

Síndrome de Cockayne: Informe de cuatro casos y revisión de la literatura

Beatriz Blandón, MD*
Juan Carlos Serrano, MD*

Resumen

El síndrome de Cockayne es una enfermedad de origen hereditario, de transmisión autonómica recesiva de prevalencia poco conocida pero muy poco frecuente en Colombia. Su presencia ha sido de difícil reconocimiento pero sus características físicas son muy reconocibles. El diagnóstico temprano orienta al manejo de las patologías asociadas como cataratas, alteraciones en piel y desordenes de desarrollo neurológico. Su reconocimiento ayuda a las familias, médicos y sociedad a entender su apariencia caquéctica además de otras características de su fenotipo, facilita su manejo físico y psicológico previniendo morbilidad. [Blandón B, Serrano JC. Síndrome de Cockayne: informe de cuatro casos y revisión de la literatura. *MedUNAB* 2007; 10:133-136].

Palabras clave: Síndrome de Cockayne, Cataratas, Caries dentales, Enoftalmus.

Introducción

El síndrome de Cockayne (CS) es un enfermedad genética con herencia autosómica recesiva, descrito por primera vez en 1936.¹ Este síndrome presenta una prevalencia desconocida con casos únicos o reportes familiares publicados en la literatura; sin embargo, se estima una frecuencia de un caso por cada 100.000 nacidos vivos, aunque puede ser menor, con un número de 140 individuos informados desde 1992.²

Clínicamente se caracteriza por talla baja de origen postnatal asociada a retraso del desarrollo psicomotor con déficit neurológico progresivo, *habitus* caquéctico y lesiones

Summary

Cockayne syndrome is a hereditary disease with autosomic recessive transmission. Its prevalence is unknown but very low, including in Colombia. Usually is not recognized by physicians, but its clinical characteristics are easy to detect. Early diagnosis guide to treatment of its associated conditions like cataract, skin disorders, and developmental impairment. Its detection help families, physicians and society to understand its phenotype, and to do its clinical and psychological management. [Blandón B, Serrano JC. *Cockayne syndrome: Case report and review. MedUNAB* 2007; 10:133-136].

Key words: Cockayne syndrome, Cataract, Enophthalmus.

dermatológicas y oftalmológicas, entre otras.²⁻⁵ El espectro de fenotipos del síndrome de Cockayne incluye: CS tipo I, forma “clásica”; CS tipo II, que en realidad puede tratarse de una enfermedad completamente distinta pero con heterogeneidad alélica con SC (forma severa con sintomatología neonatal llamado síndrome cerebro-oculo-facial COFS- o síndrome de Pena-Shokeir tipo II); CS tipo III, forma más leve, también llamado xeroderma pigmentoso-síndrome de Cockayne (XP-CS). El diagnóstico es clínico; sólo los casos atípicos pueden requerir exámenes de genética molecular.

El síndrome se origina por la mutación de los genes ERCC8 (CKN1) (Excision-Repair Cross-Complementing, Group

* Servicio de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Dr. Serrano, Servicio de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Urbanización El Bosque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jcamacho72@hotmail.com

Artículo recibido: 5 de septiembre de 2006; aceptado: 9 de julio de 2007.

8) en 25% de los casos y ERCC6 (Excision-Repair Cross-Complementing, Group 6) en el 75% de los casos, localizados en los cromosomas 5 y 10q11, respectivamente; estos defectos originan un defecto en la reparación del DNA acoplada a la transcripción (TC-NER) que genera dos subdivisiones fisiopatológicas: CS-A para el ERCC8 y CS-B para el ERCC6. Esta vía es responsable de retirar lesiones en el DNA originados, entre otras, por la radiación UV.⁶

En este artículo se presentan los primeros casos de síndrome de Cockayne informados en Colombia.

Descripción de los casos

Paciente 1. Niña de ocho años que consulta por leucocoria y mala fijación visual. Evaluada el 19 de marzo de 2003, se encontró úlcera corneal inferior aséptica bilateral, catarata nuclear, atrofia óptica y exotropía. La paciente tenía apariencia caquéctica con múltiples lesiones cutáneas pigmentadas y caries en todas las piezas dentales. El 31 de julio de 2003 se realiza en ojo izquierdo (OI) aspiración de catarata, vitrectomía anterior con implante de lente intraocular, con similar procedimiento en ojo derecho (OD) el 30 de septiembre de 2004 en OD; ambos procedimientos sin complicaciones. El cierre palpebral asociado al enoftalmus origina una mal oclusión palpebral y exposición continua de la porción inferior de la córnea. Durante evaluación el 11 de agosto de 2003 se manejó con lubricantes oculares por reaparición de úlcera corneal aséptica en ambos ojos (AO). En la evolución del 8 de octubre de 2004 se encontró exotropía derecha de 20 D al Krimsky. En la biomicroscopía en OD se encuentra leucoma inferior que respeta la pupila, cámara anterior amplia, lente intraocular centrado en cámara posterior con eje visual transparente; en OI hay leucoma inferior que respeta la pupila con adelgazamiento leve de estroma corneal, cámara anterior amplia, lente intraocular adecuadamente posicionado con eje visual transparente y atrofia óptica en ambos ojos. No se encontró defecto refractivo postoperatorio significativo.



