



## PRESENTACIÓN DE CASO

### Síndrome Cockayne, presentación de caso

Cockayne syndrome: a case report

Elayne Esther Santana-Hernández<sup>1</sup> , Víctor Jesús Tamayo-Chang<sup>1</sup> , Ana María González-Anta<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital Pediátrico Universitario de Holguín. Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín, Cuba.

**Recibido:** 12 de noviembre de 2021

**Aceptado:** 14 de enero de 2022

**Publicado:** 15 de febrero de 2022

**Citar como:** Santana-Hernández EE, Tamayo-Chang VJ, González-Anta AM. Síndrome Cockayne. Presentación de caso. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(2): e5340. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5340>

#### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome Cockayne es una enfermedad genética multisistémica de baja frecuencia, caracterizada por disminución del crecimiento postnatal que causa baja talla, reducción del panículo adiposo generalizado con aspecto de envejecimiento prematuro, piel fina que permite apreciar la circulación capilar, con lesiones de fotosensibilidad, disfunción neurológica progresiva con discapacidad intelectual.

**Presentación de caso:** se presenta paciente masculino con detención de crecimiento desde los cuatro años, disminución del panículo adiposo más acentuado en las extremidades, con abdomen globuloso con hepatomegalia y arañas vasculares. La piel muy fina con múltiples manchas hiperpigmentadas e hipopigmentadas causada por traumatismo, así como lesiones atróficas y fotosensibles, con cabello delgado despigmentado y quebradizo. Paciente atendido por un equipo multidisciplinario, que después de varios estudios, se realiza un exhaustivo examen físico dismorfológico, a través del método clínico que permitió la delineación del fenotipo lográndose el diagnóstico definitivo.

**Conclusiones:** se considera de gran valor un examen físico exhaustivo que permita delinear correctamente el fenotipo; sin despreciar la importancia de un interrogatorio minucioso que facilite la elaboración del árbol genealógico que revele la relación de parentesco de todos sus miembros. Durante el estudio de estas enfermedades de baja frecuencia con heterogeneidad clínica y genética; es necesario la intervención de un equipo multidisciplinaria para a través el método clínico lograr un acertado diagnóstico clínico.

**Palabras clave:** Síndrome Cockayne; Envejecimiento Prematuro; Postnatal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cockayne syndrome is a genetic multisystem disease of rare frequency, characterized by postnatal growth retardation causing short stature, reduction of the generalized adipose panniculus with premature aging appearance, thin skin that allows appreciating capillary circulation, with photosensitivity lesions, progressive neurological dysfunction with intellectual disability.

**Case report:** a male patient with growth arrest since the age of four, decrease of adipose panniculus more accentuated in the extremities, with globular abdomen with hepatomegaly and vascular spiders; very thin skin with multiple hyperpigmented and hypopigmented spots caused by trauma, atrophic and photosensitive lesions, along with thin depigmented and brittle hair. The patient was assessed by a multidisciplinary team, and after several studies, an exhaustive physical dysmorphological examination was conducted, throughout the clinical method that allowed the delineation of the phenotype, achieving the definitive diagnosis.

**Conclusions:** it is considered of great value an exhaustive physical examination that allows to correctly delineating the phenotype; without disregarding the importance of a thorough interrogation that facilitates the creation of the genealogical tree that reveals the relationship of all its members. During the study of these low frequency diseases with clinical and genetic heterogeneity, the intervention of a multidisciplinary team is necessary to achieve an accurate clinical diagnosis through the clinical method.

**Keywords:** Cockayne Syndrome; Aging, Premature; Postnatal.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome Cockayne (CS), descrito por primera vez por un médico británico Edward Alfred Cockayne en 1933, las personas afectadas tienen un aspecto senil con sensibilidad a la luz solar y baja estatura. Su prevalencia estimada es de 1/500 000 nacidos vivos, con excepción de ciertas poblaciones aisladas o poblaciones endogámicas, donde se ha observado que aparece con una frecuencia mayor.<sup>(1)</sup>

Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que la consanguinidad en los matrimonios aumenta el riesgo.<sup>(2)</sup>

Las características más sobresalientes en craneofaciales son; microcefalia, con cara pequeña, sin grasa, avejentada, ojos hundidos, nariz pequeña y afilada, dientes hipoplásicos, en ocasiones con ausencia de dientes permanentes, atrofia de los procesos alveolares y caries; piel: seca aspecto progeroide, pigmentada atrófica y con fotosensibilidad.

