

## Síndrome de Cohen: reporte de caso y revisión de la literatura

### *Cohen syndrome: case report and literature review*

Andrea Milena González-Gómez <sup>1</sup> [ORCID](#), Diana Josefina Laguado-Vera <sup>2</sup> [ORCID](#), Víctor Manuel Mora-Bautista <sup>3</sup> [✉](#) [ORCID](#), Gustavo Adolfo Contreras-García <sup>4</sup> [ORCID](#)

<sup>1</sup> Médico y Cirujano, Residente de pediatría, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Miembro Grupo de Investigación en Genética Humana UIS, Bucaramanga - Santander - Colombia.

<sup>2</sup> Médico y Cirujano, Universidad Industrial de Santander. Medica EPS Sanitas. Miembro Grupo de Investigación en Genética Humana UIS, Bucaramanga - Santander - Colombia.

<sup>3</sup> Médico Pediatra. Universidad Industrial de Santander, Docente cátedra departamento de Pediatría. Médico pediatra de urgencias Clínica San Luis. Bucaramanga - Santander - Colombia.

<sup>4</sup> Especialista en Genética Médica. Docente Asociado, departamento de Ciencias Básicas, departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Director Grupo de Investigación en Genética Humana UIS, Bucaramanga - Santander - Colombia.

#### Fecha correspondencia:

Recibido: junio 19 de 2022.

Revisado: julio 11 de 2022.

Aceptado: octubre 12 de 2022.

#### Forma de citar:

González-Gómez AM, Laguado-Vera DJ, Mora-Bautista VM, Contreras-García GA. Síndrome de Cohen: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Ces Med, 2022; 36(3): 115-124.

<https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6805>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: 10.21615/cesmedicina.6805

ISSN: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

## Resumen

**Introducción:** el Síndrome de Cohen es una enfermedad genética monogénica autosómica recesiva, que se origina a partir de mutaciones en el gen *VPS13B* (*COH1*). Se caracteriza por obesidad, retraso psicomotor, microcefalia, hipotonía, miopía progresiva, distrofia retiniana, neutropenia intermitente y rasgos faciales particulares. **Objetivo:** presentar el segundo caso reportado en Colombia, que fue confirmado mediante estudio molecular. También se presenta una breve revisión de la literatura médica más reciente sobre esta patología. **Caso clínico:** adolescente de 14 años con microcefalia, trastorno cognitivo, malformaciones menores asociadas, neutropenia y obesidad, con mutación homocigota del gen *VPS13B*. **Conclusión:** a pesar de ser un síndrome poco común, con importante variabilidad fenotípica, debe sospecharse con base en los criterios clínicos y en las patologías asociadas.

**Palabras clave:** Síndrome de Cohen; proteína VSPB13B (*COH1*); microcefalia; fenotipo; análisis molecular; gen.

## Abstract

**Introduction:** Cohen's syndrome is an autosomal recessive monogenic genetic disease, which originates from mutations in the *VPS13B (COH1)* gene. It is characterized by obesity, psychomotor retardation, microcephaly, hypotonia, progressive myopia, retinal dystrophy, intermittent neutropenia, and classic facial features. **Objective:** to present the second case reported in Colombia, which was confirmed by molecular study. A brief review of the most recent medical literature on this pathology is also presented. **Clinical case:** a 14-year-old adolescent with microcephaly, cognitive disorder, minor associated malformations, neutropenia, and obesity, with a homozygous *VPS13B* gene mutation. **Conclusion:** despite being a rare syndrome, with significant phenotypic variability, it should be suspected based on clinical criteria and associated pathologies.

**Keywords:** Cohen syndrome; *VPS13B* protein – human; microcephaly; phenotype; molecular analysis; gene.

## Introducción

El Síndrome de Cohen (OMIM #216550) es una enfermedad genética rara, pocos casos han sido reportados y no se conoce su prevalencia, aunque ha sido descrita en todo el mundo; se sabe que hay más de 100 casos individuales reportados y se estima que entre 500 – 1000 personas han sido diagnosticadas, en casi todos los continentes y con Finlandia aportando más de 35 casos <sup>(1)</sup>.

