
Síndrome de Cornelia de Lange

Miguel Ángel Zafra Anta, Paloma Hernando López de la Manzanara*, Leire Parapar Álvarez*.

Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada

*Estudiantes de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos

Introducción

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno del desarrollo poco frecuente, heterogéneo genéticamente, que se define en su forma clásica por hipocrecimiento ante y postnatalmente, microcefalia, rasgos faciales distintivos, sinofridia e hirsutismo, retraso mental y micromielia^{1,2}. Se asocian además diversas anomalías congénitas que pueden afectar a los miembros superiores y a los aparatos digestivo, cardiovascular, genitourinario, auditivo y oftalmológico.

Aunque hay variabilidad en la expresión clínica y en la intensidad de los rasgos, el SCdL es reconocible por el fenotipo, observándose cierto parecido físico entre los pacientes afectos. Constituye un ejemplo del valor de la observación clínica como guía del diagnóstico, y este valor de la observación era uno de los mensajes docentes más característicos de la profesora de pediatría que lo describió, Cornelia de Lange. Se pronuncia aproximadamente *de Langue* (diccionario de la Real Academia Nacional Medicina 2012, p444 y p1498).

Cornelia Catharina de Lange (1871-1950) fue una pediatra holandesa con intensa actividad clínica y pionera en muchos campos de la medicina, especialmente en pediatría clínica y su docencia, neuropediatría y genética (Figura 1).

Cornelia de Lange. Una mujer pediatra, profesora e investigadora, en la primera mitad del siglo XX

Nació en Alkmaar (Holanda), el 24 de julio de 1871, en una pequeña, pero importante ciudad holandesa al norte de Amsterdam. Su familia tenía una acomodada posición económica-social; su padre, abogado, fue miembro del Parlamento Holandés. Fue la primera mujer de Alkmaar en realizar el bachillerato superior. Quiso estudiar en la Universidad de Amsterdam, pero su padre intentó disuadirla y la presionó para ir a Suiza durante un año "para terminar su educación de una manera más acorde a una mujer de su estatus social y época". Cuando volvió



Figura 1.
Retrato de Cornelia de Lange, según una fotografía. Pintado por Lizzy Ansingh

a Alkmaar no había desistido de su deseo de entrar en la universidad, logrando el permiso paterno para ello en 1891, aunque para los estudios de química que, parecía entonces, eran más "acordes para una chica". Al año siguiente se pasó a medicina. Se licenció en 1897 y, ese mismo año, escribió la tesis doctoral, en parte influida por su formación en química, titulada *Vergelijkende Aschanalyses* ("Análisis comparativo de restos humanos"), en la que comparaba la composición mineral de la leche con la de los fetos humanos. Fue la cuarta mujer en Holanda en escribir una tesis en medicina³⁻⁵.

En esa época, algunos médicos holandeses se dirigían a clínicas alemanas para aumentar sus conocimientos en pediatría. Cornelia, en cambio, acudió con Oskar Wyssen, en el Hospital de Niños de Zürich (*Kinderspital*), fundado en 1868. Este sería posteriormente el hospital Universitario de Emil Feer, Fanconi y Andrea Prader, entre otros.

Primera actividad profesional. Ante todo pediatra clínica

Al volver a Amsterdam, De Lange estableció una consulta para mujeres y niños en Beulingsstraat. Pronto fue conocida como médico de niños. En 1907, empezó a trabajar en el *Emma Kinderziekenhuis*, Hospital de Niños de Amsterdam, donde se ocupaba de la nueva sala de lactantes⁴. En el hospital *Emma*, había una escuela de enfermería desde 1904. El "Emma", llamado así en 1899 en nombre de la Reina Regente, había sido fundado en 1865 gracias a donaciones y bajo el patrocinio de la ciudad, siendo su primer director médico Samuel Rantz (1834-1913), médico y pintor holandés. Desde 1892, el hospital contaba con un ala separada para las enfermedades de los niños.

Además de la clínica, De Lange desplazó su interés, también, hacia las autopsias y la anatomía patológica, algo frecuente entre los clínicos de principios del XX. Estudió la anatomía junto a Jan Cornelis Schippers, el director de la clínica, y a Bernard Brouwer, profesor de neurología. Incluso, conocía las técnicas de las preparaciones microscópicas de tejidos neuronales.