Síntomas neuropsíquicos: disfunción cerebelosa (ataxia, temblor, hipotonía), neuropatía periférica, discapacidad intelectual, postura encorvada con cifoescoliosis, limitación de la movilidad articular, frialdad y a veces cianosis en manos y pies con insuficiencia vascular periférica y arañas vasculares, la baja talla con disminución del tronco y aumento de la longitud de las extremidades. Síntomas menos destacados: criptorquidia, nefropatías túbulo-intersticial, hepatomegalia, hipertensión.<sup>(3,4,5)</sup>

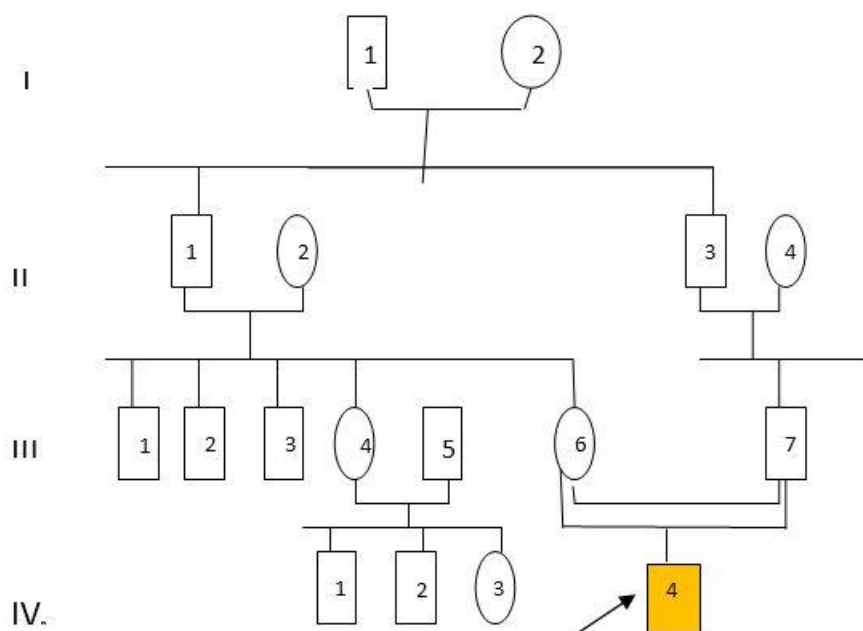
Se reconocen cuatro tipos en dependencia del momento en que se manifieste; el CS Tipo I: los síntomas son progresivos y aparecen generalmente después de los 2 años de edad. Los afectados generalmente mueren antes de los 20 años; el CS Tipo II: comienza más temprano y puede estar presente desde el nacimiento. Los enfermos mueren antes de los siete años; el CS Tipo III: es una forma más tardía y menos severa que las anteriores. La esperanza de vida está en torno a los 40 o 50 años; el CS-XP, algunos casos de Síndrome Cockayne se manifiesta conjuntamente con la enfermedad Xeroderma pigmentoso; en esta condición incluye algunas características de ambas enfermedades: cáncer de piel, típico de los afectados por XP.<sup>(5,6)</sup>

Los afectados padecen problemas en el crecimiento y una degeneración multisistémica progresiva. La detención del crecimiento y el bajo peso es una de las manifestaciones más evidentes, ya que la mayoría de los pacientes no llegan a medir más de 1,15 m de altura ni a pesar más de 20 kg. El envejecimiento prematuro provoca anomalías neurológicas causadas por la desmielinización difusa y progresiva del córtex cerebral.<sup>(7,8)</sup>

Por lo infrecuente de esta enfermedad y lo difícil de precisar cuándo comienzan los primeros signos clínicos, se decidió presentar este caso.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 14 años, desnutrido, con evaluación de mensuraciones: Talla/Edad 120cm, por debajo del tercer percentil para la talla; Peso/Edad 27kg por debajo del tercer percentil para el peso y la circunferencia cefálica 55cm se encuentra medidas normales. Descendiente de un matrimonio consanguíneo entre primos hermanos; esta familia reside en una localidad aislada de difícil acceso de la provincia Holguín con alta tasa de matrimonios consanguíneos. Se muestra el árbol genealógico de la familia, se muestran todos sus miembros; se aprecia solo un afectado, el descendiente de este matrimonio emparentado. (Fig. 1)



**Fig. 1** Árbol genealógico de esta familia.

Atendido en consulta de endocrinología desde los cuatro años por fallo de medro con estudios hormonales normales. Fue valorado en consulta de dermatología por las lesiones atróficas causadas por fotosensibilidad, las cuales se presentaron como manchas hiperpigmentadas e hipopigmentadas.

