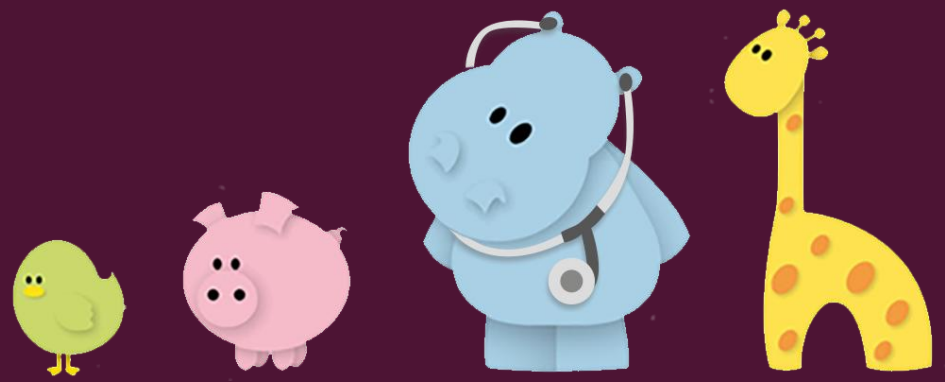
SÍNDROME DE COCKAYNE

A PROPÓSITO DE UN CASO

Paula Soler López
HGUA



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CASO CLÍNICO

- RNT (37sg) PEG tipo III. Peso 1990 gr (<p3), longitud 45.5 cm (<p3), y perímetro craneal 31.5 cm (<p3)
- AF: Hermano del padre con síndrome dismórfico, microcefalia y retraso mental (fallecido a los 33 años). Madre con quemaduras 1° grado de repetición
- EF: microcefalia, hipotonía

Fiebre 38.5°

Analítica y bioquímica | Cultivo LCR | Virus LCR | ECO cerebral | ECO abdominal | TORCH ampliada | CMV orina | Urocultivo | Hemocultivo

Normales

E. Coli

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

GENÉTICA

- **CARIOTIPO:** sin alteraciones
- **ARRAY**: delección 11p13 de 250 .04 kb (significado incierto)
  - Array madre: normal
  - Array padre: delección 11p13
- **EXOMA**: heterocigosis en las variantes c.2203C>T (p.Arg735Ter) y c.1431_1432delGA (p.Lys478Thrfs*9) en el gen ERCC6.

- Sd. cerebrooculofacioesquelético
- Sd. Cockayne tipo B
- Sd. De Sanctis-Cacchione
- Sd. Sensibilidad a UV

Exoma madre:
Portadora en heterocigosis c.2203C>T; p.(Arg735Ter).

Exoma padre:
Portador en heterocigosis c.1431_1432delGA; p.(Lys478Thrfs*9)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

PEAT	Hipoacusia neurosensorial grave bilateral
PEV y ERG	Normales
PESS	Respuestas somestésicas del nervio mediano, con afectación de la conducción central por encima de la unión bulbomedular, de predominio para el nervio mediano derecho
RM CEREBRAL	Retraso en el patrón de mielinización cerebral de las vías corticoespinales y de la corteza rolándica y prerrolándica sin calcificaciones

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

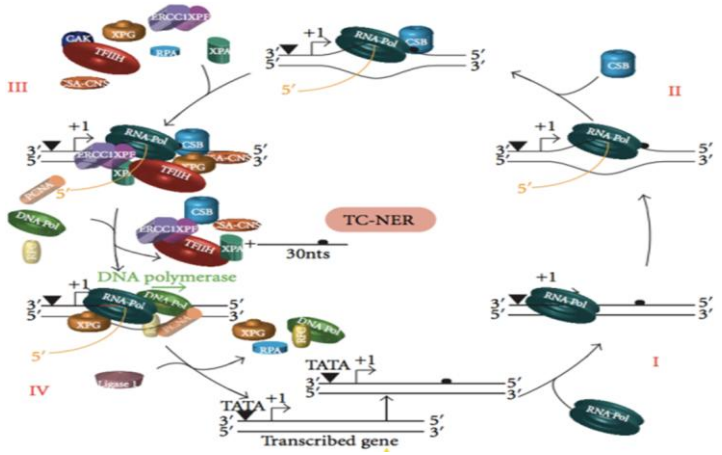
SÍNDROME DE COCKAYNE

- Herencia AR
- Signos cardinales: microcefalia y fallo de medro
- Incidencia 1/250.000
- Prevalencia 1/2.5 millones
- Grupo: enfermedades con defecto en la reparación del ADN por escisión de nucleótidos (NER)
- Componente mitocondrial

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SÍNDROME DE COCKAYNE

ERCC 6
Cr 5
(CS-B)



