cada persona. Puede incluir⁽²⁴⁾:

- Fórmulas suplementarias y/o colocación de tubos de gastrostomía para satisfacer las necesidades nutricionales y mejorar el retraso del crecimiento
- Terapias físicas, ocupacionales y del habla en curso
- Cirugía para tratar anomalías esqueléticas, gastrointestinales, defectos cardíacos congénitos y otros problemas de salud
- Medicamentos para prevenir o controlar las convulsiones.

Esperanza de vida de las personas con diagnóstico de síndrome de Cornelia de Lange

Un recién nacido diagnosticado con el síndrome de Cornelia de Lange puede disfrutar de un crecimiento feliz y pleno, ya que el síndrome en sí no tiene ninguna consecuencia sobre la esperanza de vida de la persona afectada. La atención médica oportuna, estimulación psicomotora y un adecuado asesoramiento familiar son los pilares para que los pacientes con Síndrome Cornelia de Lange tengan una mejor calidad de vida. Es importante tomar en cuenta que el manejo de cada paciente es



individualizado, cada persona con SCdL es única y el tratamiento dependerá de su evolución y características propias⁽²⁵⁾.

Asimismo, para mejorar su calidad de vida, el niño puede ser sometido a terapias de lenguaje y así estimular el habla y la comunicación, un retraso que se presenta en la mayoría de los casos.

Esta enfermedad repercute en el ámbito familiar pudiendo tener consecuencias devastadoras. Existen varias organizaciones internacionales en la actualidad dedicadas al estudio y manejo de estos pacientes. En Cuba no existe aún, un equipo multidisciplinario organizado para el manejo de estos pacientes, por lo que es importante establecer el diagnóstico temprano para ubicar recursos en el manejo multifacético de los enfermos⁽²⁶⁾.

CONCLUSIONES

El síndrome de Cornelia de Lange es una alteración genética poco frecuente que aparece en hombres y mujeres por igual, con un ligero predominio en el sexo femenino. Las características conductuales, emocionales y cognitivas del SCdL pueden cambiar con la edad. La mayoría de niños(as) con este trastorno, sobreviven hasta llegar a ser adultos. Sin embargo, la mayoría de estos niños(as), especialmente los que tienen complicaciones más severas, requerirán asistencia y supervisión a través de toda su vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Antecedentes e historia. En: *Genética Médica*. 2ª ed. Madrid: Harcourt, S.A;2000.p.1-5.
- 2- Ballesta F. Enfermedades génicas. En: Antich J, Ballesta F, Egozcue J, Goyanes V, Izquierdo L, Tamparillas M, et al. *Genética Médica*. Rosellón: ESPAXS;1978.p.59-119.
- 3- Aigües Pérez P. Síndrome de Cornelia de Lange. Fichas Genéticas. Genotipia. [Internet]. 2020 [citado 20 Nov 2022]. Disponible en: <https://genotipia.com/fichas-geneticas-sindrome-de-cornelia-de-lange/>



- 4- Escalona Almendro RA, Laffont Noya AL, Fernández Buena, Rodrigo Liso IM, González Micó EM, Saioa del amo S. Síndrome de Cornelia de Lange. Rev Ocronos. [Internet]. 2022 [citado 20 Nov 2022];5(9):34. Disponible en: <https://revistamedica.com/sindrome-cornelia-lange/amp/>
- 5- Palencia Torres L, Santaella Pantoja J, Zamudio Acosta Y, Rondón Jiménez N. Síndrome de Cornelia de Lange y su relación con la erupción dentaria. Análisis caso clínico. Revista de Odontopediatría Latinoamericana. [Internet]. 2022 [citado 21 Nov 2022];2(1). Disponible en: <https://doi.org/10.47990/alop.v12i1.367>
- 6- Angulo Pinedo E. El caso de Sare y Cornelia de Lange. Mujeres con ciencia [Internet].2019 [citado 25 Nov 2022]. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2019/06/26/el-caso-de-sare-y-cornelia-de-lange/>
- 7- Figueredo M de la CR. Síndrome Cornelia de Lange: una aproximación a las limitaciones psicomotoras que provoca. MULTIMED. [Internet]. 2018 [citado 26 Nov 2022];22(5). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1004/1417>
- 8- Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A, Deardorff MA, Gillette PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. Nature Reviews Genética. [Internet]. 2018 [citado 28 Nov 2022]; 19:649-666. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>
- 9- Almeida García NM. Caso clínico: Síndrome de Cornelia de Lange + exostosis congénita múltiple en paciente femenina. [Internet]. 2022 [citado 29 Nov 2022]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/20305>
- 10- Del Rincón de la Villa J, Pié Juste J, Latorre Pellicer A. Diagnóstico del Síndrome Cornelia de Lange mediante la utilización de un panel de secuenciación masiva. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. [Internet]. 2019 [citado 29 Nov 2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111516>