En 1927, con 56 años, se presentó a una plaza vacante de profesor de pediatría en la Universidad de Amsterdam. Fue elegida para la cátedra de pediatría⁵ convirtiéndose, con ello, en la primera mujer profesora de medicina en Ho-

landa⁴. Así, dejó el Emma para dirigir la clínica universitaria pediátrica en el *Binnen Gasthuis*.

En su etapa de profesora, concretamente, definió el nanismo tipo Amstelodamensis (nombrado así por la ciudad en la que trabajó) en una descripción de dos casos⁶ y, además, cinco años más tarde comunicó un tercer caso y los hallazgos en la autopsia de su primer caso que falleció con 5 años y 9 meses de edad⁷. Este síndrome pasó a denominarse Síndrome de Cornelia de Lange en la década de los 50.

El síndrome de Cornelia de Lange

Cornelia publicó los dos primeros casos de nanismo tipo degenerativo Amstelodamensis en la revista *Archives de Medicine des Enfants*, y propuso los criterios diagnósticos^{6,7}. No había encontrado descripciones previas. Se trataba de niñas con retraso ponderal y bronconeumonía, que habían ingresado, por azar, sucesivamente en el tiempo. Destacaba su gran parecido físico, sin tener relación familiar. La primera niña con 14 meses de edad pesaba tan sólo 5.500 g; había pesado 1.250 gramos al nacer y tenía problemas de alimentación. El ingreso duró 42 días. El segundo caso, con 5 meses de edad y un peso de 3.499 g, ingresó por bronconeumonía el día del alta del primero. Al nacer había pesado 2.000 g. Falleció (Figura 2).

Desde 1938 se fueron publicando casos ais-

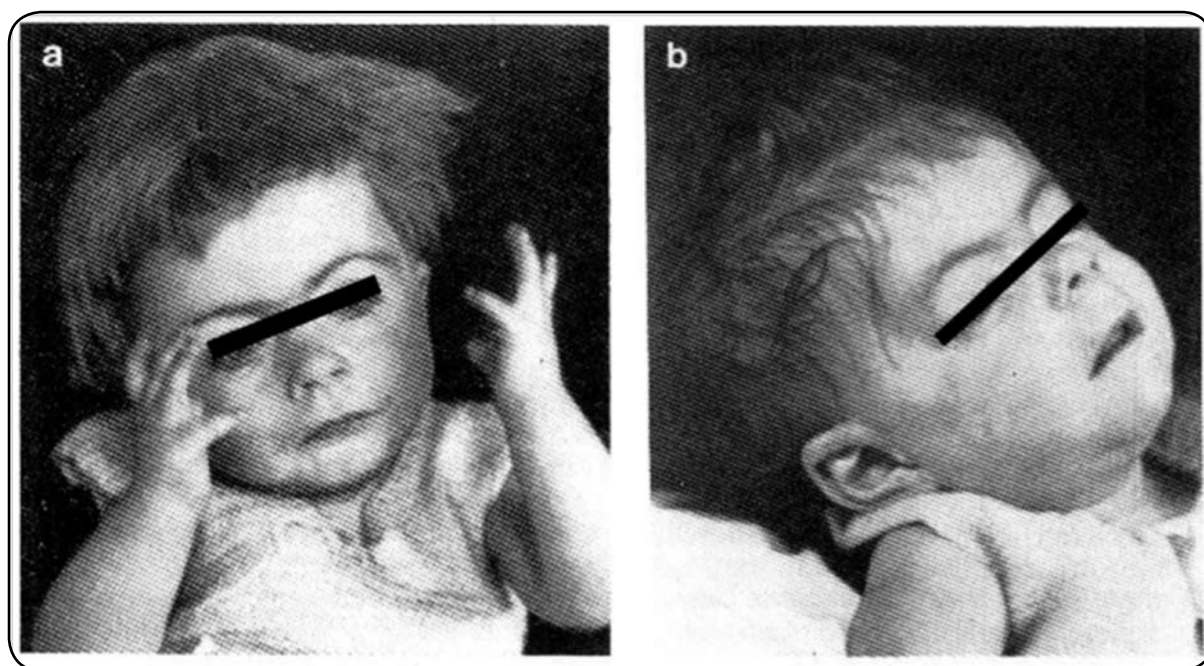


Figura 2.
Primeros dos casos de síndrome de Cornelia de Lange descritos en la publicación original⁶

... lados en Europa. Hasta 1963 no se describió en EEUU, por parte de Jervis y Stipmson (J Pediatr 1963). Dos años antes, en 1961, se había descrito por Altozano el primer caso en España, muy bien documentado⁸.

