



Like Mother, Like Daughter: Feeding Intolerance in the NICU

Fernanda Plaza Silva
Interna Medicina USS
Octubre 2021



Caso Clínico:

RN femenino
35 + 4 sem
Madre: 29 años, G1P1A0

Parto

- Cesárea por presentación podálica

Antecedentes:

- Atención prenatal adecuada
- Ecografías normales
- Hallazgo cordón 2 vasos
- Exámenes infecciosos normales

Atención inmediata

- APGAR: 7-9
- Peso nacimiento: 1.920 gr (0,35%, Z 2,69) Talla: 44,5 cm (1,46%, Z 2,18), CC 29,8 cm (002%, Z 3,6)



Control Metabólico

1. HGT a los 85 min : 21 mg /dL

- F3 22 kcal/oz → 10 ml

2. HGT 27 mg/dL

- Catéter intravenoso periférico → bolo de 2 ml/kg de Dextrosa al 10% + infusión de D10 en agua a 80 ml/kg al día.

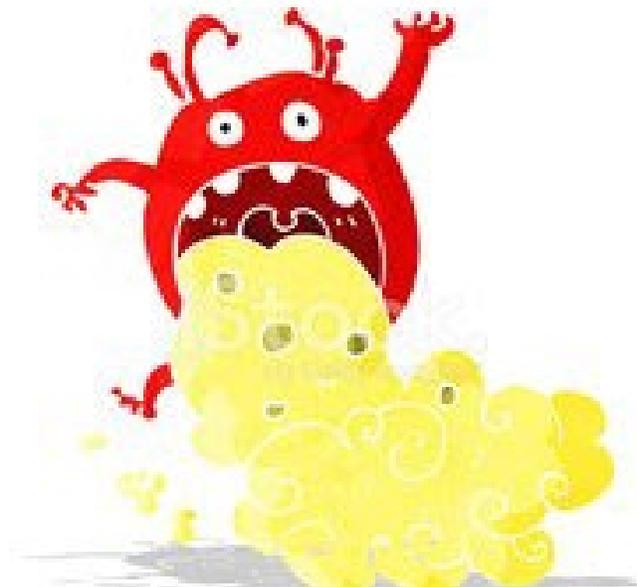
3. HGT 88 mg/dL



Día 2ddv

- Episodios de Asfixia
- Vómitos no biliares con alimentación
- Rx Abdominal: patrón de gas intestinal no obstructivo

TRASLADO A UCI con SNG!!



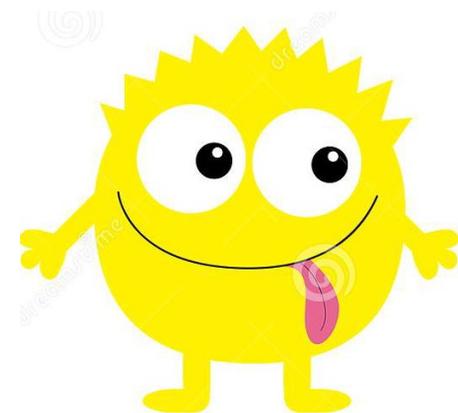


- HGT estables con alimentación por SNG
- Sin necesidad de oxígeno, sin dificultad respiratoria
- Se completo evaluación por sepsis, descartando ATB (Gentamicina y Ampicilina) por 48 horas, cultivos negativos

- Ecocardiografía: Normal
- Ecografía cabeza: normal
- Ecografía renal: normal
- Útero bicorne dudoso

Examen físico: normal

- *Pestañas largas*



Antecedentes Familiares

1. Mama

- Sospecha Trastorno Genético en periodo perinatal
- Larga estadía en UCI en periodo neonatal
- SNG por intolerancia alimentaria niñez
- Paladar Hendido + Útero Bicorne + RGE (Dilatación esofágica a los 3 años)
- + Inyecciones Hm crecimiento
- Actualmente: Adulta saludable, independiente, come por vía oral, sin medicamentos

