



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Síndrome de Cockayne

Cockayne syndrome



Carlos A. Serrano^{a,*}, Verónica Morán^b y Pilar Díez^c

^a Patología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^c Departamento de Imagenología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Recibido el 8 de julio de 2015; aceptado el 10 de julio de 2015

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2015

1. Resumen de historia clínica (A-13-05)

Paciente de sexo femenino referida en 2008, a los 5 meses de edad, al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con diagnóstico de catarata congénita bilateral.

1.1. Antecedentes heredofamiliares

Madre de 29 años, dedicada al hogar, y padre de 35 años, campesino. Medio hermano de 12 años. Probable consanguinidad entre padre y madre.

1.2. Antecedentes no patológicos

Todos aparentemente sanos y residentes del Estado de México.

1.3. Antecedentes perinatales y patológicos

La madre tenía antecedente de un aborto espontáneo de etiología desconocida. Fue producto del tercer embarazo; recibió hierro, ácido fólico y vacunación con toxoide tetánico, se realizó cuatro ultrasonidos, el último de los cuales

reportó microcefalia. Nació de término por cesárea iterativa. Pesó 3,180 g, calificación de Apgar 9/9 y se dio de alta con la madre.

Se encontró con microcefalia, hipotonía central y retraso en el desarrollo psicomotor. Los potenciales auditivos indicaron hipoacusia moderada bilateral. En los estudios de imagen se observó hiperdensidad de la sustancia blanca en el centro semioval y periventricular bilateral, con calcificaciones aisladas y un quiste aracnoideo retrocerebeloso.

Enero de 2009. Se realizó papuloplastia y vitrectomía. Ese mismo año se hizo funduplicatura y gastrostomía por alteración en la mecánica de la deglución y se indicó plan de alimentación con licuados de 900 kcal.

Septiembre de 2010. Se solicitó perfil genético y TORCH. El cariotipo fue 45XX. Se realizó el diagnóstico de síndrome de Cockayne.

Mayo de 2011. Fue hospitalizada por neumonía. Durante este internamiento recibió dos transfusiones de concentrado eritrocitario por anemia.

Mayo de 2013. Acudió al servicio de Urgencias por edema de manos y pies, irritabilidad, distensión abdominal y ausencia de evacuaciones. Se diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad. Se encontró con hemoglobina de 4.8 mg/dl y hematocrito de 16% con datos de choque, por lo que se transfundió concentrado eritrocitario. Se inició manejo con aminos durante 24 h y cobertura antimicrobiana con cefepime y amikacina. Se egresó por mejoría.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crs.serrbe@gmail.com (C.A. Serrano).

1.4. Padecimiento actual

Acudió al Servicio de Urgencias por presentar datos de dificultad respiratoria y deterioro neurológico. Al ingreso se encontró con inestabilidad hemodinámica, con datos de bajo gasto, llenado capilar en 4 s, pulsos débiles y taquicardia. Se administraron cuatro cargas de solución fisiológica a 20 ml/kg y se intubó con cánula número 4.5. Persistió con respuesta inflamatoria sistémica y acidosis metabólica, por lo que se administraron dos cargas más de solución fisiológica e infusión de adrenalina a 0.3 µg/kg/min.

GASOMETRÍA ARTERIAL. pH 7.22, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 40.5 mmHg, saturación de oxígeno 87.6%, HCO₃ 16.2 mEq/l, lactato 1.8 mmol/l, diferencia arteriovenosa de oxígeno 5.58, índice de Kirby 64.

BIOMETRÍA HEMÁTICA. Leucocitos 15,700/µl, neutrófilos 67%, bandas 10%, linfocitos 1%, hemoglobina 8.2 g/dl, hematocrito 25%, plaquetas 388,000/µl.

QUÍMICA SANGÜÍNEA. Nitrógeno ureico 34 mg/dl, creatinina 1.3 mg/dl, glucosa 89 mg/dl, deshidrogenasa láctica 524 U/l, fósforo 5.2 mg/dl, calcio 6.3 mg/dl, sodio 139 mEq/l, potasio 4.6 mEq/l, cloro 105 mEq/l, bilirrubina total 0.92 mg/dl, bilirrubina directa 0.55 mg/dl.