En 1952, De Bruyne y cols. describieron dos pacientes con fenotipo similar y citaron un paciente descrito por Brachmann en 1916. Por ello, varios autores sugirieron el nombre de Brachman-De Lange para el síndrome³. Otras denominaciones del SCdL son síndrome de sinofridia (en inglés "Bushy Syndrome"), enanismo de Amsterdam ("dwarfism").

Brachmann en 1916 describió un caso de un neonato con enanismo, costillas cervicales e hipertrichosis, con alteraciones de extremidades superiores (Brachmann W. Ein Fall von symmetrischer monodaktylie durch ulna defekt, mit symmetrischer Flughaut bildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten – Un caso de monodactilia simétrica por anomalía ulnar, membrana simétrica antecubital y otras malformaciones. *Jahr Kinderheilkunde* 1916; 84:225–23). Fue producto de una gestación normal, parto a término y bajo peso (1600 g). Sin embargo, el caso necróptico no se conservó adecuadamente y el estudio patológico fue un tanto limitado. Describió con menos detalle los signos faciales. Algunos autores dudan que la fotografía aportada en la publicación sea un caso típico de De Lange. Tiene un aspecto rollizo y envejecido, con grandes orejas, cuello corto, con un pene malformado, sin uretra. Por tanto, podría corresponder a un caso de síndrome o secuencia de Potter sobrepuesto a una anomalía en los brazos. Mac Arthur y otros autores recomiendan no utilizar Brachmann en la nomenclatura o, al menos, reservarla para los casos con alteración bilateral grave de los brazos.

Del médico alemán Winfried Robert Clemens Brachmann no se sabe apenas nada. Probablemente, nació en 1888. Murió en 1916, tras ser alistado en la Primera Guerra Mundial. Su imagen y su *curriculum* fueron destruidos durante la Segunda Guerra Mundial.

Las dos guerras mundiales se convirtieron en un verdadero "suicidio" de la ciencia y de la medicina europea, de la pediatría francesa, alemana, y centroeuropea. Véase, por ejemplo, en esta revista, la detención y fusilamiento de Pompe, en Holanda⁹. Actualmente, el primer caso preservado como

espécimen anatómico (registrado en 1849) se encuentra en la Universidad de Amsterdam, en la colección del anatomista holandés Willem Vrolik (1801-1863)¹⁰.

Clínicamente, se distinguen actualmente tres fenotipos de SCdL, grave, moderado y leve. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existen casos familiares con un patrón de herencia dominante, y otros probandos con mosaïcismo germinal. La prevalencia es variable, oscilando entre 1:62.000-1:45.000 nacimientos^{1,2}. En el año 2004 se describió el primer gen asociado al SCdL denominado *NIPBL* ("Nipped-B homolog –Drosophila–", localizado en la región 5p13-14. El retraso mental es de grado variable, siendo más importante en pacientes con la mutación del gen *NIPBL*. Otros genes causantes de la enfermedad son *SMC1A* (cromosoma Xp11) y el *SMC3* (cromosoma 10q25), que codifican proteínas implicadas en el complejo de las cohesinas. Este complejo de proteínas está involucrado en mantener la estructura de los cromosomas, media en la unión de las cromátidas en la metafase. Cerca del 35% de los pacientes no tienen mutación en ninguno de los genes descritos hasta ahora. Las bases patogénicas no están aún claras, aunque es posible una disregulación de la expresión génica y/o de la cohesión cromosómica. Influyen factores epigenéticos puesto que no todos los pacientes con la misma mutación tienen el mismo fenotipo^{1,2}.

Los criterios diagnósticos del SdCL se describen de forma detallada en las publicaciones de Gil y de Kliney otras^{1,11}.

Al ser una enfermedad "rara", tiene una gran relevancia el asociacionismo en el tratamiento y seguimiento de los pacientes [Asociación Española de Síndrome Cornelia de Lange: <http://www.corneliadelange.es>. Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (USA): <http://cdlsoutreach.org/index.html>].

