

Cora Fernández-Natal ^{1*}
Juan J. Carballo ²

1 Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

2 Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM) Madrid, España.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Cora Fernández Natal

Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, C/ Diego de León, 62, 28006. Madrid

Correo electrónico: coraf89@gmail.com

ORCID ID: [0000-0003-4584-2810](https://orcid.org/0000-0003-4584-2810)

Tratamiento farmacológico de las alteraciones de conducta en el Síndrome de Cornelia de Lange, a propósito de un caso

Pharmacological treatment of behavioral disorders in Cornelia de Lange Syndrome. A case report

RESUMEN

El síndrome de Cornelia de Lange (SCL) es un trastorno genético caracterizado por presentar distintos trastornos somáticos y retraso del desarrollo psicomotor con problemas conductuales. Presentamos el caso de un varón de 8 años que acude a la consulta por alteraciones de conducta. Destaca retraso cognitivo y motor importante: no emite lenguaje. Muy rígido ante cambios y nuevos entornos. Muestra alteraciones conductuales en esas circunstancias: heteroagresividad contra objetos y autolesiones. Ensayamos con risperidona en base a la similitud de esta clínica con la del trastorno del espectro autista. Muestra mejoría significativa, disminuyendo hasta 3 puntos en la Escala de Impresión Clínica Global. Las pruebas científicas acerca del tratamiento de esta clínica provienen en su mayor parte de estudios de caso único. Aunque el tratamiento con risperidona podría ser eficaz y bien tolerado, se requieren más estudios que permitan avanzar en el conocimiento del tratamiento farmacológico de las alteraciones conductuales en SCL.

Palabras clave: síndrome de Cornelia de Lange, alteraciones de conducta, tratamiento farmacológico, risperidona.

ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a genetic disorder characterized by different somatic impairments and retarded psychomotor development. 8-year-old male diagnosed with CdLS comes to Children's Psychiatry assessment presenting behavioural disorder as well as delayed motor and cognitive development. He cannot talk and only pictograms are used for communication. Severe cognitive rigidity, specially to manage changes and new contexts. In these cases, he shows aggressiveness against objects and self-injurious behaviour. A trial test of risperidone is started based on similarities between these behavioral disorders and those present in autism spectrum. He shows a remarkable improvement, decreasing three points in the Clinical Global Impression. Scientific evidence mostly derives from case reports studies. That implies the quality of scientific evidence is low. Though the treatment with risperidone may be effective and well tolerated, more studies are required to move forward on the pharmacological treatment of behavioral disorders in CdLS.

Keywords: Cornelia de Lange Syndrome, behavior disorder, drug therapy, risperidone.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El síndrome de Cornelia de Lange (SCL) es una enfermedad rara (se estima que afecta a 1 de cada 15000 niño/as nacido/as vivo/as) causada por diversas mutaciones en genes que codifican para el complejo de la cohesina (NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8). Somáticamente, se caracteriza por dismorfia facial, retraso del desarrollo psicomotor, trastornos renales y gastrointestinales, talla baja, manos y pies pequeños y defectos en las extremidades superiores. Respecto a la sintomatología conductual, los afectados presentan comportamientos autolesivos con frecuencia, conductas repetitivas, así como déficits cognitivos que van desde discapacidad intelectual leve a grave (1, 11). Se han descrito rasgos de autismo en los pacientes: baja intención comunicativa y limitada expresión verbal, hasta el 33% de los pacientes no emiten lenguaje (2, 11).

A pesar de que el síndrome no tiene tratamiento específico, existen recomendaciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas para tratar los síntomas derivados de las malformaciones somáticas. En cuanto a la sintomatología conductual, existen pocas recomendaciones específicas recogidas en la literatura (3, 6).

Se expone el caso de un paciente diagnosticado de SCL y se revisa la bibliografía publicada (Tabla 1) ante el reto del tratamiento de las alteraciones de conducta que manifestaba.

Se trata de un varón de 8 años que es derivado a consultas de Psiquiatría Infantil por alteraciones de conducta.