Tras la aparición de taquiarritmia se cambió la adrenalina por dobutamina y se inició con infusión de amiodarona a 5 µg/kg/min. Cursó con hipoxia persistente, reserva venosa de 17%, mala perfusión y evento de desaturación de hasta el 39% a pesar del apoyo ventilatorio. Finalmente presentó bradicardia y asistolia. Se iniciaron maniobras avanzadas de reanimación con 10 ciclos de compresiones, cuatro dosis de adrenalina y una dosis de bicarbonato. Presentó salida de sangre fresca por cánula endotraqueal, y se declaró la muerte.

2. Presentación del caso

2.1. Imagenología (Dra. Pilar Diez)

En la radiografía de pelvis de 2009, al año de edad, se observó displasia de cadera izquierda (Figura 1A). Los ángulos acetabulares deben medir de 28° a 29° al nacimiento (Figura 1B). Al año de edad, este ángulo debería haber disminuido a menos de 22°, como se observa en cadera derecha, aunque no así en la izquierda que tiene 29°. Además, la cabeza femoral debería estar en el cuadrante interno e inferior, lo que no sucede en el caso de la cadera izquierda. La morfología de la pelvis está alterada, es plana, no se observan los agujeros obturadores y hay agenesia de coxis (Figura 1C).

En las radiografías de columna lateral se observó escoliosis torácica levoconvexa y xifosis toracolumbar con alteraciones en la morfología vertebral (Figura 2). La curvatura torácica es más acentuada de lo normal para la edad de la paciente. La xifosis toracolumbar se explica por la falta de deambulación de la paciente. Los cuerpos vertebrales están discretamente aplanados, alargados, con muescas y los espacios intersomáticos están muy aumentados. También se observan alteraciones del sacro y del coxis.

En la serie esófago-gastroduodenal (Figura 3) se observó disfunción velo palatina con reflujo nasofaríngeo (Figura 3A). En las siguientes imágenes se observan cambios

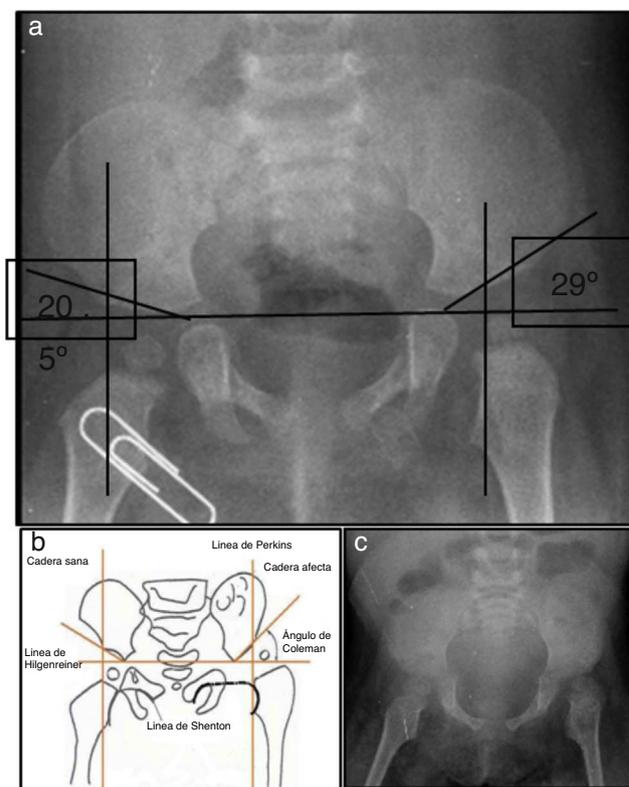


Figura 1 Displasia de cadera izquierda.

postquirúrgicos por una funduplicatura discretamente apretada que condicionó la disminución en el calibre del esófago en su tercio distal (Figura 3B), y en la última se observa la sonda de gastrostomía (Figura 3C).

En la radiografía toracoabdominal se observó un infiltrado retículo nodular del lado derecho y atelectasia izquierda, probablemente secundaria a localización de la cánula