Otras publicaciones y áreas de trabajo de Cornelia de Lange

Cornelia se distinguió como clínica y neuropatóloga, participó en el desarrollo inicial de la pediatría en Holanda, fue pionera de la neurología neonatal y pediátrica y de la genética clínica, así como en la docencia. Publicó varios libros y más de 250 artículos en revistas sobre diversos temas^{3,5}. Ello es muy destacable en la época. Publicó en holandés, en francés, tam-

bién en inglés (Am J Dis Child) y en alemán.

Mencionaremos algunos temas:

- **Genética clínica.** Su estudio más conocido en el campo de la genética clínica es el ya mencionado sobre el enanismo "typus amstelodamensis" en Archives de Medicine des Enfants (1933, 1938). En genética desarrolló una aproximación clínica, con análisis de pedigrís, de árboles genealógicos, de estudio de hermanos y gemelos en combinación con estudios de órganos y tejidos. Dirigió tesis en este sentido. No hay evidencia de que recibiera influencia de los trabajos de otros genetistas holandeses como De Vries, Waardenburg o Sirks. También, describió por primera vez un trastorno neuromuscular con distrofia progresiva, hipertrofia muscular congénita, anomalías extrapiramidales y retraso mental. Publicó casos de "Hypertrichosis familiar congénita totalis" (1945).
- **Neurología.** Tuvo publicaciones en neuropatías (1925), hidrocefalia, encefalocele, agenesia de cuerpo caloso (1925), convulsiones, y en anatomía patológica, sobre todo, del sistema nervioso central.
- **Nefrología.** Fue pionera en el estudio de la piuria en lactantes (1903). También, publicó sobre el diagnóstico de nefritis (1918) y las anomalías congénitas del tracto urinario (1927).
- **Otros temas de investigación y publicación:** Patología neonatal (ictericia e hydrops, craneosinostosis, trastornos neurológicos), trastornos abdominales (ej. cirrosis), esplenomegalia (enfermedad de Gaucher), trastornos metabólicos, enfermedades hematológicas, infectología (tuberculosis, difteria), bronquiectasias, diabetes insípida (1933, 1935), sobre exploración clínica (1940), enfermedad de Barlow (escorbuto con afectación infantil⁵, etc.

De Lange publicó hasta pocos meses antes de su muerte. A los 78 años de edad escribió un artículo sobre "The traumatic changes in the brain of fully developed children after spontaneous birth".

Cornelia de Lange fue miembro del consejo editorial de la principal revista médica holandesa *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, y también de *Acta Pediátrica Scandinavica*, así como *Annales Paediatrici*.

Cornelia, también, trató sobre temas de divulgación como su traducción del libro alemán de cuidados del niño, *Het Kind*. Puede decirse que era como el Dr. Spock holandés



FIGURA 3.
Libro divulgativo para familias. Foto de Oehme J. Kinderkrankenschwester, 1992¹²

de principios del siglo XX^{4,12} (Figura 3).

Finalmente, se la consideró una reputada humanista, conocedora además de lenguas clásicas.

Primeras mujeres médicos de Holanda

Aletta Jacobs (1854-1929) fue la primera mujer holandesa en ser aceptada en una facultad de medicina. Se licenció en 1878 y se doctoró un año después. Jacobs fue conocida feminista y luchadora por los derechos de la mujer y el sufragio universal. Otras doctoras fueron Catharina Van Tussenbroek's, ginecóloga, y Marie du Saar, oftalmóloga⁵.

Cornelia de Lange fue una mujer entre las avanzadas de su época, que rompió barreras.

... Sin embargo, De Lange nunca defendió explícitamente los derechos de la mujer. Quizás, por ello, se le negó en sus primeros años de profesión cierto reconocimiento que tuvieron otras mujeres en el campo de la Medicina. No sólo tuvo que enfrentarse con las decisiones paternas para estudiar medicina. Un tío de Cornelia, médico, le escribió -traducido- lo siguiente, al poco publicarse su artículo sobre la piuria: "Querida Cornelia: ha sido terrible para la familia que estudiaras para ser doctor pero, ahora, además, publicas sobre infección urinaria en lactantes. Verdaderamente, has llegado demasiado lejos"⁵. Un último ejemplo: sus colegas docentes de la universidad la llamaban constantemente "Señorita", en vez de "Profesora"³⁻⁵.