• 2.- Abuela materna

- Sospecha de Tr Genético:
- Reparación traqueoesofágica + Cx oculares

• 3.- Biabuela materna

- Problemas de alimentación
- Requirió múltiples cirugías en niñez

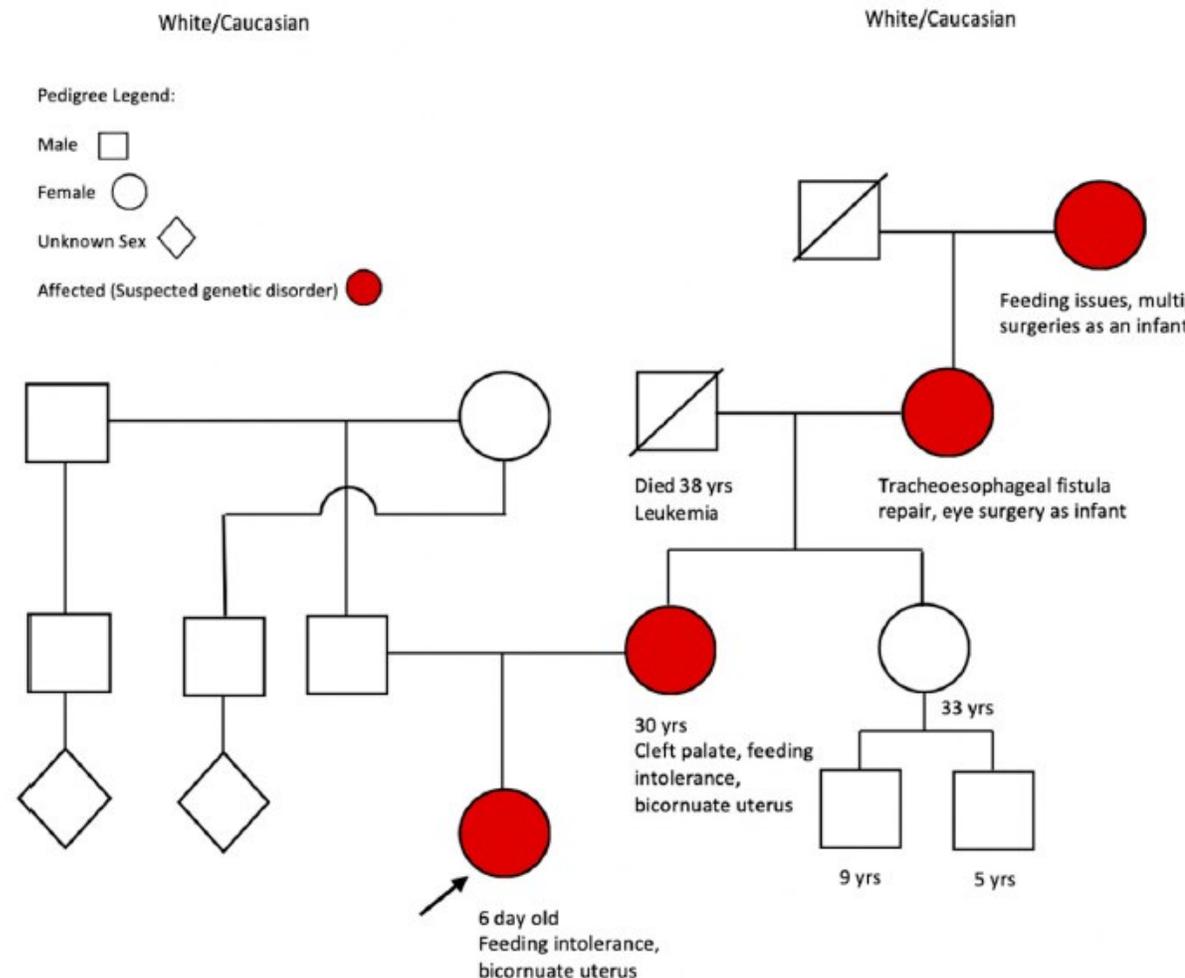




Figure 1A and 1B. Facial profile of the infant and mother. Facial dysmorphism in the infant noted here includes thick eyebrows, long eyelashes, depressed nasal bridge, and hypoplasia of alae nasi.