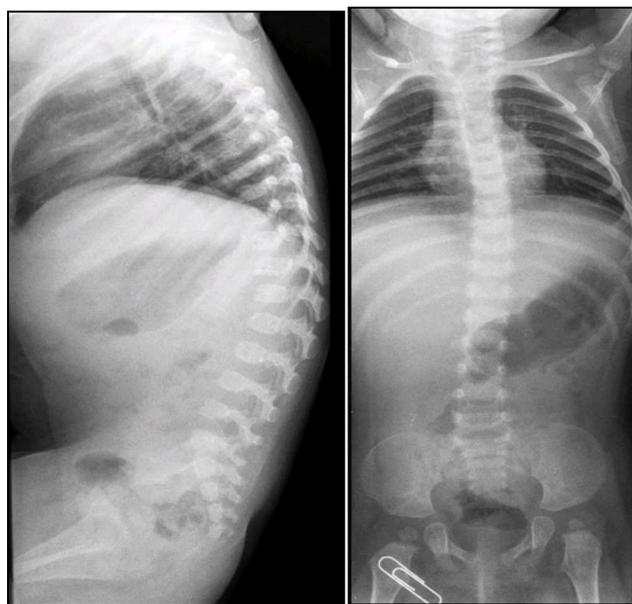


Figura 2 Escoliosis torácica levoconvexa, xifosis toracolumbar y alteraciones de la morfología vertebral.

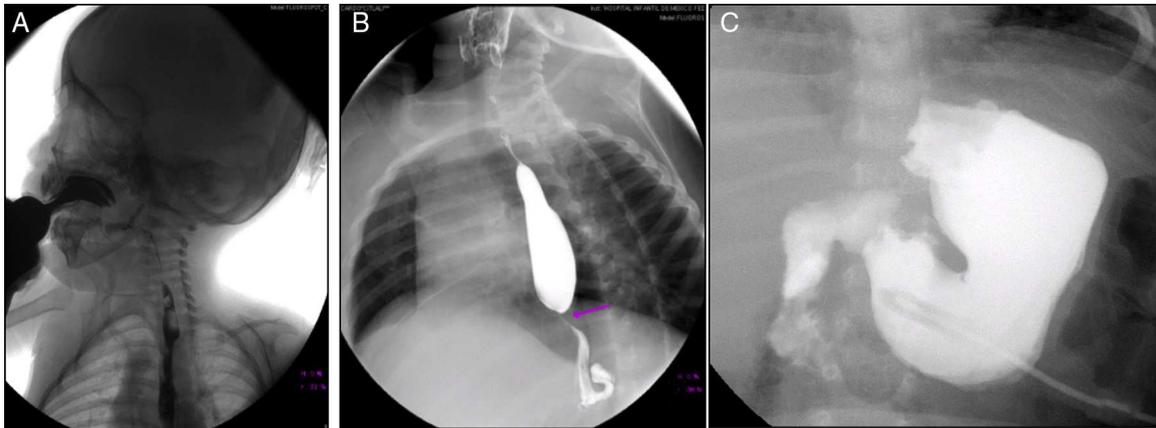


Figura 3 Series esófago-gastroduodenales. A) Reflujo nasofaríngeo (2009); B) cambios por funduplicatura (2011); C) sonda de gastrostomía (2012).

endotraqueal en el bronquio derecho (Figura 4). También se observó hepatomegalia y los cuerpos vertebrales alterados. Las costillas y clavículas se ven muy adelgazadas, con esclerosis en los bordes. Estas imágenes son características del síndrome de Cockayne.

En las radiografías de cara y cráneo se observó puente nasal con forma de gancho, e hipertelorismo. Al paso de los años, la cara de la paciente pierde tejido adiposo. La silla turca no se observa alterada (Figura 5).

Se observaron otros hallazgos como las metáfisis cortas y anchas y las diáfisis muy delgadas y osteopénicas, con zonas de esclerosis (Figura 6).

3. Patología (Dr. Carlos Alberto Serrano)

Los hallazgos fenotípicos que presentaba el cuerpo fueron facies progeroide, cabello delgado y reseco, encéfalo con múltiples calcificaciones cerebrales, microcefalia (con un peso del encéfalo de 300 g contra un esperado de 1,200 g) y

atrofia cerebral. Los cortes sagitales del cerebro mostraron características típicas del síndrome de Cockayne: pérdida casi total de la sustancia blanca (únicamente se observaba la sustancia gris, lo que le daba un aspecto delgado y alargado a las circunvoluciones), con surcos amplios y discreta dilatación del sistema ventricular. Se observaron áreas de color pardo que correspondían a microcalcificaciones. En los cortes histológicos de los núcleos basales se observaron múltiples calcificaciones en el parénquima cerebral y pérdida de cuerpos neuronales. Las neuronas residuales presentaban núcleos picnóticos con disminución del citoplasma, signos de muerte celular anticipada, al igual que las células de Purkinje del cerebelo (Figura 7). En un acercamiento se observaron áreas mal delimitadas, de color blanco y aspecto granular, que corresponden a calcificaciones en diversas regiones de la corteza cerebral. En los cortes histológicos se observaron áreas blancas que corresponden a la pérdida de mielina, lo cual se corroboró con la tinción *luxol-fast-blue*. Existen dos teorías para la pérdida de la sustancia blanca en este síndrome. La primera, por la degeneración



Figura 4 Infiltrado retículo-nodular derecho y atelectasia izquierda. Alteración morfológica de las costillas característica del síndrome de Cockayne.