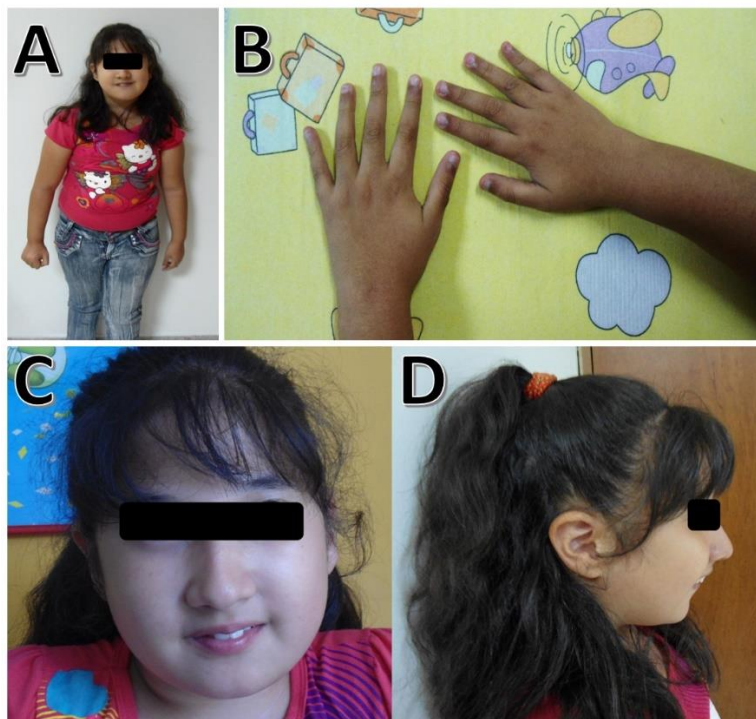
El mecanismo de herencia es autosómico recesivo, consistiendo en mutaciones en el gen *VPS13B*. Se caracteriza por obesidad, retraso psicomotor, microcefalia, hipotonía, miopía progresiva, distrofia retiniana, neutropenia intermitente y rasgos faciales particulares <sup>(2)</sup>.

Se presenta el segundo caso reportado en Colombia, confirmado mediante estudio molecular realizado, que consistió en secuenciación completa del gen, mientras que el primero se diagnosticó por hibridación genómica comparativa por microarreglos <sup>(3)</sup>.

## Reporte de caso

Adolescente femenina de 14 años, con antecedente de microcefalia desde etapa prenatal. Presentaba retardo del desarrollo psicomotor y a la edad de 7 años en vista de su trastorno cognitivo, microcefalia y malformaciones menores asociadas, fue remitida a valoración por genetista.

Al examen físico durante la primera consulta de genética, se encontraron los siguientes hallazgos: microcefalia, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, pabellones auriculares rotados posteriormente, raíz nasal alargada, filtrum corto, paladar alto, incisivos prominentes, hipoplasia de labios menores, hiperlaxitud, braquidactilia, hipotonía ([Figura 1](#)).



**Figura 1.** Características de la paciente: **A** - Rasgos faciales y distribución de tejido adiposo a predominio abdominal. **B** - Manos de la paciente con braquidactilia leve y dedos en forma cónica. **C** - Fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia abajo, raíz nasal alargada, filtrum corto e incisivos prominentes. **D** - Pabellones auriculares rotados posteriormente y raíz nasal alargada.

Con base en lo anterior, se realizaron cariotipo y Estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) que fueron normales. Quedó en seguimiento clínico desde entonces.

A la edad de 12 años, presentó neutropenia y se diagnosticó obesidad. Se sospechó síndrome de Cohen, por lo que se solicitó secuenciación completa del gen *VPS13B* que reportó mutación homocigota c.5998\_5999del (p.Leu2000Alafs\*2), confirmando el diagnóstico.

## Discusión y revisión de la literatura

El síndrome de Cohen fue descrito en 1973, con un mecanismo de herencia autosómica recesiva, caracterizado por retraso mental moderado a severo y no regresivo (casi siempre pueden caminar, 20% tienen comunicación verbal), disposición feliz y sociable, microcefalia, hipotonía, actitud corporal ondulada, párpados abiertos inclinados, cejas gruesas y pestañas, surco naso labial corto que deja ver dientes superiores, granulocitopenia, ametropía y distrofia retinocoroidal<sup>(4)</sup>. Se presentan las características fenotípicas reportadas en la literatura comparándolas con el caso presentado, en la [Tabla 1](#). En los datos presentados allí, se observa que no es infrecuente el diagnóstico tardío (en la adultez) y que su ocurrencia pareciera mayor en el sexo masculino, sin un predominio marcado<sup>(5-10)</sup>.