ERCC 8
Cr 10q11
(CS-A)

-Tipo 1: "clásico o moderado". Dx en primera infancia
Supervivencia entorno a los 20 años
-Tipo II: "grave". Rara supervivencia en la infancia
-Tipo III: "leve". Supervivencia hasta la edad adulta

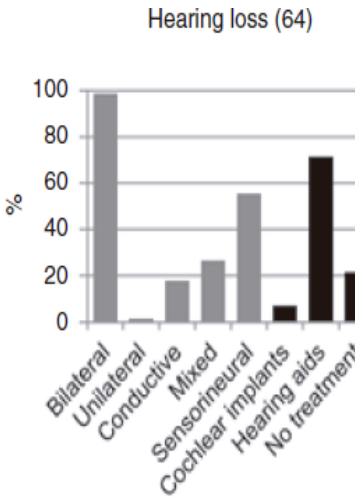
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

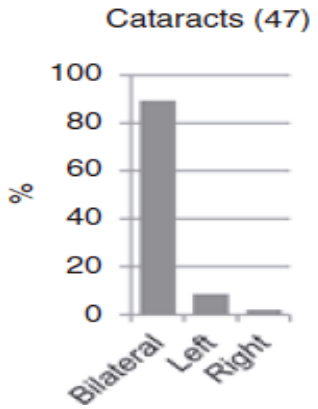
SÍNDROME DE COCKAYNE. CLÍNICA

Fenotipo facial →
- -Ojos hundidos
- -Nariz prominente
- -Pérdida de grasa subcutánea periorbitaria

Rasgos cardinales →
- -Microcefalia
- -Fallo de medro

100% pacientes





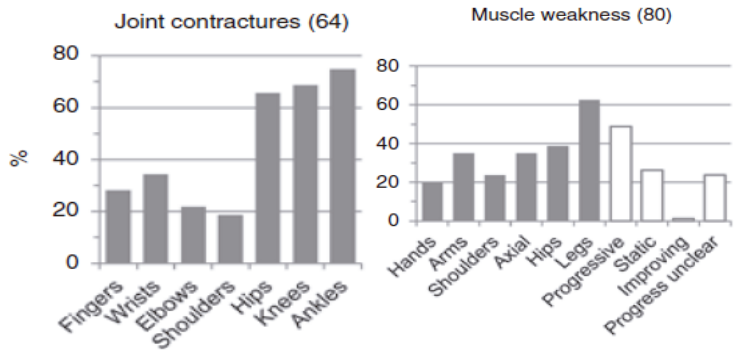
Audición y visión →
- -Cataratas (aparición precoz > muerte temprana)
- -Fotofobia
- -Distrofia retiniana
- -Pérdida progresiva de audición

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SÍNDROME DE COCKAYNE. CLÍNICA

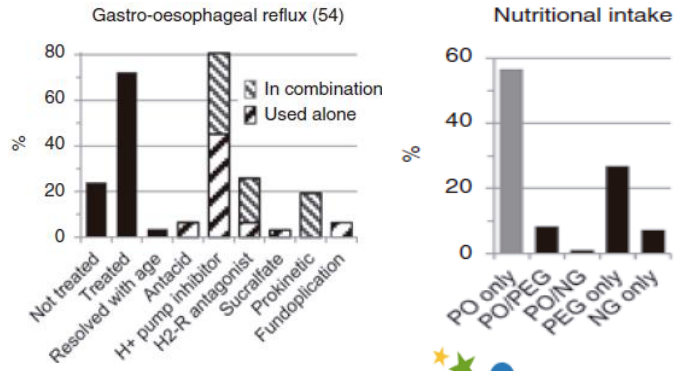
Musculoesquelético →

-Contracturas
-Escoliosis
-Debilidad
-Afectación más frecuente a MMII



Gastrointestinal y hepáticas →

-Difícil tolerancia oral
-RGE
-Disfunción hepática (colestasis)



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

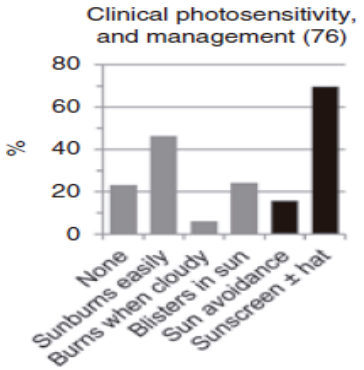
SÍNDROME DE COCKAYNE. CLÍNICA.

Cardiovascular y respiratorio →

- -Extremidades frías
- -Arteroesclerosis avanzada
- -Dificultad venopunción
- -Cardiopatía dilatada
- -Hipertensión
- -Infecciones respiratorias recurrentes

Dermatológicas →

- -Fotosensibilidad (sin incrementar riesgo de tumores dermatológicos)



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SÍNDROME DE COCKAYNE. CLÍNICA.