También evaluado por gastroenterología por abdomen globuloso, arañas vasculares con circulación colateral; hepatomegalia de 3cm sin cambios y estudios de función hepática normal.

Por último, se interconsultó con Genética Clínica; que durante la exploración descubrió despigmentación de pelo en estañas y cejas, el cabello resulta escaso y quebradizo. Además de la disminución del panículo adiposo, unido a una piel muy fina que permite observar la circulación venosa más acentuada en miembros inferiores causada por la insuficiencia venosa periférica, con manchas atróficas en todas sus regiones, esto incluye el abdomen, que al mismo tiempo se muestra voluminoso con numerosas arañas vasculares prueba de una circulación colateral y múltiples cicatrices por traumatismos y fotosensibilidad. (Fig. 2)

Para delinear el fenotipo es necesario un examen físico más minucioso y se le solicita a través de consentimiento informado a los padres los que acceden a que se examine nuevamente y tomarle fotografías para comparar con otros casos similares, pedir valoración de expertos en el tema y publicar en revistas científicas.



**Fig. 2** Se aprecian el volumen del abdomen con las arañas vasculares de la misma forma en sus miembros inferiores.

La voz se percibió peculiar escandida, la conducta con hiperactividad que no le ha permitido integrarse al grupo escolar que le corresponde por su edad en su localidad.

Mantiene iguales características fenotípicas en el tiempo, se acentúa la insuficiencia vascular periférica, el ritmo de crecimiento muy disminuido; discapacidad intelectual ligera y retraso en el desarrollo puberal.

Se visualiza tronco y miembros superiores con disminución del panículo adiposo, una incipiente cifoescoliosis en columna torácica, además de escápulas aladas. También se puede apreciar la despigmentación del pelo, orejas grandes y el pobre panículo adiposo en la cara. (Fig. 3)



**Fig. 3** Se muestran las características del tórax, escápulas y miembros superiores.

Sin embargo, el tamaño de las manos y los pies corresponde con su edad cronológica al igual que su edad ósea, con piel muy fina que deja visualizar la circulación capilar y venosa. (Fig. 4)



**Fig. 4** Características de las manos.

El retardo de la pubertad es otra distinción con genitales pequeños donde los testículos, el pene y la región púbica no se observan cambios puberales, con ausencia de vello púbica. Es apreciable la circulación venosa que resalta las características finas de la piel y la insuficiencia vascular. (Fig. 5)



**Fig. 5** Características de los genitales.

Después de un exhaustivo interrogatorio y examen físico dismorfológico con la utilización del método clínico o de patrón se discuten todos los hallazgos en el colectivo de genética y con el equipo multidisciplinario que lo sigue en consulta, y se llega al diagnóstico clínico de que el paciente presenta un síndrome de envejecimiento prematuro, un Síndrome Cockayne tipo III.

## DISCUSIÓN

El CS se manifiesta en distintos órganos y sistemas donde la piel que es un órgano expuesto muy dañado, el estudio de cultivo de fibroblastos puede mostrar la sensibilidad a la luz.<sup>(1,2,3)</sup>

Para el diagnóstico clínico en esta enfermedad genética se tienen en consideración los criterios mayores como son; falta de crecimiento posnatal (peso y talla en el percentil 5 o menos, a los dos años); disfunción neurológica progresiva que se manifiesta con retraso en el desarrollo temprano, seguido por deterioro del comportamiento e intelectual.