En 1898, Cornelia fundó con Jacoba van Maarsseveen la DDD (*Dicendo Discentes Docemus*), un grupo de mujeres estudiantes, precursora de asociaciones de mujeres estudiantes en Holanda. La DDD tenía reuniones mensuales en casa de J Bosch Kemper. En ese entorno y tras una conferencia en el Salón Nacional de Trabajo de las Mujeres conoció a mujeres de Amsterdam activas en el desarrollo del mundo laboral, como Lizzy Ansingh que, más tarde, haría el retrato de De Lange, su imagen más célebre. Conoció en 1898 a Johanna ter Meulen, amiga y compañera de piso. Se trata de una amistad que duraría toda la vida.

Elisabeth Johanna ter Meulen (Amsterdam 1867 - Aldaar 1937) fue pionera en la creación de la vivienda social en Amsterdam para clases pobres y trabajadoras, inspirándose en modelos ingleses. También, promovió el trabajo de la mujer.

Otros aspectos de la vida profesional de Cornelia de Lange

La describen en su ejercicio profesional como tranquila, amable, modesta y sobria, pero cálida y con gran simpatía por sus pacientes^{3,4}. No se casó y no tuvo hijos.

Se tomó un gran interés en todos los aspectos de la infancia, la enfermedad y la salud. En 1908, De Lange colaboró en la creación de la Confederación Holandesa para la Protección de la Infancia (*Nederlandsche Bond tot Bescherming van Zuigelingen*).

Decían de ella que tenía un agudo ojo clínico para detectar las enfermedades y que era crítica con el uso excesivo de las exploraciones complementarias. Su regla era "Primero observar atentamente". Valoraba cuidadosamente los aspectos socio familiares del niño enfermo.

Como profesora sabía motivar a sus alumnos, muchos de los cuales se dedicaron, después, a la pediatría. En sus 11 años como profesora dirigió 14 tesis en pediatría. Entre sus graduados había 3 mujeres^{3,4,11}. Tenía un tratamiento casi maternal con otras mujeres médicos⁵.

Desde 1929 a 1935, De Lange fue Presidente de la Sociedad Holandesa de Pediatría, fundada en 1892. Se le consideraba una gran conferenciante (Figura 4).

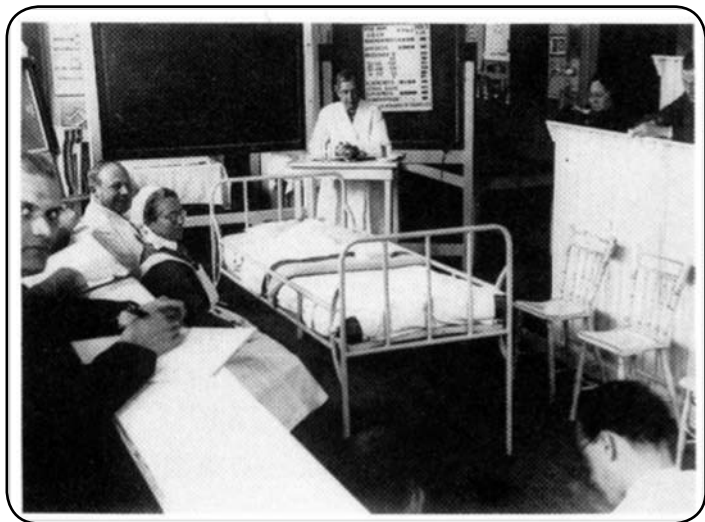


FIGURA 4. Foto de la profesora De Lange dando clase. Tomado de De Knecht-van Eekelen AM (Am J Med Genet 19944)

Renunció en 1938, con 67 años de edad, a la plaza de profesora, once años después de haberla ganado, y volvió al *Emma*. Además de por la edad, tenía diferencias con respecto a cómo se consideraba la pediatría en la Universidad, tratada como una rama menor dentro del currículum formativo médico. La muerte de su amiga y compañera de piso, Johanna ter Meulen, quizá pudo ser otra razón que motivó la vuelta a su trabajo-afición favorita, es decir, la atención de los niños enfermos y la anatomía patológica del sistema nervioso^{3,4,12}.