Evaluación y Diagnostico Genético

- **Consulta Genética temprana**
- **Sospecha un Síndrome de Deleción/duplicación cromosómica o Tr de un solo gen.**
- **Diagnósticos Diferenciales**
 - Síndrome de Coffin Siris (ARID1A, ARID18, SMARCA2, SMARCA4, SOX11, PHF6)
 - Síndrome de CHARGE (CHD7)
 - Síndrome Odho/FG (MED12)
 - Síndrome de Cornelia de Lange (NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3, RAD21)
 - Síndrome de Alazami-Yuan (TAF6)
 - Síndrome de Kabuki (KMT2D, KDM6A)

Se envió panel de 42 genes a estudio

- Mutación patogénica heterocigota en RAD21 → **Sd de Cornelia de Lange (CdLS)**

Madre:

- Dio positivo para la misma mutación genética



Síndrome Cornelia de Lange

- Trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante
- Descrito por primera vez por la Dra. Cornelia de Lange en 2 niñas
- Incidencia: 1/10.000 y 1/30.000
- Fenotipo Facial distintivo + Anomalías en extremidades superiores + retraso del crecimiento y psicomotor.
- Presentación clínica: SCdL Clásico (Típico), No clásico
- Genes implicados: (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRBD11, BRD4).



Características Físicas SCdL

Cuadro 1 | Características clínicas del SCdL

Hallazgos principales (los que se consideran más frecuentes; 2 puntos cada uno si está presente)

- Cejas unidas en la línea media y/o tupidas (sinofridia)
- Nariz corta, puente nasal cóncavo (puente nasal que se curva hacia adentro (atrás) de una línea imaginaria que conecta la raíz y punta nasales) y/o nariz con una punta orientada hacia arriba
- *Philtrum* alargado y/o liso (sin hendidura vertical en el centro del labio superior)
- Labio superior fino y/o comisuras bucales curvadas hacia abajo
- Presencia de un número de dedos inferior al normal y/o ausencia congénita de dedos de la mano y/o del pie
- Hernia diafrágica congénita (abertura anómala del diafragma presente desde el nacimiento)

Hallazgos sugerentes (menos específicos del SCdL; 1 punto cada uno si está presente)

- Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual/trastorno del aprendizaje
- Retraso del crecimiento prenatal (retraso del crecimiento antes del nacimiento)
- Retraso del crecimiento posnatal (retraso del crecimiento después del nacimiento)
- Microcefalia (tamaño reducido de la cabeza, puede ocurrir antes o después del nacimiento)
- Manos y/o pies pequeños
- Quinto dedo corto (manos)
- Exceso anómalo de vello corporal (hirsutismo)

Puntuación clínica

≥ 11 puntos y al menos 3 hallazgos principales: SCdL clásico

9-10 puntos y al menos 2 hallazgos principales: SCdL no clásico

4-8 puntos y al menos 1 hallazgo principal: realizar estudio genético de SCdL

< 4 puntos: estudio genético de SCdL no indicado

Es importante recordar que un paciente con SCdL puede no tener todas estas características, pudiendo presentar la mayoría de estos hallazgos o tan solo algunos.



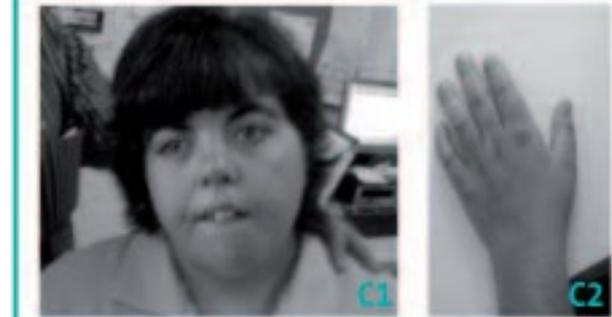
Síndrome Cornelia de Lange: Clínica

- Rasgos Craneofaciales:
 - Microcefalia
 - Sinofridia con cejas arqueadas
 - Pestañas largas y finas
 - Nariz pequeña con puente nasal deprimido y ancho
 - Narinas antevertidas
 - Filtrum alargado y prominente
 - Labio superior fino, comisuras hacia abajo
 - Paladar elevado
 - Diastema dentario
 - Micrognatia
 - Pabellon auricular implantación baja y hacia atrás
- Hirsutismo generalizado
 - Cara, espalda y extremidades
- Cuello corto, implantación baja de línea posterior del cabello
- Alt Extremidades (frec)
 - manos y pies pequeños
 - Acortamiento
 - desproporcionado 1er metacarpo
 - Sindactilia
 - Braquiclinodactilia del 5to
 - Pliegue palmar transversal unilateral
 - Oligodactilia
 - Hipoplasia del cubito
 - Ausencia de antebrazo (dedos a nivel del codo)