La resonancia magnética cerebral revela leucodistrofia y en algunos individuos se demuestran calcificaciones en la tomografía computarizada. Dentro de los criterios menores se describe fotosensibilidad cutánea y cabello friable, neuropatía desmielinizante periférica diagnosticada por electromiografía, test de conducción o biopsia de nervio, retinopatía pigmentaria (75 %) y/o cataratas (36 %), 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 pélvica. Ese paciente cumple con tres criterios mayores y cuatro menores.<sup>(4,5)</sup>

La degeneración del sistema nervioso central (SNC), puede manifestarse por desmielinización y discapacidad intelectual que puede progresar,<sup>(6)</sup> como lo observado en este paciente con hiperactividad e inatención y se distrae con facilidad, además alteraciones en la memoria.

Las radiografías muestran engrosamiento del calvario craneal, posibles calcificaciones intracraneales, cifosis y escotadura anteriores de los cuerpos vertebrales dorsales.<sup>(7,8)</sup> De la misma forma que se detalla en este paciente.

En esta enfermedad genética el tipo III, tiene una estrecha relación con el xeroderma pigmentoso (XP) ya que en múltiples ocasiones se presentan juntas. Debe realizarse diagnóstico diferencial con el síndrome Camat, el COFS y el Camfak (cataratas, microcefalia, fallo de medro, cifoescoliosis).<sup>(7,8,9)</sup>

Otros síntomas a destacar es la postura encorvada, con escoliosis y cifosis, la pérdida de la audición, la insuficiencia vascular periférica con temperatura corporal baja, orejas grandes.<sup>(10,11)</sup> Este enfermo exhibe todas estas características fenotípicas.

Este síndrome puede ser provocado por mutación en dos genes, el ERCC6 (75 % de los casos) y el ERCC8 (CKN1) (25 % de los casos), localizados en los cromosomas 5q11 y 10q11 y que codifican para las proteínas CS-A y CS-B, respectivamente.<sup>(3,12)</sup>



Estas proteínas están implicadas en la reparación del DNA, incluidas las lesiones provocadas por los rayos UV, con lo que una mutación en dichas proteínas provoca que las alteraciones producidas durante la transcripción no sean tan rápida y eficientemente reparadas como en células normales, con la consiguiente acumulación de DNA dañado. Esto es lo que provoca, entre otras cosas, el envejecimiento prematuro. También se ha asociado el síndrome a mutaciones de los genes XPB, XPD y XPG, en aquellos casos en que los pacientes presentan fenotipo combinado XP/CS. (8,11)

Las mutaciones en el gen ERCC8 (CKN1), son mutaciones patogénicas por cambios en el sitio de lectura, mutaciones sin sentido y pueden ser detectadas por análisis de las secuencias. El 30 % restante son deleciones grandes parciales del gen. Las mutaciones en el gen ERCC6, casi todas son mutaciones puntuales detectadas por secuenciación. La mayoría de estas son mutaciones que originan cambios en el sitio de lectura, que alteran la estructura primaria de la proteína y que provoca la pérdida de su función. (9,10,13)

Este paciente se estudia desde los cuatro años por baja talla, se realizaron todos los estudios endocrinológicos, resultó estar en estándares normales y donde los exámenes dermatológicos coinciden con piel muy fina que permite observar la circulación capilar y que las biopsias informaron lesiones atróficas pigmentadas con acúmulo de melanina y en otras acrómicas por disminución de esta. También presenta disminución del panículo adiposo generalizado, que sugiere lipodistrofia a predominio de los miembros superiores e inferiores, que permite distinguir la circulación venosa con múltiples arañas vasculares; permitió llegar al diagnóstico de la insuficiencia venosa periférica que tiene el paciente; que unido a la discapacidad intelectual ligera y a los demás signo clínico anteriormente detallados, confirmó la sospecha clínica de un síndrome progeroide, específicamente el CS tipo III.

Aunque no está disponible en el país en los laboratorios de biología molecular el estudio de mutaciones para esta enfermedad, la impresión diagnóstica del equipo multidisciplinario determinó por el método clínico que esta es la enfermedad que padece este adolescente. Se decidió mantenerlo en consulta para mejorar su estado general con apoyo de otras especialidades que intervendrán en su seguimiento y tratamiento para elevar su calidad de vida. Se les brindó asesoramiento genético a los padres, a quienes se les explicó el riesgo de recurrencia en su descendencia.