Figura 1. Paciente 2, donde se aprecia enoftalmus bilateral.

Paciente 2. Varón de cinco años quien consultó por mala agudeza visual. El examen oftalmológico se encontró marcado enoftalmus e hipermetropía de +7.00 Dp en AO (figura 1). Tiene antecedente familiar de un hermano mayor con síndrome de Cockayne.

Paciente 3. Varón de nueve años quien consulta por mala agudeza visual al que se le encontró una exotropía derecha intermitente de 14 Dp asociada a hipermetropía de +10,00 D en AO y enoftalmos. Tiene antecedente familiar de un hermano menor con síndrome de Cockayne.



Figura 2. Paciente 3, con enoftalmus en vista lateral y macrotia.

Paciente 4. Niña de cinco años quien consultó por leucocoria. Evaluada el 26 de noviembre de 2004 se encontró catarata densa en OD, catarata nuclear central en OI, enoftalmos, eritema del borde palpebral, caries dentales, macrotia y retraso psicomotor. Se hace diagnóstico de síndrome de Cockayne y catarata. Se realiza aspiración de catarata, vitrectomía anterior con implante de lente intraocular en OD el 2 de diciembre de 2004 y en OI el 9 de diciembre de 2004. En la última evolución del 8 de marzo de 2006, se



Figura 3. Paciente 4, donde se aprecian múltiples caries.

encontró agudeza visual binocular con prueba de mirada preferencial de 20/60, exotropia derecha de 20 Dp al Krimsky, enoftalmos y fondo de ojo normal. A la biomicroscopía se observó en OD córnea con opacidad inferior por exposición corneal, lente intraocular centrado y capsulotomía posterior central amplia y en OI córnea transparente, lente intraocular centrado y capsulotomía posterior central amplia. No había defecto refractivo postoperatorio significativo.

En todos los pacientes presentados el diagnóstico de CS se realizó en la consulta de oftalmología y posteriormente fue corroborado por valoración clínica de genética.

Discusión

Aunque se trata de una patología rara y poco descrita en la literatura, las características fenotípicas de los pacientes descritos permitieron hacer el diagnóstico clínico por parte del oftalmólogo pediatra. Se debe mantener alta sospecha en casos de pacientes con *habitus* caquéctico asociado a retardo del desarrollo psicomotor y en la presencia de catarata congénita, retinopatía pigmentaria y caries dentales.

En todos los pacientes había un componente de segregación social marcada de la familia por la apariencia caquéctica y la presencia de caries dentales múltiples, lo cual daba una imagen de abandono y maltrato infantil por parte de las familias. Esto último generó rechazo por médicos que en algún momento examinaron a los pacientes sin conocimiento del trasfondo genético de su fenotipo. En ninguno de los casos se tenía conocimiento previo de la causa de su estado general ni conocimiento sobre la patología.

Los casos reportados sin ser familiares provenían de la misma pequeña población en Norte de Santander, siendo las familias conocidas entre sí. Esto favorece la idea de la

presencia del gen recesivo de la enfermedad en esa población y la posible conexión consanguínea ancestral de las familias no reconocidas el día de hoy como parientes.

El síndrome de Cockayne clásico o tipo I se debe sospechar cuando se presenta un niño mayor en el que están presentes los criterios mayores y tres criterios menores; a su vez, pueden existir cuando un lactante tiene los criterios mayores asociados a fotosensibilidad cutánea aumentada (tabla 1). Por otro lado, se sospecha síndrome de Cockayne connatal o tipo II en lactantes con falla en crecimiento al nacer o poco aumento postnatal en talla, peso o perímetro cefálico y en quienes se tienen escaso o poco desarrollo neurológico postnatal y catarata congénita con otro defecto estructural ocular tipo microftalmos, microcórnea o hipoplasia de iris.