NIBL



SMC1A



Clínica



- Retraso Psicomotor/ Retraso mental
 - Cociente Intelectual normal – Borderline con problemas de aprendizaje
 - Deficiencia mental grave
 - ** área del lenguaje
 - Memoria visuo espacial respetada
- Problemas de comportamiento
 - Hiperactividad, Déficit atencional
 - Agresividad
 - Episodios autolesivos
 - Timidez extrema
 - Comportamiento obsesivo compulsivo
 - Depresión

- Retraso crecimiento intrauterino y postnatal (< p3)
- Alteraciones en alimentación (SNG)
- Neurológico
 - Ataques epilépticos
 - Neuropatía periférica (tolerancia a dolor)
 - Hipertonía (ROT normales)
 - Alt del sueño
 - Neuroimagen: ventriculomegalia, aumento espacio subaracnoideo, atrofia sust blanca (lob frontales), hipoplasia tronco encefálico.
- Alt Digestivo
 - RGE (> 90%)
 - Esófago Barret
 - Hernia Diafragmática
 - Estenosis esofágica
 - Estenosis pilórica, malrotación, vólvulos
- Alt Cardiacas
 - Cardiopatía Congénita (25%) → **Estenosis val pulmonar, CIV, Canal AV, T. Fallot, Coartación Aorta**

- Alt Auditivas
 - Estenosis auditiva externa (Otitis media, sinusitis)
 - Pérdida de audición (60%) – Neurosensorial o de transmisión **
- Alt Oftalmológicas
 - Miopía
 - Ptosis
 - Blefaritis
 - Obstrucción conducto nasolacrimal
 - Microcornea
 - Nistagmus



Fisiopatología:

Genes asociados al SCA1

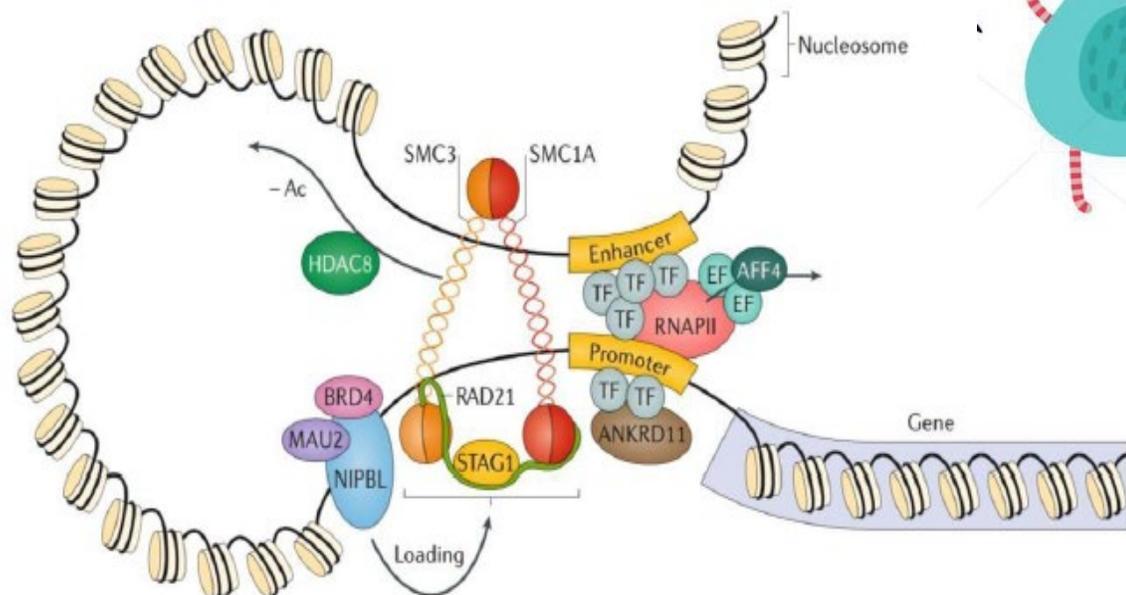
	<u>NIPBL</u>	<u>SMC1A</u>	<u>SMC3</u>	<u>BRD4</u>	<u>HDAC8</u>	<u>RAD21</u>	<u>ANKRD11</u>
Crecimiento							
Retraso del crecimiento prenatal	+++	++	+	++	++	++	-
Talla baja	+++	++	++	+	+	++	++
Microcefalia (<i>tamaño reducido de cabeza</i>)	++++	++	++	++	+	++	+
Hallazgos en cabeza y cara							
Fontanela craneal anterior amplia	++	+	+++	+	+++	++	+
Línea frontal del pelo baja	+++	+++	+++	++	+	+	+
Cejas arqueadas y/o pobladas	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Cejas unidas en el centro (<i>sinofridia</i>)	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Pestañas largas	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Puente nasal aplanado	+++	+	+	+	+	+	A*
Punta de la nariz curvada hacia arriba (<i>narinas antevertidas</i>)	+++	++	++	++	+++	+++	+
Punta de la nariz ancha	++	++	+++	+	+	-	++
Surco nasolabial largo y/o liso (<i>hendidura vertical en el área media del labio superior</i>)	+++	++	++	++	++	++	++
Labio superior fino	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Comisuras bucales curvadas hacia abajo	++++	+++	++	+	++	+++	-
Paladar muy elevado (<i>ojival</i>)	++	+	+	+	+	++	+
Dientes muy espaciados	+++	+	+	-	++	-	B*
Mandíbula pequeña, <i>infradesarrollada</i>	+++	+	+	++	++	+	-
Orejas de implantación baja y malformadas	++	+	+	-	+	+	-
Cuerpo							
Ausencia de algunos o todos los dedos (<i>manos y/o pies</i>)	+	-	-	-	-	-	-
Manos pequeñas	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Pulgares nacen más cerca de la muñeca	++	+	+++	+++	+++	+	-
Quinto dedo de las manos corto y/o curvado	+++	+	++	+	++	+++	++