## CONCLUSIONES

Se considera de gran valor un examen físico exhaustivo que permita delinear correctamente el fenotipo; sin despreciar la importancia de un interrogatorio minucioso que facilite la elaboración del árbol genealógico que revele la relación de parentesco de todos sus miembros. Durante el estudio de estas enfermedades de baja frecuencia con heterogeneidad clínica y genética; es necesario la intervención de un equipo multidisciplinario para a través el método clínico lograr un acertado diagnóstico clínico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de los autores

**EESH Y VJTC:** se encargaron de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

**AMGA:** se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panchintsev A, Costanzo F, Rauschendorf MA, Caputo M, Ye T, Donnio LM, et al. Cockayne's Syndrome A and B Proteins Regulate Transcription Arrest after Genotoxic Stress by Promoting ATF3 Degradation. *Mol Cell* [Internet]. 2017 [Citado 02/09/2021]; 68(6): 1054-1066.e6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276517308444?via%3Dihub>
2. Iyama T, Okur MN, Golato T, McNeill DR, Lu H, Hamilton R, et al. Regulation of the Intranuclear Distribution of the Cockayne Syndrome Proteins. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Nov 30 [Citado 02/09/2021]; 8(1): 17490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269539/>
3. Sowmini PR, Kumar MS, Velayutham SS, Revathy G, Arunan S. Cockayne syndrome in siblings. *Neurol India* [Internet]. 2018 Sep-Oct [Citado 02/09/2021]; 66(5): 1488-1490. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2018;volume=66;issue=5;spage=1488;epage=1490;aulast=Sowmini>
4. Alupe MC, Maity P, Esser PR, Krikki I, Tuorto F, Parlato R, et al. Loss of Proteostasis Is a Pathomechanism in Cockayne Syndrome. *Cell Rep* [Internet]. 2018 May 8 [Citado 02/09/2021]; 23(6): 1612-1619. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718305850?via%3Dihub>
5. Cocco A, Calandrella D, Carecchio M, Garavaglia B, Albanese A. Adult diagnosis of Cockayne syndrome. *Neurology* [Internet]. 2019 Nov 5 [Citado 02/09/2021]; 93(19): 854-855. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/neurology/93/19/854.full.pdf>
6. Chebly A, Corbani S, Abou Ghoch J, Mehawej C, Megarbane A, Chouery E. First molecular study in Lebanese patients with Cockayne syndrome and report of a novel mutation in ERCC8 gene. *BMC Med Genet* [Internet]. 2018 Sep 10 [Citado 02/09/2021]; 19(1): 161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131905/>
7. He C, Sun M, Wang G, Yang Y, Yao L, Wu Y. Two novel mutations in ERCC6 cause Cockayne syndrome B in a Chinese family. *Mol Med Rep* [Internet]. 2017 Jun [Citado 02/09/2021]; 15(6): 3957-3962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436194/>
8. Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, et al. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 2018 May [Citado 02/09/2021]; 55(5): 329-343. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572252/>
9. Kou Y, Shboul M, Wang Z, Shersheer Q, Lyu Z, Liu P, et al. Novel frame shift mutation in ERCC6 leads to a severe form of Cockayne syndrome with postnatal growth failure and early death: A case report and brief literature review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug [Citado 02/09/2021]; 97(33): e11636. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112894/>



10. Patel R. Genetic Diagnosis of Cockayne Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*. 2020 Dec 2; [Citado 02/09/2021]; 34:9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713631/pdf/pnb-34-9.pdf>
11. Wang S, Min Z, Ji Q, Geng L, Su Y, Liu Z, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell* [Internet]. 2020 Jan [Citado 02/09/2021]; 11(1):1-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6949206/>
12. Spyropoulou Z, Papaspyropoulos A, Lagopati N, Myriantopoulos V, Georgakilas AG, Fousteri M, et al. Cockayne Syndrome Group B (CSB): The Regulatory Framework Governing the Multifunctional Protein and Its Plausible Role in Cancer. *Cells* [Internet]. 2021 Apr 10 [Citado 02/09/2021]; 10(4): 866. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/866>
13. Okur MN, Fang EF, Fivenson EM, Tiwari V, Croteau DL, Bohr VA. Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD<sup>+</sup> signaling. *Aging Cell* [Internet]. 2020 Dec [Citado 02/09/2021]; 19(12): e13268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744955/>