- 11- Garcia P, Fernandez-Hernandez R, Cuadrado A, Coca I, Gomez A, Maqueda M., et al. Disruption of NIPBL/Scs2 in Cornelia de Lange Syndrome provokes cohesin genome-wide redistribution with an impact in the transcriptome. *Nat Commun* 12, 4551. [Internet]. 2021 [citado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24808-z>
- 12- Blázquez Henao AM, Pié Juste JLP. Diagnóstico del síndrome Cornelia de Lance mediante algoritmos de reconocimiento facial. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. [Internet]. 2020 [citado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/111343#>
- 13- Demir S, Gürkan H, Öz V, Yalçıntepe S, Atlı Eİ, Atlı E. Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Molecular Syndromology*. [Internet]. 2020 [citado 30 Nov 2022];1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000511971>
- 14- Acero Cajo LA, Latorre A, Juan P, Juste P. Envejecimiento en el Síndrome de Cornelia de Lange Aging in Cornelia de Lange Syndrome. [Internet]. 2021 [citado 30 Nov 2022]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/111237/files/TAZ-TFG-2021-774.pdf>
- 15- Dias de Souza AE, Garcia A, Lopes de Almeida Barcelos F, Alves Vaz L, Matos L, Giarolla de Matos L, et al. Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Residência Pediátrica*. Sociedad Brasileña de Pediatría. [Internet]. 2022 [citado 02 Dic 2022];12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2022.v12n2-303>
- 16- Arriagada Vargas C, Soto Galaz R, Rubio Ortiz A. Importancia de la adaptación del odontólogo de acuerdo con las necesidades de los pacientes: Síndrome de Cornelia de Lange, a propósito de dos casos clínicos. *Univ Odontol*. [Internet]. 2019 [citado 02 Dic 2022];38(81). Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo38-81.iaon>
- 17- Gállego González B, Pié Juste J, Puisac Uriol B. Primer estudio del sistema nervioso somático y autónomo en un paciente con Síndrome de



- Cornelia de Lange. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. [Internet]. 2019 [citado 05 Dic 2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111519>
- 18- Blázquez LR. ¿Qué es el Síndrome de Cornelia Lange? Hablemos de Neurociencia. [Internet]. 2017 [citado 06 Dic 2022]. Disponible en: <https://hablemosdeneurociencia.com/sindrome-cornelia-lange/#:~:text=As>.
- 19- Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, et al. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*. [Internet] 2020 [citado 07 Dic 2022]; 97:3–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cge.13674>
- 20- Kinjo T, Mekaru K, Nakada M, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. A case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in prenatal diagnosis. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2019 [citado 10 Dic 2022]; 2019:e4530491. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/4530491>
- 21- Morel Swols D. Cornelia De Lange Syndrome: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. *Medicine* [Internet]. 2021 [citado 10 Dic 2022]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/942792-overview>.
- 22- Benefits M. Síndrome de Cornelia de Lange. Myriad Benefits Inc. [Internet]. 2022 [citado 13 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.emyriad.com/sindrome-de-cornelia-de-lange-2/>
- 23- Dowsett L, Porras AR, Kruszka P, Davis B, Hu T, Honey E, et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. [Internet]. 2019 [citado 15 Dic 2022]; 179(2):150–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367950/>
- 24- Solís P. Síndrome de Cornelia de Lance. Cuadernillo de diferentes síndromes-Calameo. [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.calameo.com/books/001723511cb74e7094a1a>
- 25- Vivanco D, Camino E. Síndrome Cornelia De Lange. *The Ecuador Journal of Medicine*. [Internet]. 2020 [citado 25 Ene 2023]. Disponible en:



Tercer Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



https://www.researchgate.net/publication/348257587_Sindrome_Cornelia_De_Lange

- 26- Luis Rodríguez LL, Rodríguez Conde Y, Llópez Labrada RM, Llópez Labrada D. Tratamiento rehabilitador a un paciente con síndrome de Cornelia de Lange. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2017 [citado 25 Ene 2023];21(3):932-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300027

Conflicto de intereses: Los autores declaran no presentar conflictos de intereses. El artículo no se encuentra publicado, o en proceso de revisión en otra revista.

Contribuciones de los autores

Katherine de la Caridad Garrido Benítez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición.

Nordys Margarita Morales Llópez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición.

Yunior Meriño Pompa: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, supervisión, validación, redacción-borrador original y redacción-revisión y edición.