En el enfoque clínico se requerirá para la confirmación del diagnóstico por evaluación de fenotipos intermedios o por análisis genético directo. Estos incluyen estudios de reparación del DNA, que se realizan en fibroblastos de la piel, donde se encuentra marcada sensibilidad a la radiación UV, recuperación deficiente de síntesis del RNA posterior al daño UV y compromiso de la “reparación acoplada a la transcripción”, así como grupos de complementación, en los que las células de los pacientes con síndrome de Cockayne pueden ser divididas según la proteína que corrige el defecto en reparación del DNA: proteína repetida WD CSA en el síndrome de Cockayne-A (25% de pacientes) y proteína de reparación de excisión ERCC-6 en el síndrome de Cockayne-B (75% de pacientes).²

La característica más sobresaliente del síndrome es el déficit de crecimiento postnatal asociado a facies típicas que orientan el diagnóstico, como la apariencia de orejas de ratón Mickey, nariz puntuda y ojos hundidos en la órbita debido a deficiencia de tejido adiposo. Los hallazgos dentales son muy frecuentes y dan la apariencia de abandono

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Cockayne

Criterios mayores

- Falta de crecimiento postnatal (peso y talla menor al percentil 5 a los 2 años).
- Disfunción neurológica progresiva manifestada con retraso en el desarrollo temprano, seguido por deterioro de comportamiento e intelectual. La RMN revela leucodistrofia y en algunos individuos hay calcificaciones intracerebrales.

Criterios menores

- Fotosensibilidad cutánea con o sin piel y cabello delgado o seco (~75%).
- Neuropatía desmielinizante periférica diagnosticada por EMG, test de conducción y/o biopsia de nervio.
- Retinopatía pigmentaria (~55%) y/o cataratas (~36%).⁶
- Hipoacusia neurosensorial (~60%).
- Caries dentales (~86%).
- Apariencia física de “enanismo caquéctico” con adelgazamiento de la piel y el cabello, enoftalmos y una postura inclinada al pararse.
- Hallazgos radiográficos característicos de engrosamiento del calvarium, epífisis escleróticas y anomalías vertebrales y pélvicas.

familiar, e incluyen caries dentales, erupción dental retrasada, mal oclusión dental o ausencia de piezas dentales.⁷ La falla en la reparación del DNA ante lesiones originadas por la radiación UV se manifiesta más claramente en la piel, con sequedad, cabello frágil y presencia de lesiones papulovesiculares por fotosensibilidad.

En nuestros pacientes no se les realizó estudios de neuroimágenes; sin embargo, es muy frecuente la presencia de lesiones calcificadas en los ganglios basales, desmielinización y atrofia de la materia blanca en cerebro y cerebelo.^{7,8} Una de las causas más frecuentes de muerte es la enfermedad vascular ateromatosa, la cual lleva a la muerte antes de la tercera década de vida. Otras causas de muerte incluyen la caquexia aún en presencia de gastrostomía, y várices esofágicas sangrantes por hipertensión portal.⁷ Existen otras manifestaciones menos frecuentes como cardiomiopatía, telangiectasias en el hígado y aplanamiento vertebral y calcificaciones intraoculares y ataxia.⁹

El síndrome de Cockayne es una enfermedad poco frecuente, existiendo pocos informes en la literatura mundial y ninguno en la literatura médica colombiana. Su reconocimiento permite un entendimiento más claro por parte de la familia, la cual como se demuestra en este artículo, es aislada de la sociedad por la apariencia de abandono de su fenotipo. Presenta patologías oculares que impiden el desarrollo visual y que son tratables como las úlceras corneales y la catarata.

Referencias

1. Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child* 1936; 11:1-8.
2. Lehmann AR. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev* 2001; 15:15-23.
3. Jones N. Smith's recognizable patterns of human malformation. London: Elsevier Saunders, 6 ed, 2006:154-5.
4. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. Oxford: Oxford University Press, 4 ed, 2001:596-600.
5. Rimoin DL, Connor JM, Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. London: Churchill Livingstone, 5 ed, 2006:3944-5.
6. Naupane A, Basneyt S, Manandhar J. Cockayne syndrome. *J Neurosc* 2005; 25:140-1.
7. Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, Dolfus H, Edery P, Goldneberg A, et al. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Arch Dis Child* 2006; 91:178-82.
8. Karam S, Costa J, Jardim L, Pires R, Lehmann A, Giugliani R. Cockayne syndrome: report of a Brazilian family with confirmation of impaired RNA synthesis after UV radiation. *Gen Mol Biol* 2000; 23:273-5.
9. Lindenbaum Y, Dickinson DW, Rosebaum PS, Kraemer KH, Robbins JH, Rapin I. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex: first neuropathological study and review of eight other cases. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5:225-42.