Como antecedentes, presenta SCL, comunicación interventricular cerrada en el momento de la derivación, hipoacusia grave en oído derecho y leve en el izquierdo, criptorquidia intervenida, hipospadias. Había precisado dos intervenciones quirúrgicas por impactaciones en el esófago. Había presentado reacción adversa a los anestésicos (parada cardiorrespiratoria en una ocasión).

Nace a los 6,5 meses de gestación por cesárea urgente tras haberse detectado crecimiento intrauterino retardado previamente. Presenta retraso del desarrollo

psicomotor y sociocomunicativo muy importante. Muy rígido ante los cambios y los nuevos entornos, presentando en estas circunstancias alteraciones de conducta e inquietud psicomotriz: tira objetos, se golpea la cabeza, se muerde los dedos y se da golpes en los brazos. Insomnio de conciliación, hasta las 5:00 no es capaz de conciliar el sueño la mayoría de las noches.

Revisando la literatura (Tabla 1), las recomendaciones específicas para este síndrome son prácticamente anecdóticas. Un estudio antiguo y de caso único (3) habla de la reducción de la agresividad con flufenazina y clorpromazina. Un estudio más posterior (6) que incluyen diversos casos de pacientes con discapacidad intelectual hablan de la gabapentina y la clonidina. Por otra parte, otros estudios (8, 9, 10, 11) han mostrado la eficacia de la risperidona frente a otros antipsicóticos en paciente con discapacidad intelectual y síntomas de autismo. Consensos de expertos (11) hablan del tratamiento con risperidona en SCL.

Teniendo en cuenta estos datos, se decide tratar el caso con risperidona, inicialmente 0,25mL una vez al día, incrementando la dosis hasta 0,50mL repartidos en dos tomas. Se produce una mejoría notable de la conducta impulsiva, apareciendo menos episodios de descontrol, pasando de 6 a 3 puntos en la escala CGI y de 35 a 42 en la escala CGAS. El paciente presentó como efecto secundario asociado leve ganancia ponderal.

DISCUSIÓN

Las pruebas científicas acerca del tratamiento de las alteraciones de conducta del SCL son escasas. Sí que parece haberse demostrado que el tratamiento con benzodiacepinas puede causar reacciones paradójicas e incluso parada respiratoria (3, 4), a pesar de que esta familia de fármacos suele ser segura en pacientes con discapacidad intelectual. También se han descrito reacciones paradójicas con fármacos neurolépticos como el haloperidol y la clorpromazina (5), provocando agitación intensa tras su administración.

Tabla 1. Resultados de la revisión

Autor y año	Sujetos	Tratamiento ensayado	Instrumentos de medidas/escalas	Resultados
Andrasik F, Ollendick TH, Turner SM, Hughes JR. 1979.	Caso único. 22 años. SCL	Flufenazina Clorpromazina	--	Reducción del 95,1% en conductas agresivas.
Dossetor DR, Couryer S, Nicol AR. 1991	Caso único. Mujer. 14 años. SCL	Masaje	No se realizaron medidas formales.	Retirada de férulas (que protegían de autolesiones). Mejoría del humor. Episodios de agresión menos frecuentes.
Watchel LE, Hagopian LP. 2006.	Caso único: Mujer. 14 años. SCL	Gabapentina Clonidina. Tratamiento conductual.	Observación de la conducta 24 horas al día durante los internamientos.	71% de reducción de la agresividad sobre la basal.
Wierzba J, Mazurkiewicz- Beldzinska M, Jablonska-Brudlo J. 2015	Muestra de 92 pacientes diagnosticados de SCL	Melatonina	No se realizaron medidas formales.	Mejoró la calidad del sueño.

En otros trabajos (6) se hace referencia a fármacos como la clonidina para reducir la ansiedad, la irritabilidad y los problemas de conducta.

En cuanto a la filiación de las alteraciones de conducta, muchos trabajos (1, 11) las describen como “autistic-like”: evitación de la interacción social y el contacto físico, conductas autoestimulatorias, repetitivas y ritualísticas, falta de intencionalidad comunicativa, reducción de la expresión afectiva.