Figura 5 Alteraciones craneofaciales características del síndrome de Cockayne.

de las células que producen la mielina; la segunda, porque ocurren alteraciones vasculares en el encéfalo que llevan a la muerte de estas células. Las características histológicas que se observan en estos pacientes son similares a aquellas que se observan en pacientes de mayor edad que tienen engrosamiento de las paredes arteriales, e incluso aterosomas. En la paciente no se observaron estos cambios, pero sí alteraciones en la morfología de las células endoteliales que propiciaban una disminución en la irrigación del parénquima cerebral (Figura 8).

Existía derrame pleural en el lado izquierdo de aproximadamente 75 ml. Más del 80% del parénquima pulmonar presentaba una coloración café oscuro y la tráquea presentaba áreas de congestión en la mucosa. Como se puede observar en los cortes histológicos, estas áreas de color café oscuro corresponden a una importante hemorragia intraalveolar. En otras áreas se observó líquido eosinófilo dentro de los alveolos, dato de edema pulmonar agudo. También había necrosis de los tabiques interalveolares, con formación de membranas hialinas y células gigantes multinucleadas, lo que significa que existía un proceso de broncoaspiración



Figura 6 Alteraciones en metáfisis y diáfisis características del síndrome de Cockayne.

crónico. Así mismo, se observaron escasos linfocitos y macrófagos, lo que corresponde a una neumonía en fase de resolución, aunque con daño pulmonar agudo (Figura 9).

El corazón no presentaba alteraciones morfológicas, pero sí tenía cambios por hipoxia crónica caracterizados por atrofia celular, con citoplasma hipercontraído, vacuolas, pérdida del núcleo y edema intercelular importante.

La unión esofagagástrica presentaba engrosamiento de los pliegues y edema en la mucosa. En la microscopía se observaban datos de inflamación crónica, hiperplasia del epitelio y cambios hipóxicos en las capas musculares. El intestino delgado y el colon presentaban únicamente cambios por hipoxia. El hígado presentaba parénquima homogéneo, amarillo y micronodular en algunas áreas. A nivel histológico se apreciaba esteatosis macrovesicular alrededor de las venas centrales, la cual se explica por el estado nutricional y por el estado de choque que presentó al final (Figura 10).

Los riñones se observaron discretamente lobulados por congestión en la médula renal. En la microscopía se ven dilataciones quísticas de los túbulos con algo de material proteínico en su interior, principalmente en la unión corticomedular. Los glomérulos estaban bien conservados (Figura 11).

La médula ósea tenía una celularidad normal. Las tres series hematopoyéticas con maduración adecuada. Los ganglios linfáticos presentaban poco tejido linfóide. En algunos ganglios linfáticos no había formación de folículos secundarios.

3.1. Diagnósticos anatómicos finales

El diagnóstico principal en este caso fue síndrome de Cockayne.

3.2. Alteraciones concomitantes

Los diagnósticos anatomopatológicos concomitantes fueron los siguientes:

- Estado post-funduplicatura y gastrostomía
- Neumonía por aspiración en fase de resolución
- Hemorragia pulmonar bilateral y daño alveolar difuso extenso