Neurológicas

- -Crisis epilépticas
- -Temblores
- -Afectación cerebelo, ganglios basales y tálamo
- -Pérdida sustancia blanca → Microcefalia
- -Córtex cerebral sin alteraciones → Relaciones sociales
- -Anormalidades de la mielina

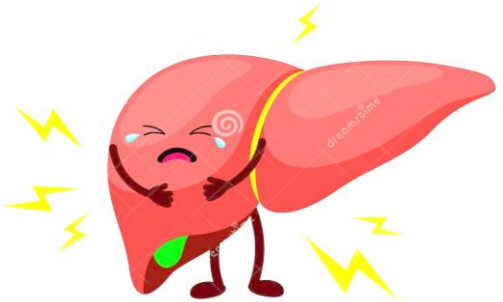
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SÍNDROME DE COCKAYNE. CLÍNICA

Farmacología

-METRONIDAZOL: ¡Contraindicado!

Fallo hepático con incremento extremo de transaminasas



-Respuesta exagerada a opioides y sedantes

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

MANEJO SD. COCKAYNE

Recommended active follow-up/surveillance	
Diagnosis	First-line molecular testing of *CSA* and *CSB*
	Molecular testing of *ERCC5* if COFS phenotype and *CSA*/*CSB* are normal
Named clinical input (should be easily accessible)	Coordinating clinician (pediatrics, genetics if adult)
	Dietician (before supplementary feeding required)
	Physiotherapist/occupational therapist
Annual surveillance	Cataracts (annual/biannual until 4 years old)
	Retinal evaluation (lifelong)
	Hearing assessment
	Review by named clinician, including:
	Blood pressure, serum U&Es if symptomatic
	Liver function tests
	Blood glucose (from 10 years old)
	Review by physiotherapy
Management for:	Consider:
Hypertension	Amlodipine ± ACE inhibitor
GERD	Proton pump inhibitor ± prokinetic agent
Tremor	Co-careldopa
Recurrent pneumonia	Referral for swallow assessment
Low temperature/unexplained symptoms	Thyroid function tests
If unclear whether weight loss is due to inadequate intake or pathological subcutaneous fat loss	Titrate NG/PEG feeds against weight gain, avoiding rapid increases in volume
AVOID (may be fatal)	Metronidazole (and related antibiotics)
Exercise extra vigilance	Opioids (consider starting at 1/3 dose)
	Sedatives
Routine investigations that are commonplace but not indicated without clinical symptoms	
CT/MRI of brain	Typical findings are not pathognomic, prognostic, or clinically actionable
Echocardiography	Reported abnormal in only one asymptomatic individual (dilatation ascending aorta)
Renal ultrasound	Renal calculi only actionable finding to date

ACE, angiotensin-converting enzyme; COFS, cerebro-oculofacioskeletal; CT, computed tomography; GERD, gastroesophageal reflux disease; MRI, magnetic resonance imaging; NG, nasogastric; PEG, percutaneous gastrostomy; U&E, urea and electrolytes.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CONLUSIONES SD. COCKAYNE.

1. El síndrome de Cockayne es una enfermedad heredodegenerativa rara, multisistémica y de mal pronóstico que requiere de una visión multidisciplinar y en la cual hay que tener una alta sospecha clínica

2. A pesar de pertenecer a las enfermedades relacionadas con alteraciones de la reparación DNA, no presenta mayor riesgo de cáncer

3. Es fundamental contrastar la genética con la clínica en todos los casos

4. El factor pronóstico más importante es la presencia de cataratas por debajo de los 3 años

5. El grado de fotosensibilidad no se relaciona con el pronóstico

6. Hay que evitar la administración de metronidazol o derivados por el riesgo de producir un fallo hepático agudo

BIBLIOGRAFIA

1. Wilson, B., Stark, Z., Sutton, R. *et al.* The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med* **18,** 483–493 (2016).
2. Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child* 1936;**11**:1–8.
3. Venema J, Mullenders LH, Natarajan AT, van Zeeland AA, Mayne LV. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:4707–4711.
4. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet*1992;**42**:68–84.
5. Síndrome de Cockayne. *Orphanet*. 2009; https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=191&lng=ES
6. María de la Luz Arenas Sordo, Edgar Hernández Zamora, Luis Alberto Montoya Pérez, Beatriz Catalina Aldape Barrios. Cockaynes Syndrome: A case report. Literature review. Scielo. Med. oral patol. oral cir.bucal vol.11 no.3 may./jun. 2006

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SD COCKAYNE. A PROPÓSITO DE UN CASO.

¡Gracias!