**Tabla 1.** Características fenotípicas reportadas del síndrome de Cohen.

Características	Caso actual	Saldarriaga 2017	Rafiq 2015	Santana 2014	Cokkinos 2013	El Chehadeh 2013	Athanasakis 2012	Douzgou 2011	Budisteanu 2010	Waite 2010	Rim 2009	Taban 2007 y previos (136 casos)
<b>Edad</b>	14 años	3 años	7 – 50 años	14 años	16 años	8 – 46 años	2 años	1 – 57 años	3 - 11 años	3 - 9 años	16 años	4 – 31 años
<b>Sexo</b>	F	M	9M/4F	F	M	12M/5F	M	14M/14F	2M/2F	3M/0F	2M (gemelos)	M/F
<b>Consanguinidad</b>	No	No	Sí	No	NR	NR	No	NR	No	1 No / 2 Sí	No	No / Sí
<b>Crecimiento</b>												
Talla baja								+		+		+
Obesidad truncal	+	+	+					+	+	+	+	+
Bajo peso al nacer	+	+		+				+		+		
<b>Cabeza</b>												
Microcefalia	+			+	+	+	+	+	+			+
Plagiocefalia		+				+				+	+	
Cabello de puntas gruesas		+				+	+		+		+	
Pabellones auriculares pequeños dismorficos	+			+		+				+		+
<b>Cara</b>												
Cejas prominentes			+					+	+		+	
Pestañas largas						+			+	+		+
Filtrum corto	+		+	+	+	+	+	+	+	+		+
Hipoplasia malar						+	+	+	+	+		+
Micrognatia		+		+	+							+
<b>Ojos</b>												
Fisuras palpebrales amplias oblicuas	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+
Epicanto		+										
Escleróticas grisáceas		+										
Distrofia coriorretinal				+		+	+	+			+	+



Características	Caso actual	Saldarriaga 2017	Rafiq 2015	Santana 2014	Cokkinos 2013	El Chehadeh 2013	Athanasakis 2012	Douzgou 2011	Budisteanu 2010	Waite 2010	Rim 2009	Taban 2007 y previos (136 casos)
Clinodactilia		+									+	
Aracnodactilia					+			+	+			
Sindactilia												+
<b>Pies</b>												
Pies estrechos												+
<b>Neurologico</b>												
Discapacidad cognitiva	+		+		+		+	+	+	+		+
Retraso psicomotor	+		+		+		+	+	+	+	+	+
Hipotonia	+	+	+		+		+	+	+	+		+
Convulsiones		+		+	+			+				
Gran cuerpo caloso		+						+				
Hipoplasia cerebelosa					+		+	+		+		
Megacisterna magna								+		+		
<b>Endocrinológico</b>												
Retraso puberal								+	+			+
Deficiencia hormona crecimiento				+								
<b>Hematología</b>												
Leucopenia												+
Neutropenia	+			+		+	+	+	+	+		
<b>Psiquiátrico</b>												
Disposicion alegre								+				+
Trastorno espectro autista				+				+	+			+

Esta patología se origina por una mutación en el gen vacuolar protein sorting 13B (*COH1* ó *VPS13B*, *OMIM 607817*) localizado en 8q22 el cual tiene un rol en la separación mediada por vesículas y en el tráfico intracelular de proteínas, lo cual le da participación en gran variedad de tejidos fuera del neuronal, donde además de regiones cerebrales se expresa también en el cerebelo<sup>(11, 12)</sup>. Se han identificado más de 213 mutaciones hasta la fecha, según la Human Gene Mutation Database – HGMD<sup>(13)</sup>. La mutación encontrada en este caso solo se ha reportado en una familia<sup>(14)</sup>.

Antenatalmente, sólo se ha descrito que hasta un 50% de los casos presentan hipoactividad y un crecimiento fetal en el límite inferior de la normalidad. Al nacer, la hipotonía puede ocasionar problemas de alimentación, además de un llanto agudo y débil<sup>(4, 7)</sup>.

La microcefalia suele desarrollarse durante el primer año, suelen tener un perímetro cefálico normal al nacer<sup>(15)</sup>. En el caso que presentamos es llamativo que está referida la microcefalia desde recién nacida, ocurriendo quizá por la mutación inusual que porta.

La miopía es un sello distintivo, con la característica particular de ser una miopía refractiva y de edad joven, en tres cuartas partes de los casos (lo usual en la miopía juvenil es que sea de origen corneal)<sup>(16)</sup>. Dentro de los problemas oculares, también se presentan ceguera nocturna, campos visuales restringidos, retinitis pigmentaria y alteraciones del iris<sup>(16–18)</sup>. Fue notorio que en el caso presentado no hubo reporte de ametropía.

Los rasgos faciales más notorios del síndrome de Cohen que son el cabello grueso, las cejas prominentes, las fisuras palpebrales oblicuas, el puente nasal prominente, las orejas pequeñas y con algunos rasgos dismórficos, el filtrum corto, la apariencia de boca abierta con incisivos prominentes y la micrognatia, pueden no ser tan notorios en preescolares, pero se pueden asociar al diagnóstico si se tiene presente buscarlos en niños con miopía, trastornos conductuales y/o neutropenia<sup>(6)</sup>. En el caso expuesto no se pudo establecer la asociación sino hasta la aparición de la alteración hematológica.

A nivel endocrinológico, se pueden presentar talla baja y pubertad retrasada, asociadas a la obesidad<sup>(15)</sup>. La patología cardíaca también es de baja frecuencia, pudiendo hallarse hipertensión pulmonar y prolapso mitral, que se pueden comportar como patologías silentes por un largo tiempo<sup>(19)</sup>.