En otros casos, la agitación y las autolesiones se han relacionado con el reflujo gastroesofágico (7) no tratado, manifestándose de este modo las molestias somáticas del paciente.

Sibien ya son escasas las recomendaciones recogidas en las fichas técnicas de los psicofármacos para los trastornos de conducta en infancia y en adolescencia, la bibliografía es realmente escasa en cuanto a recomendaciones en pacientes con SCL. Un trabajo sobre un caso clínico (3) menciona el uso de la clorpromazina y la flufenazina para

el tratamiento eficaz de las conductas agresivas y la emesis, en contraposición a las benzodiacepinas, que habían producido reacciones paradójicas, mostrando hasta una reducción de las mismas de hasta el 95%. La gabapentina y la clonidina también han demostrado eficacia (6) para reducir la ansiedad, la irritabilidad y las alteraciones de conducta, aunque en este estudio no se usaron escalas de medida formales. La melatonina ha sido usada con éxito en estos pacientes para tratar el insomnio (7). La risperidona también ha sido considerada para tratar la conducta autolesiva en SCL (11), con monitorización estrecha de las alteraciones metabólicas.

Teniendo en cuenta las escasas posibilidades de tratamiento de las alteraciones de conducta en la población infantil, decidimos iniciar tratamiento con risperidona por las importantes similitudes de las alteraciones de nuestro paciente con los trastornos del espectro autista, con mejoría significativa de la clínica, disminuyendo hasta 3 puntos en la Escala de Impresión Clínica Global.

CONCLUSIONES

A pesar de lo común de las alteraciones de conducta, existen pocos trabajos publicados acerca del tratamiento farmacológico en pacientes con SCL. La bibliografía es escasa y, en su mayor parte, son estudios de caso único, por lo que el nivel de evidencia no es muy alto. El tratamiento con risperidona parece ser eficaz y bien tolerado. Se necesitan más estudios con respecto al tratamiento con neurolépticos de paciente con SCL para un mejor tratamiento de las olvidadas enfermedades raras.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

A la familia de nuestro paciente, y al propio paciente. Al Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

REFERENCIAS

1. Srivastava S, Landy-Schmitt C, Clarck B et al. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange Syndrome. *American Journal of Mental Genetics* part A. 2014; 164A: 1400-1410. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36573>
2. Ajmone P, Rigamonti C, Dall'Ara F et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): Preliminary results. *American Journal of Mental Genetics* Part B. 2014; 165B: 223-229. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32224>
3. Andrisk F, Ollendick TH, Turner SM, Hughes JR. Pharmacological treatment of aggressive behavior and emesis in the Cornelia de Lange Syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1979; 167 (12): 764-6. <https://doi.org/10.1097/00005053-197912000-00010>

4. Stevic M, Milojevic I, Bokum Z, Simic D. Unpredictable drug reaction in a child with Cornelia de Lange syndrome. *Int J Clin Pharm*. 2015; 37: 1-3. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0050-7>
5. Sargent WW. Anaesthetic management of a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Anesthesiology*. 1991; 74: 1162-3.
6. Watchel LE, Hagopian LP. Psychopharmacology and applied behavioral analysis: tandem treatment of severe problem behaviors in intellectual disability and a case series. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2006; 43(4): 265-274.
7. Wierzb J, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Jablonska-Brudlo J. Challenges of caring for a patient with a rare disease – as demonstrated by Cornelia de Lange syndrome. *Developmental Period Medicine*. 2015; XIX 4: 511-515.
8. La Malfa, G; Lassi, S; Bertelli M; Castellani A. Reviewing the use of antipsychotic drugs in people with intellectual disability. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2006; 21: 73–89. <https://doi.org/10.1002/hup.748>
9. McDougle CJ, Scohill L, Aman MG. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from a study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacologie. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1142–1148
10. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1; 347(5): 314-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>
11. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgnetwork et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange Syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Gen*. 2018 Jul 11; 19: 649-666. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>