

Cardiopatías congénitas en el síndrome de Cornelia de Lange. Estudio de 22 casos

Congenital heart disease in the Lange syndrome. Study of 22 patients.

Jesús De Rubens Figueroa,¹ Adolfo San Román Flores,² Victoria Del Castillo Ruíz³

Resumen

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Cornelia de Lange (CL) es una alteración genética poco frecuente que se asocia a cardiopatías congénitas las cuáles son la principal causa de morbilidad y mortalidad. En México no existen reportes sobre la frecuencia y comportamiento de las cardiopatías en estos pacientes.

OBJETIVO: Determinar la incidencia, tipo de cardiopatías congénitas y evolución de los pacientes con síndrome de Cornelia de Lange.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, en donde se revisaron los expedientes de los últimos 12 años de paciente con CL. Se analizó: género, edad al momento del diagnóstico, características clínicas, tipo de cardiopatía, evolución clínica, tratamiento y evolución clínica cardiológica. con diagnóstico de la enfermedad de base de por lo menos 11 puntos clínicos y diagnóstico cardiológico corroborado por ecocardiografía. Las variables cuantitativas se describieron con media y mediana con sus medidas de dispersión. Las variables cualitativas se describieron en porcentajes.

RESULTADOS: Cursaron con cardiopatía congénita 8 pacientes (36.3%) con edad al diagnóstico de 23.37 meses (DE 28.0). Las cardiopatías más frecuentes fueron: persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, estenosis pulmonar y foramen oval. Solo un paciente en su evolución curso en clase III de la clasificación de Ross. Dos pacientes con corrección quirúrgica. Ningún paciente tuvo complicaciones o fallecimiento.

CONCLUSIONES: De los pacientes con CL, la tercera parte cursan con cardiopatía congénita acianógena. En todos estos pacientes está indicado la realización de un ecocardiograma. El 25% de los pacientes con cardiopatía correspondieron a foramen oval permeable, con lo cual está indicada la prueba de contraste con ecocardiograma. Es común que los pacientes cursen asintomáticos y con baja morbilidad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Cornelia de Lange, Cardiopatías congénitas, síndromes genéticos, comunicación interauricular, estenosis pulmonar, foramen oval.

Abstract

BACKGROUND: De Lange syndrome (LS) is a rare genetic sickness associated with congenital heart defects that are the main cause of morbidity and mortality. In Mexico there are no reports on frequency and behavior.

MATERIAL AND METHODS: Observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study, records from the last 12 years were reviewed. The following were analyzed: gender, age at diagnosis, clinical characteristics, type of heart disease, cardiological clinical evolution. Diagnosis of LS with at least 11 clinical points and cardiological diagnosis corroborated with echocardiogram. The quantitative variables were described with mean and median and their dispersion measures. Qualitative variables were described with percentage.

¹ Servicio de Cardiología y Laboratorio de Ecocardiografía.

² Servicio de Pediatría.

³ Servicio de genética.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 12 de mayo de 2026

Aceptado: 4 de agosto 2026

Correspondencia

Jesús De Rubens Figueroa
derubens@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: De Rubens-Figueroa J, San Román-Flores A, Del Castillo-Ruiz V. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Cornelia de Lange. Estudio de 22 casos. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e3465. <https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3465>

RESULTS: Eight patients (36.3%) had congenital heart disease, with an age at diagnosis of 1.9 years (SD 2.3). The most frequent heart diseases were: patent ductus arteriosus, atrial septal defect, pulmonary stenosis and patent *foramen ovale*. One patient had Class III of the Ross Classification. Two patients had surgical correction. No patient had complications or died.

CONCLUSIONS: Of patients with LS, a third had non cyanogenic congenital heart disease. Echocardiography is indicated in all patients. 25% of patients with congenital heart disease have a patent foramen ovale, Therefore, contrast testing with echocardiogram is indicated.

It is common that patients did not present symptoms and had low morbidity and mortality.

KEYWORDS: De Lange syndrome, Congenital heart disease, Genetic syndromes, Atrial septal defect, Pulmonary stenosis, Patent *foramen ovale*.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange (CL) es una alteración genética poco conocida que conduce a malformaciones multisistémicas y del desarrollo físico e intelectual del niño. El primer caso se informó en 1849 en Alemania por Gerardus y William Vrolik y en 1933 la Dra. Cornelia de Lange describió los siguientes 3 primeros casos.