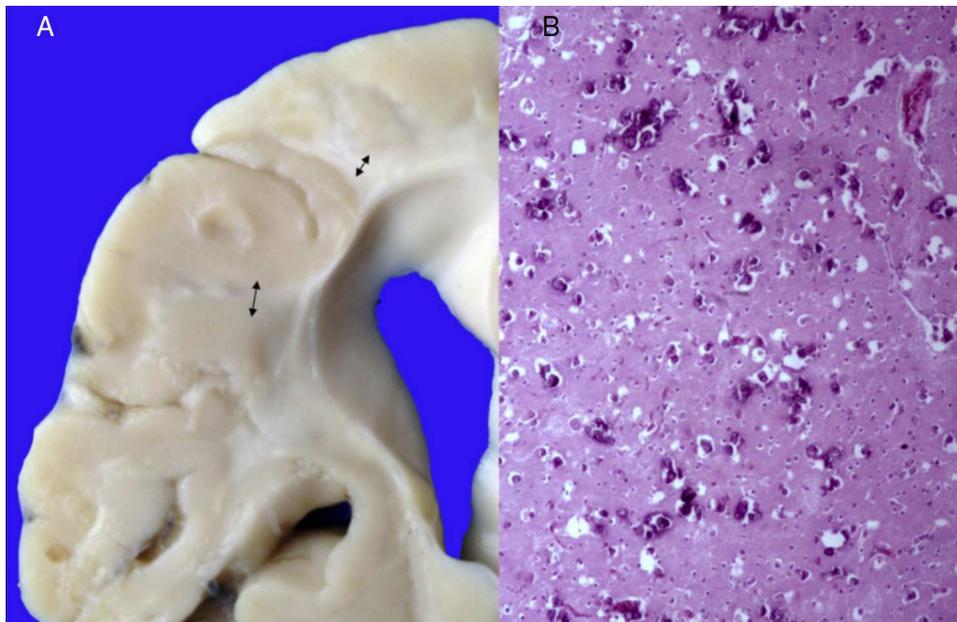


Figura 7 A) Encéfalo con pérdida importante de la sustancia blanca (flechas). B) Corteza cerebral con múltiples calcificaciones.

- Datos anatómicos de choque: miopatía visceral hipóxico-isquémica en prácticamente todo el tubo digestivo y en el miocardio, esteatosis macro y microvesicular en el hígado y congestión multivisceral.

3.3. Cultivos post mórtem

Los cultivos post mórtem fueron negativos en todos los órganos, a excepción del colon, donde se desarrolló *Klebsiella*

pneumoniae. Sin embargo, no existieron datos histológicos de infección.

4. Comentarios finales

El síndrome de Cockayne está asociado con una mutación en los genes *ERCC6* (5q11), en el 75% de los casos, y *ERCC8* o *CKN2* (10q12), en el 25% de los casos. Ambos codifican para las proteínas CS-A y CS-B, que están relacionadas con la

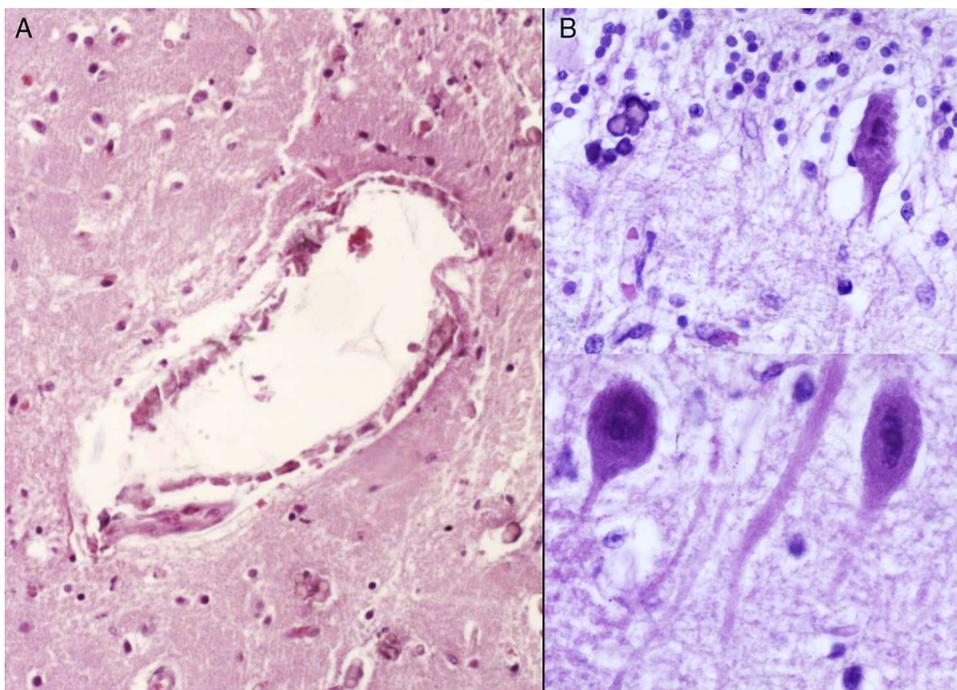


Figura 8 A) Vasos de la corteza cerebral con calcificaciones de su pared. B) Degeneración roja de las neuronas con microcalcificaciones.