La neutropenia es leve a moderada, no es cíclica y no es fatal. Suelen encontrarse infecciones recurrentes y úlceras aftosas asociadas. Los recuentos van entre 500 – 1200/mm<sup>3</sup>. Puede presentarse sin leucopenia. En algunos casos, podría asociar déficit de proteína C y S<sup>(2, 4)</sup>.

La hipotonía mejora con el tiempo (sin causa clara), pero se asocia hiper movilidad, cifosis, escoliosis y pie plano<sup>(2, 20)</sup>.

Pocos pacientes se han encontrado con características autistas <sup>(7)</sup>, siendo más común que tengan una actitud amigable y una personalidad interactiva <sup>(2, 20)</sup>.

En cuanto al manejo de sus patologías, debe ofrecerse corrección con lentes y/o cirugía para la miopía, terapia física, tratamiento de las infecciones, considerar si requieren factores estimulantes de colonias de granulocitos, manejo endocrinológico, seguimiento por neurología, asesoría genética y apoyo psicológico <sup>(2)</sup>.

En conclusión, a pesar de ser un síndrome poco común, con importante variabilidad fenotípica, debe sospecharse con base en los criterios clínicos y en las patologías asociadas, que pueden ser de expresión clínica lenta. Es una causa de obesidad genética, alteraciones hematológicas (fundamentalmente neutropenia), ametropías severas (principalmente miopía) y autismo, que pueden ser las claves en el diagnóstico, como en el caso presentado. Confirmando el diagnóstico se puede dar una adecuada asesoría genética, así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki A-E, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Jul 27];75(1):122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141358>
2. Budisteanu M, Barca D, Chirieac SM, Magureanu S. Cohen syndrome - a rare genetic cause of hypotonia in children. *Mædica* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Jul 27];5(1):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21977120>
3. Saldarriaga-Gil W, Collazos-Saa L, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de Cohen diagnosticado con hibridación genómica comparativa por microarreglos. *Iatreia*. 2017;30(4):455–62.
4. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GCM, et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(4):233–41.
5. Rafiq MA, Leblond CS, Nadeem Saqib MA, Vincent AK, Ambalavanan A, Khan FS, et al. Novel VPS13B Mutations in Three Large Pakistani Cohen Syndrome Families Suggests a Baloch Variant with Autistic-Like Features. *BMC Med Genet* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 27];16:41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104215>
6. El Chehadeh-Djebbar S, Blair E, Holder-Espinasse M, Moncla A, Frances AM, Rio M, et al. Changing facial phenotype in Cohen syndrome: Towards clues for an earlier diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(7):736–42.



7. Douzgou S, Petersen MB. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Jul 27];79(6):501–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418059>
8. Taban M, Memoracion-Peralta DSA, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. Cohen syndrome: Report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS*. 2007;11(5):431–7.
9. Santana Hernández E, Tamayo Chang V. Síndrome de Cohen. Presentación de un caso. *MediSur*. 2014;12(2):437–41.
10. Athanasakis E, Fabretto A, Faletta F, Mocenigo M, Morgan A, Gasparini P. Two novel COH1 mutations in an Italian patient with Cohen syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;3(1):30–3.
11. Kolehmainen J, Black GCM, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin A-L, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Jul 27];72(6):1359–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730828>
12. Bugiani M, Gyftodimou Y, Tsimpouka P, Lamantea E, Katzaki E, d’Adamo P, et al. Cohen syndrome resulting from a novel large intragenic COH1 deletion segregating in an isolated Greek island population. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2016 Jul 27];146A(17):2221–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18655112>
13. Stenson PD, Mort M, Ball E V., Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017;136(6):665–77.
14. Madrigal I, Alvarez-Mora MI, Karlberg O, Rodríguez-Revenga L, Elurbe DM, Rabionet R, et al. Efficient application of next-generation sequencing for the diagnosis of rare genetic syndromes. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1099–103.
15. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2016 Jul 27];102(2):125–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477603>

16. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome: A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1737–45.
17. Douzgou S, Samples JR, Georgoudi N, Petersen MB. Ophthalmic findings in the Greek isolate of Cohen syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Jul 27];155A(3):534–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344628>
18. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GCM. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Jul 27];86(12):1395–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446373>
19. Cokkinos P, Gkouziouta A, Karavolias G, Kariofillis P, Voudris V. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in a young patient with the cohen syndrome. *Hell J Cardiol*. 2013;54(2):143–6.
20. Kivitie-Kallio S, Larsen A, Kajasto K, Norio R. Neurological and psychological findings in patients with Cohen syndrome: a study of 18 patients aged 11 months to 57 years. *Neuropediatrics* [Internet]. 1999;30(4):181–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569209>