La prevalencia exacta se desconoce, estimándose alrededor de 1 en 10-30,000 recién nacidos¹. Aproximadamente el 60% de las personas afectadas tienen una mutación en el gen *NIPBL* y más o menos el 10% de los pacientes tienen mutaciones en otros 4 genes: *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* O *RAD21*. La herencia puede ser autosómica dominante, heterocigótica, con cariotipo normal, causada por variantes en los genes *NIPBL*, *SMC2* O *RAD21* o ligada al cr. X por variantes en los genes *SMC1A* o *HDAC8*. Existe la posibilidad de mosaicismo en el 23% de los pacientes con la forma clásica de CL con mutación de *NIPBL* en mosaico, que no repercute en el fenotipo del paciente². Sin em-

bargo, en la mayoría de los casos se presentan con mutaciones *in novo*^{3, 4}.

Se caracteriza por facies característica, anomalías de extremidades superiores, reflujo gastroesofágico, hiperactividad, hipoacusia y cardiopatías (13-70%).¹ Las cardiopatías más frecuentes que se presentan son los defectos septales hasta en un 50%, estenosis pulmonar (EP) y coartación de la aorta^{1, 5, 6}. Algunos estudios en otros países, han hecho un enfoque en las cardiopatías congénitas en el CL. En nuestro país no existen estudios en este grupo de pacientes ni que cardiopatía congénita es la más común o como estas pueden afectar su pronóstico.

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia, tipo de cardiopatías congénitas y evolución de los pacientes con síndrome de Cornelia de Lange.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional, en donde se revisaron los expedientes del servicio de genética de mayo

del 2008 a mayo del 2020. Se analizó género, edad al momento del diagnóstico, características clínicas, tipo de cardiopatía, evolución clínica, tratamiento y evolución clínica cardiológica. En pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de la enfermedad de base de por lo menos 11 puntos clínicos por el servicio de genética y diagnóstico cardiológico corroborado por ecocardiografía.

Las variables cuantitativas como edad se describieron con media y mediana con sus medidas de dispersión (DS y rangos intercuartílicos). Las variables cualitativas 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.

RESULTADOS

De 22 pacientes con una edad media al momento de la valoración cardiológica fue de 5.6 años (DS 5.7, mediana 3.2, RIQ 9.6 años), al momento del diagnóstico, con relación de género 1:1. Ocho pacientes (36.3%) cursaron con cardiopatía, con edad al diagnóstico de 23.37 meses (DE 28.0). Solo un paciente en su evolución curso en clase III de la clasificación de Ross. Dos pacientes con corrección quirúrgica. Ningún paciente tuvo complicaciones o fallecimiento. Todos los pacientes tuvieron una presentación *in novo*, de la enfermedad genética.

Las manifestaciones más frecuentes fueron retraso del neurodesarrollo, alteraciones de extremidades, sinofris, hipertriosis y pestañas largas, se observan en el **Cuadro 1**.

De los pacientes que presentaron cardiopatía, todos tuvieron alteraciones en las extremidades, 8 presentaron trastornos de neurodesarrollo, hipertriosis, sinofris, pestañas largas y alteraciones de la nariz y 7 talla baja, microcefalia y ERGE/AMD.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con síndrome de Cornelia de Lange

Características clínicas	n (%)
Retraso en neurodesarrollo	21 (95.4)
Alteraciones de extremidades	20 (91)
Sinofris	19 (86.3)
Hipertriosis	19 (83.6)
Pestañas largas	18 (81.8)
Talla baja	16 (72.7)
Microcefalia	16 (72.7)
Alteraciones de la nariz (corta)	15 (68.1)
ERGE/AMD	11 (50)
Frente estrecha	11 (50)
Cuello corto	11 (50)
Implantación baja auricular	10 (45.4)
Paladar ojival	10 (45.4)
Pliegue transversal	9 (40.9)
Agresividad	9 (40.9)
Cardiopatía	8 (36.3)
Sordera/hipoacusia	7 (31.8)
Crisis convulsiva	6 (27.2)
Criptorquidea	5 (22.7)
<i>Pectum excavatum</i>	4 (18.1)
Genitales hipoplásicos	4 (18.1)
Diastema	4 (18.1)
Paladar alto	4 (18.1)
Mentón cuadrado	3 (13.6)
Pezones pequeños	3 (13.6)
Boca hacia abajo	3 (13.6)
Escoliosis	3 (13.6)
Displasia congénita de cadera	3 (13.6)
Xerosis	3 (13.6)
Miopia	3 (13.6)
Otitis	3 (13.6)
Paladar hendido	3 (13.6)
Ptos palpebral	2 (9)
Alteraciones oculares	2 (9)
Alteraciones del tracto urinario	2 (9)
Alteraciones del conducto lagrimal	1 (4.5)
Piel moteada	1 (4.5)