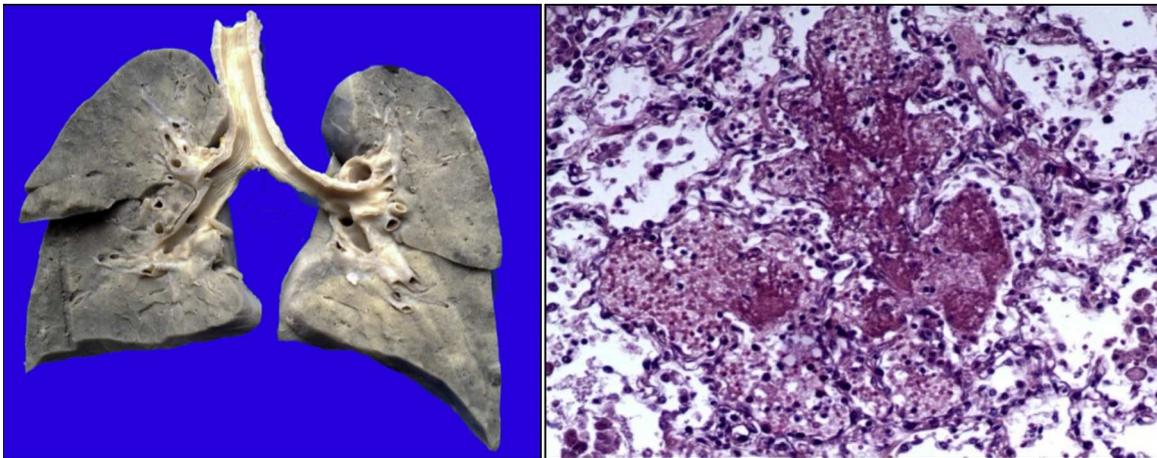


Figura 9 Parénquima pulmonar congestivo de coloración café oscuro. Corte histológico con hemorragia reciente y formación de membranas hialinas (daño alveolar agudo).

reparación del ADN¹⁻³. Las alteraciones ocasionan la acumulación de ADN dañado, y por consiguiente el envejecimiento celular y alteraciones en el crecimiento celular. La causa de la muerte en esta paciente se explica por una desmielinización en sistema nervioso central y periférico, que produjo un trastorno en la deglución, lo cual condicionó una broncoaspiración crónica de larga evolución, múltiples episodios de inflamación en los pulmones, y finalmente daño alveolar difuso extenso que la llevó a la muerte. Las alteraciones en la reparación de ADN ocasionaron trastornos oculares, en la piel y en los huesos (Figura 12)⁴⁻⁶.

4.1. Genética (Dra. Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa)

Existe una gran variedad de causas que ocasionan catarata congénita. Antes de considerar alguna entidad genética, es necesario descartar infecciones maternas durante el embarazo. También hay que investigar errores innatos del metabolismo, como galactosemia, que ocasionalmente pueden presentarse con catarata desde el nacimiento. Es importante realizar una exploración clínica minuciosa para

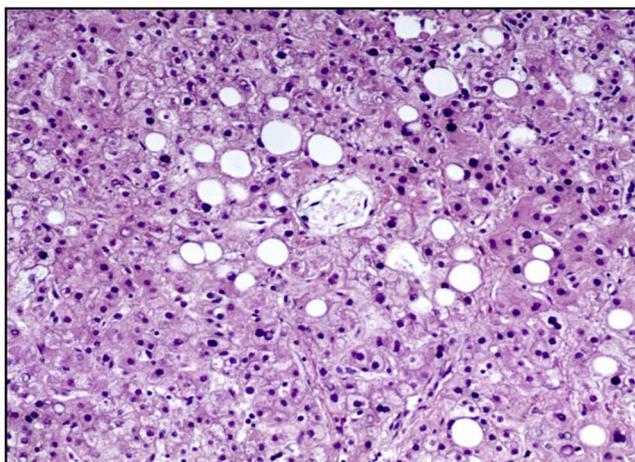


Figura 10 Esteatosis macrovesicular hepática.

diferenciar una catarata congénita aislada de una catarata congénita sindrómica. Dentro de las sindrómicas existen, a su vez, dos grandes grupos: las monogénicas y las cromosomopatías.