	<u>NIPBL</u>	<u>SMC1A</u>	<u>SMC3</u>	<u>BRD4</u>	<u>HDAC8</u>	<u>RAD21</u>	<u>ANKRD11</u>
Pies pequeños	++++	++	+++	NP	+++	+++	+
Incremento anómalo del vello corporal (<i>hirsutismo</i>)	+++	+++	++++	-	+	++	++
Problemas cardíacos	+	+	+	+	+	+	-
Vértices irregulares (<i>huesos que conforman la columna vertebral</i>)	-	-	+	-	-	++	+++

	<u>NIPBL</u>	<u>SMC1A</u>	<u>SMC3</u>	<u>BRD4</u>	<u>HDAC8</u>	<u>RAD21</u>	<u>ANKRD11</u>
Cognición y comportamiento							
Discapacidad intelectual / Dificultades de aprendizaje (<i>cualquier grado</i>)	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
Trastorno del espectro autista	+	+	+	-	+	+	+
Comportamiento autolesivo	+++	+	NP	+	+	-	++
Movimientos estereotipados (<i>movimiento repetitivo, simple que puede ser eliminado</i>)	++	++	NP	NP	-	-	-

A* = Más que aplanado, el puente nasal es prominente, B* = Los dientes no están muy espaciados, pero son más grandes de lo normal

NP = No Publicado
 ++++ = > 90% de los pacientes
 +++ = 70-89% de los pacientes
 ++ = 50-69% de los pacientes
 + = 20-49% de los pacientes
 - = < 20% de los pacientes



Enfrentamiento



- Ofrecer asesoramiento genético a familias con un miembro con SdCL
 - Riesgo de recurrencia en futuros embarazos es diferente según el gen implicado
- El mosaicismo debe considerarse en ptes con SdCL que no se ha identificado una mutación de un gen asociado en las células sanguíneas → estudiarse otros tejidos (piel – fibroblastos, mucosa bucal o cel epiteliales de vejiga)
 - Los Genes no ligados al cromosoma X tienen un riesgo de recurrencia de 0,89% debido al mosaicismo germinal.
 - En los pacientes diagnosticados clínicamente tienen un riesgo de recurrencia del 1,5%