Las cardiopatías más frecuentes fueron persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA), foramen oval permeable (FOP) y EP, 3 pacientes cursaron con asociación de lesiones: uno con PCA+CIA, otro con CIA+EP y otro con FOP+subclavia derecha aberrante+ interrupción de la cava inferior, su evolución se presenta en el **Cuadro 2**. Solo corregidos una PCA por intervencionismo y la estenosis aórtica por cirugía. No se reportaron complicaciones ni mortalidad. Dentro de su evolución, todos en clase funcional de Ross I. El tratamiento médico fue anti congestivo. El seguimiento clínico fue de 0 a 12 años.

DISCUSIÓN

El diagnóstico fetal es con ultrasonido, encontrando micrognatia, anormalidades de extremidades (66%), translucencia nucal, hernia diafragmática, malformaciones cardiacas (15%) y análisis del DNA del líquido de amniocentesis⁷. El diagnóstico de CL en nuestros pacientes se realizó por lo menos con 11 puntos de las características clínicas, incluyendo por lo menos a 3 de los signos clínicos cardinales (sinofris, nariz corta, hipertricosis, pestañas largas, ángulo de la boca hacia abajo)⁷. **Cuadro 3**

Cuadro 3. Características clínicas del síndrome de Cornelia de Lange para diagnóstico

Características cardinales (2 puntos)	
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
Características sugestivas (1 punto)	
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

CL clásico con 11 puntos, de los cuales al menos 3 son cardinales; CL no clásico con 9-10 puntos, de los cuales al menos 2 son cardinales; Se indican pruebas moleculares para CL con 4-8 puntos, de los cuales al menos 1 es cardinal; Insuficiente para diagnóstico de CL con < de 4 puntos.

En un estudio predominaron los defectos septales en *NIPBL* y la EP fue más común en *HDAC8*. El

Cuadro 2. Frecuencia y comportamiento de las cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Cornelia de Lange

Paciente	Género	PCA	CIA	FOP	EP	CIV	EaO	SDA	IVCI	Tx med	Interv	Qx	Ross
1	F			X				X	X				I
2	F	X									X		I
3	M						X					X	I
4	M	X	X							X			III
5	M					X							I
6	F		X		X								I
7	F			X									I
8	M				X					X			I
Total		2	2	2	2	1	1						

F: Femenino; M: Masculino; PCA: Persistencia del conducto arterioso; CIA: Comunicación interauricular; FOP: Foramen oval permeable; EP: Estenosis pulmonar; CIV: Comunicación interventricular; SDA: Subclavia derecha aberrante; IVCI: Interrupción de la vena cava inferior; EaO: Estenosis aórtica; Tx med: Tratamiento médico; Interv: Intervencionismo; Qx: Cirugía.

gen *SMC1A* se ha asociado a cardiomiopatía hipertrófica y no compactada, prolapso de la válvula mitral, insuficiencias aórtica y mitral¹. En otro estudio previo el FOP fue el más frecuente 36%⁸. En nuestro estudio todas las cardiopatías fueron acianógenas, solo 2 con sobrecarga de presión (EP y estenosis aórtica). A diferencia con otro estudio que encontró dos casos de cardiopatías cianógenas (tetralogía de Fallot (TF) y atresia tricuspídea), poco habituales 9 y Chatfield que tuvo 70% de los pacientes con cardiopatía cianógenas como TF y doble salida del ventrículo derecho³. Nuestros pacientes cursaron con cardiopatía en el 36%. Las más frecuentes fueron PCA (a diferencia de otros estudios), CIA, EP y FOP.