4.2. Oftalmología (Dra. Tania Valderrama)

Esta paciente llegó con una catarata total bilateral, por lo que requería un abordaje multidisciplinario entre pediatría y genética. Se realizó la cirugía del ojo izquierdo y después la del derecho. No se colocó lente intraocular ya que estos pacientes con enfermedad sistémica cursan con procesos inflamatorios más intensos y se tiene el riesgo de complicaciones como glaucoma. La catarata bilateral era total, con metaplasia de la cápsula posterior, lo cual es frecuente en pacientes con síndromes sistémicos. Además de la catarata congénita, los niños con síndrome de Cockayne pueden tener enoftalmos, como en esta paciente, distrofias retinianas, estrabismo y nistagmus por mala visión.

Lamentablemente, en México los resultados de las cirugías en este tipo de pacientes son malos, ya que llegan en estadios muy avanzados. Lo ideal es someterlos a cirugía antes de los tres meses de vida para que puedan tener una mayor calidad de visión.

4.3. Gastronomía (Dr. Salvador Villalpando)

Ante el hallazgo de la desnutrición severa y el cuestionamiento sobre el momento oportuno de formas alternativas de nutrición enteral, se comentó la importancia de tomar en cuenta el pronóstico de vida del paciente y evitar el encarnizamiento terapéutico con medidas invasivas.

4.4. Cirugía (Dr. Ricardo Ordorica)

En esta paciente se tomó la decisión de realizar la funduplicatura y la gastrostomía basados en la frecuencia y número de eventos de broncoaspiración que había presentado y la mala la mecánica de la deglución. En nuestra casuística de 96 casos, el 75% de los pacientes a los que se les realizó

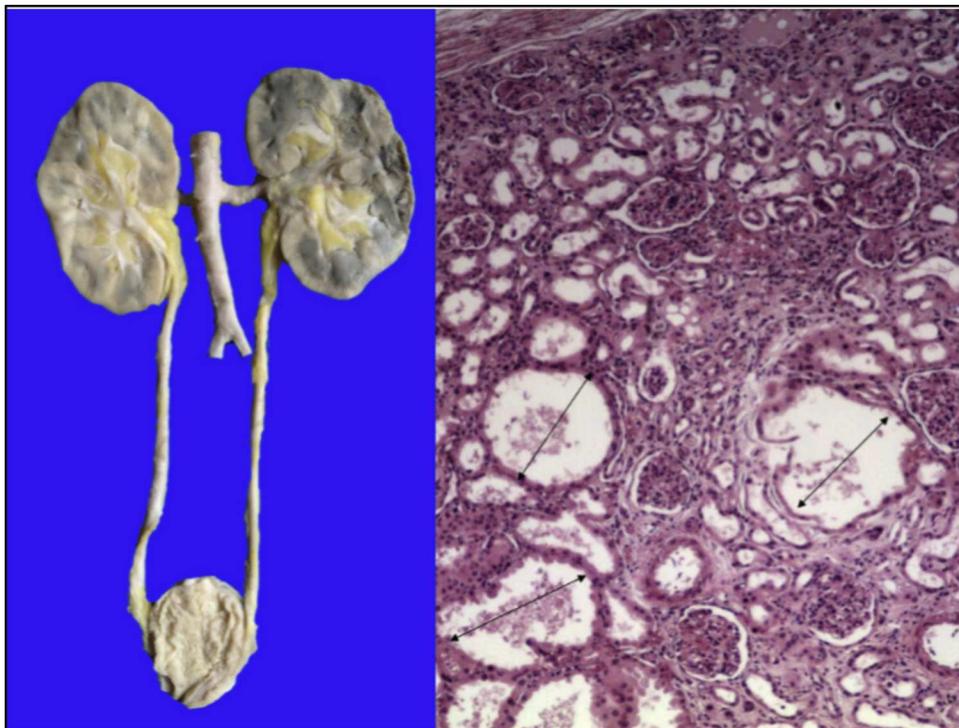


Figura 11 Riñones lobulados con congestión medular. La imagen microscópica muestra dilataciones quísticas en la unión cortico medular (flechas).