Todavía tendría que volver a cambiar de actividad al llegar la II Guerra Mundial a Holanda, en 1940. El profesor de pediatría que había

sucedido a De Lange, Samuel van Creveld (1894-1971), fue obligado a renunciar a su plaza durante la ocupación alemana, por ser judío. Su puesto fue ocupado por Schippers, director del Hospital de Niños, que estuvo en ese puesto docente hasta junio de 1945. Por ello, Cornelia con 70 años, realizó tareas de directora del Emma durante la guerra. El invierno 1944-1945 fue especialmente duro en los Países Bajos. Pasó a la historia holandesa con el nombre de *Hongerwinter* ("invierno del hambre"). El hospital recibió muchos niños que ingresaron por malnutrición, diarrea y agotamiento. Cornelia debió hacer enormes esfuerzos para asegurar la comida de los pacientes y el combustible de las estufas. Cayó gravemente enferma, pero sobrevivió y disfrutó de la liberación de su país de la Alemania nazi por parte de las fuerzas aliadas.

Cuando Schippers regresó al hospital *Emma*, Cornelia se retiró. La dirección del hospital le agradeció sus esfuerzos nombrándola miembro de honor y cediéndole un despacho y un pequeño laboratorio en el hospital. Hasta poco antes de su muerte, en 1950, siguió desarrollando su actividad como consultora cuando se la requería. Organizaba encuentros médicos un sábado por la tarde al mes con otros pediatras y antiguos alumnos suyos, para comentar diversos temas de la pediatría y sus avances de la época. Gran parte de sus conferencias clínicas durante los años 1943-1946 fueron publicados en tres partes, tituladas *Ziekekinderen*^{3,4,11}.

Epílogo

Cornelia recibió honores y reconocimientos en vida, como el nombramiento de Caballero de la Orden de Orange-Nassau. Este es un reconocimiento honorífico civil, se puede comparar a la Orden del Imperio Británico.

En 1946 se escribió un número especial en la *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*⁵, para darle un homenaje con motivo de su 75 cumpleaños.

La Sociedad Holandesa de Neurología Pediátrica desde 1990 hasta la actualidad, otorga una medalla que lleva su nombre a investigadores en ese campo. Se sigue manteniendo una *Conferencia Cornelia de Lange*.

Cornelia de Lange durante su vida nunca olvidó a sus pacientes pediátricos. Concluimos como el artículo de De Knecht⁴, con un her-

moso pensamiento de De Lange en 1932: "Por tanto, yo creo que el pediatra debe ser capaz de vivir alegre como un niño. Debe revolotear con las mariposas, jugar con borreguitos, arrullarse con los bebés y conservar en lo más profundo de su ser algo de la eterna juventud".

Agradecimientos

A Juan Medino y a Montserrat Domínguez, miembros de la Biblioteca del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por la facilitación de la bibliografía histórica que se ha utilizado para redactar este trabajo.

Bibliografía

1. Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010; 1:1-12. Web: www.aeped.es/protocolos/. ISSN 2171-B172/
2. Gervasini C, Picinelli C, Azzollini J. Genomic imbalances in patients with a clinical presentation in the spectrum of Cornelia de Lange syndrome. *BMC Medical Genetics* 2013; 14:41
3. McArthur RG, Edwards JH. De Lange Syndrome: report of 20 cases. *Canad Med Ass J* 1967; 96:1185-1198
4. De Knecht-van Eekelen AM, Hennekam RCM. Historical study: Cornelia C. de Lange (1871-1950) A pioneer in clinical genetics. *Am J Med Genet* 1994; 52: 257-266
5. Marland H. "Pioneer work on all sides": the first generations of women physicians in the Netherlands, 1879-1930. *J Hist Med Allied Sci* 1995; 50:441-477
6. De Lange C. Sur un type nouveau de dégénérescence (typus Amstelodamensis). *Arch Med Enfants*.1933; 36:713-719
7. De Lange C. Nouvelle observation du "Typus Amstelodamensis" et examen anatomopathologique de ce type. *Arch Med Enfants* 1938; 41:193-203
8. Altozano P. Un caso de nanismo typus amstelodamensis. *Rev Esp Pediatr* 1961; 17:319-332
9. García Nieto VM. Epónimos en medicina pediátrica (10). Johannes Pompe. *Can Pediatr* 2013; 37:196-198
10. Oostra RJ, Baljet B, Hennekam RCM. Brachmann-de Lange syndrome. *Am J MedGenet* 1994; 52:267-268
11. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, Fitz Patrick DR et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143:1287-1296
12. Oehme J. Cornelia de Lange (1871-1950) Kinderkrankenschwester 1992; 11:434-435