Nuestro resultado 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 y et. al. en donde incluyeron 149 pacientes con CL, encontraron que la frecuencia de cardiopatía es del 35% (mismo porcentaje de nuestro trabajo), siendo más común la EP (15%), la CIA (13.5%), la CIV (11.5%) y la PCA (9.6%), parecido a nuestro estudio¹. Es de destacar que además reportaron una diferencia estadística 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 2 de los 6 pacientes reportados con cardiopatía (33%), mientras que 5 sin cardiopatía (31.2%) padecieron esta alteración, lo que aparentemente representa una frecuencia similar. A demás reportaron menor frecuencia de comportamiento agresivo en los pacientes con cardiopatía (11.6% vs 29.2%, $p=0.02$), similar a lo que encontramos (16.6% vs 50%). Cabe señalar que este fue el único estudio que consideró a la PCA dentro de las cardiopatías a reportar¹.

En el estudio de Selicormi y et. al contaron con una cohorte de 87 pacientes, reportaron una

frecuencia similar del 32%, de los cuales la EP también fue la más frecuente 10 (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%,¹ similar a la nuestra, en donde es más común la presentación aislada. 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,⁹ en nuestro estudio la cirugía se requirió en un paciente.

En otro estudio, el de Greenwood y et al., con una muestra de 24 pacientes se reportó una frecuencia del 29% de cardiopatías congénitas, siendo la más frecuente la EP (una de estas, asociada con atresia tricuspídea) y otro caso con TF con estenosis tricuspídea¹⁰. Patologías que no tuvimos quizá por nuestra pequeña muestra.

En el estudio de Tsukahara y 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 EP solo se presentó asociada con 2 casos de CIV, uno con CIA y otro con TF. En nuestra cohorte uno de los casos con EP se asoció con CIA¹¹.

En otro estudio de Chatfield et. al. en donde incluyeron 479 pacientes, de los cuales el 70% presentaron malformación cardiaca (siendo la cohorte con la mayor frecuencia de estas malformaciones reportadas en la literatura), también se reportó una mayor frecuencia aislada de la EP (9%), seguido de los defectos de los tabiques: CIV (6%) y CIA (5.6%), siendo la TF y en segundo lugar la doble salida del ventrículo derecho las cardiopatías cianógenas más comunes³. Nuestros pacientes no presentaron cardiopatías cianógenas, en nuestra pequeña cohorte.

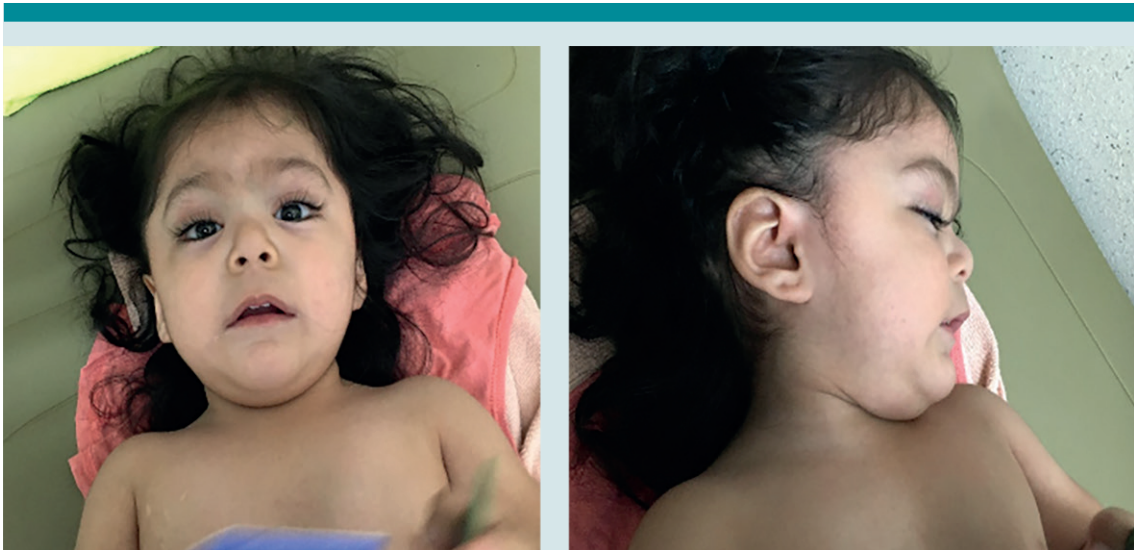


Figura 1. Características clínicas, donde se observa hipertrichosis, sinofris, pestañas largas y alteraciones de la nariz y microcefalia.