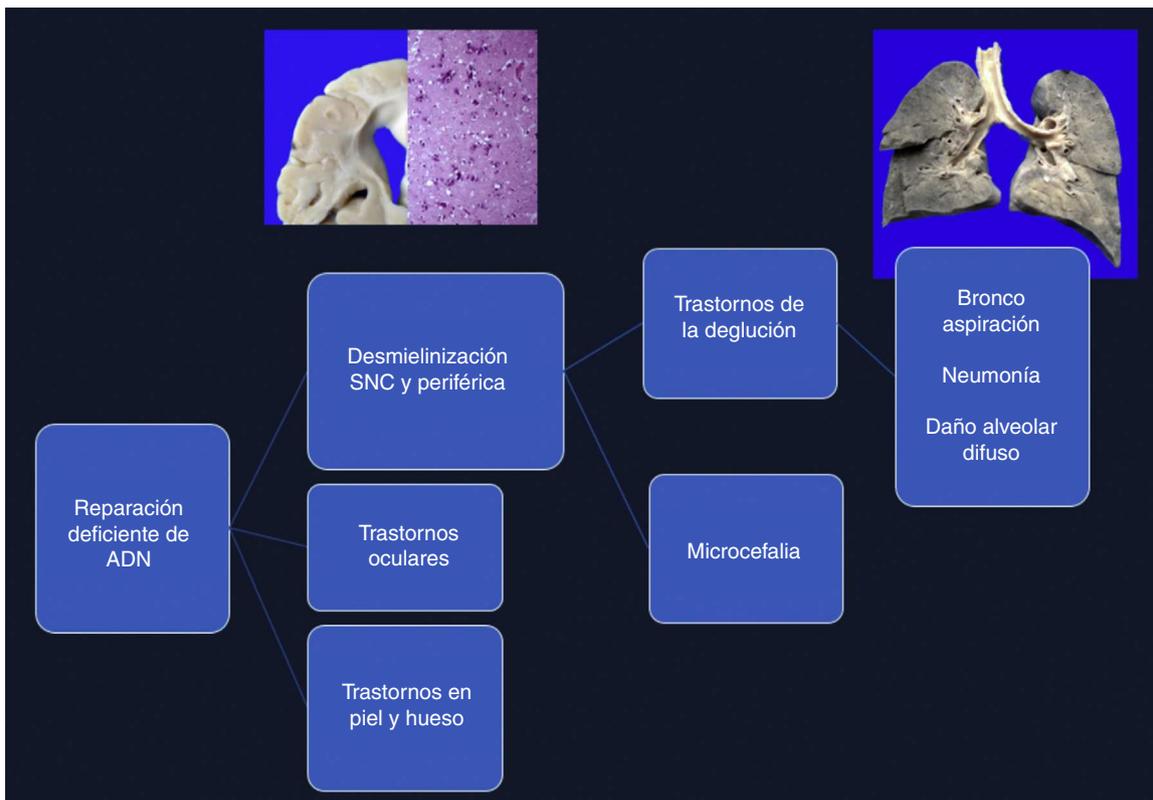


Figura 12 Correlación clínico patológica de los sucesos que condicionaron la muerte del paciente.

funduplicatura tenían daño neurológico. Si bien este procedimiento tiene complicaciones, como la estenosis esofágica y el vaciamiento acelerado, mejora el estado nutricional de los pacientes y su calidad de vida.

4.5. Pediatría (Dra. Saskia Bermúdez)

Esta es una enfermedad progresiva, con evolución clínica desfavorable y asociada con múltiples comorbilidades. La sobrevida generalmente es menor a los 10 años de edad. Se tiene la responsabilidad de brindar a los padres de este tipo de pacientes asesoramiento genético, así como información sobre el pronóstico fatal. Es importante discutir el caso con un comité de ética.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Friedberg EC. Cockayne syndrome—a primary defect in DNA repair, transcription, both or neither. *Bioessays*. 1996;18:731–8.
2. Khan F, Chemmanam T, Mathuranath PS. Cockayne syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11:125–6.
3. Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, van Gool AJ, Troelstra C, et al. Molecular analysis of mutations in the *CSB (ERCC6)* gene in patients with Cockayne syndrome. *Am J Hum Genet*. 1998;62:77–85.
4. Ferreira R, Roeder ER, Bateman JB. Cataract in early onset and classic Cockayne syndrome. *Ophthalmic Genet*. 1997;18:193–7.
5. Khan GQ, Hassan G, Yaseen M, Masood T, Hajini GH, Akhtar D, et al. Cockayne syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2000;48:1119–21.
6. Flores-Alvarado LJ, Ramírez-García SA, Núñez-Reveles NY. The metabolic and molecular bases of Cockayne syndrome. *Rev Invest Clin*. 2010;62:480–90.