Diagnostico

PRENATAL:

- Hijo previo con Dg de SdCL
- Nuevo Embarazo en familia con mutación genética conocida en gen asociado a SdCL
- Rasgos físicos sugerentes en eco Prenatal

Hallazgos perinatales indicativos

- RCIU
- Anomalías prenatales de extremidades
- Perfil facial anómalo
- Grosor nucal elevado
- Hernia diafragmática
- Malformación cardíaca

POSTNATAL

- Secuenciación de panel de genes
- Secuenciación Sanger
- Estudio de Mosaicismo
- Amplificación múltiple con sonda dependiente de ligasa



Atención médica niño con SdCL

- Crecimiento en la infancia
- Dificultades de alimentación y problemas dentales
- Desarrollo motor
- Dolor y comportamiento
- Pubertad
- Seguimiento pediátrico



Volviendo al caso...

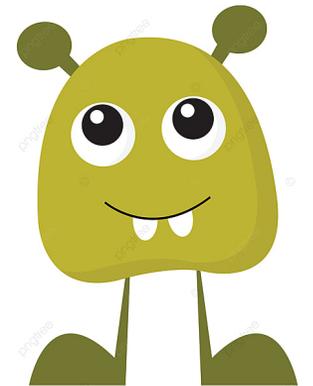


Figure 1A and 1B. Facial profile of the infant and mother. Facial dysmorphism in the infant noted here includes thick eyebrows, long eyelashes, depressed nasal bridge, and hypoplasia of alae nasi.



Progresión del Caso ...

- Vómitos frecuentes
- **8ddv**: serie digestiva alta → RGE severo → hernia hiatal deslizante.
- Alimentación postpílorica por sonda Nasoyeyunal
 - Continuo con emesis.
- **12 ddv → Rx abdomen aire libre**
 - Laparotomía exploratoria de urgencias: Reparación primaria de la perforación duodenal + Procedimiento de Ladd por malrotación intestinal en pabellón.
- Continuo con emesis, con alimentación nasoyeyunal → 2da laparotomía exploradora con colocación de sonda G.
 - Adherencias densas, Visualizo y reparo estenosis pilórica, se coloco sonda de gastrostomía
- Dada de alta del hospital a los 3 meses de edad
- Múltiples visitas al hospital por infecciones y complicaciones GI → Dilataciones esofágicas.
- Murió a los 2 años por sepsis (**Neumonía por aspiración**)



Discusión

- Bebe y madre tenían la misma variante patogénica en RAD21
- Hallazgo de útero bicorne
- Sin otros hallazgos de malformaciones

Ecocardiografía

Eco renal

Ev Gastrointestinal

Monitoreo crecimiento

- Reconocer la importancia de historia familiar integral como herramienta de evaluación de riesgos de la UCIN
- Amplia variabilidad fenotipo-genotipo, diferencias intrafamiliares de un Tr Genético → alto índice de sospecha para presentaciones leves
- Conocer componentes de una historia familiar completa para desordenes genéticos
- Conocer Tr para los que se realiza estudio genético molecular (FQ)
- Reconocer patrones específicos de herencia mendeliana
- Demostrar comprensión de patrones de herencia y riesgos de recurrencia de Tr autosómicos dominantes

Bibliografía



1. Divya Khattar and Robert J. Hopkin, *NeoReviews* 2021;22:e774, 10.1542/neo.22-11-e774
2. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A, Deardorff MA, Gillett PM, Ishman SL, Kerr LM, Levin AV, Mulder PA, Ramos FJ, Wierzba J, Ajmone PF, Axtell D, Blagowidow N, Cereda A, Costantino A, Cormier-Daire V, FitzPatrick D, Grados M, Groves L, Guthrie W, Huisman S, Kaiser FJ, Koekkoek G, Levis M, Mariani M, McCleery JP, Menke LA, Metrena A, O'Connor J, Oliver C, Pie J, Piening S, Potter CJ, Quaglio AL, Redeker E, Richman D, Rigamonti C, Shi A, Tümer Z, Van Balkom IDC and Hennekam RC. Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Cornelia de Lange: Primera Guía Internacional consensuada. *Nature Reviews Genetics*, 19, 649-666 (2018).