Otro de los estudios con uno de los mayores tamaños de muestra (310 pacientes), el 13.9% tenían cardiopatía congénita, las más frecuentes fueron la CIA 21%, CIV 16.7% y EP 11.6% (se reportó un caso de ventrículo único y otro de TF grave)⁵.

Se debe considerar que la CIA y la comunicación interventricular (CIV) 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^{12,13}. Por lo tanto el manejo principal de elección sería con diuréticos. La mayoría de nuestros pacientes cursaron con buena clase funcional, ya que la cardiopatía no repercute seriamente en su crecimiento y pronóstico. En el estudio de Dowsett se menciona que la principal causa de muerte en estos pacientes en la etapa neonatal fue la cardiopatía⁴.

Se debe considerar la opción de manejo con hormona de crecimiento, y manejo multidisciplinario de parte de gastroenterología, neumología, estomatología, infectología, estos pacientes tendrán un mejor pronóstico.⁷ Es útil realizar terapia física y de lenguaje, auditiva y oftalmológica y poner atención en el tratamiento epiléptico⁸.

En cuanto al tratamiento cardiológico por lo general se da tratamiento médico y pocos casos por defectos grandes u obstrucciones severas, requerirán cirugía correctiva.⁹ La expectativa de vida para los pacientes con CL es de 10 a 20 años menor a la comparada con la población general.

Las principales causas de muerte son respiratorias 31% (aspiración, reflujo, neumonía), enfermedades gastrointestinales 19% (obstrucción, *volvulus*) y anomalías congénitas 15% (hernia diafrágica, cardiopatía congénita)⁸. El pronóstico de estos pacientes es determinado según el manejo multidisciplinario aportado, se han descrito casos de pacientes que llegan a los 50 años².

CONCLUSIONES

Un poco más de la tercera parte de nuestros pacientes con síndrome de Cornelia de Lange padecen de cardiopatía congénita, siendo lo más frecuente el conducto arterioso persistente, la comunicación interauricular, la estenosis pulmonar y el foramen oval permeable. A todos los pacientes con Cornelia de Lange recomendamos valoración cardiológica, incluyendo ecocardiograma con medio de contraste para descartar el foramen oval permeable. Es común que el comportamiento clínico de las cardiopatías congénitas en estos pacientes sea asintomático y de baja morbilidad.

REFERENCIAS

1. Ayerza Casas A, Puisac B, Teresa-Rodrigo ME, Hernández Marcos M, Ramos Fuentes FJ, Pié J. Cornelia de Lange syndrome: congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(7):300-302. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.051>
2. Huisman SA, Redeker EJW, Maas SM, Mannens MM, Hennekam RCM. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(5):339-344. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101477>
3. Chatfield KC, Schrier SA, Li J, Clark D, Kaur M, Kline AD, et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: phenotype and genotype analysis. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2499-2505. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35582>
4. Dowsett L, Porras AR, Kruszka P, Davis B, Hu T, Honey E, et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2019;179(2):150-158. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61033>
5. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet*. 1993;47(7):940-946. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470703>
6. Rao PS, Sissman NJ. Congenital heart disease in the Lange syndrome. *J Pediatr*. 1971;79(4):674-677. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(71\)80316-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(71)80316-1)
7. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-666. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>
8. Schrier SA, Sherer I, Deardorff 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 literature. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(12):3007-3024. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34329>
9. 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;149A(6):1268-1272. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32838>
10. Greenwood RD, Sommer A, Craenen J, Waldman JD, Rosenthal A. Congenital heart disease in de Lange's syndrome. *South Med J*. 1977;70(1):80-81. <https://doi.org/10.1097/00007611-197701000-00031>
11. 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(4):441-442. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980203\)75:4<441:aid-ajmg21>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980203)75:4<441:aid-ajmg21>3.0.co;2-m)
12. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):978-994. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308996>
13. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1449-1455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv713>