

Glória De Faria Da Silva

**SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE E IMPLICAÇÕES OROFACIAIS
REVISÃO NARRATIVA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Glória De Faria Da Silva

**SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE E IMPLICAÇÕES OROFACIAIS
REVISÃO NARRATIVA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Glória De Faria Da Silva

**SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE E IMPLICAÇÕES OROFACIAIS
REVISÃO NARRATIVA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

A síndrome de Cornelia de Lange é uma doença rara, com uma variabilidade fenotípica muito ampla e geneticamente heterogênea que afeta múltiplos órgãos e sistemas, tendo até agora sido identificadas mutações patogênicas em cinco genes: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* e *HDAC8*. O diagnóstico da maioria das crianças é geralmente óbvio ao nascimento. A braquicefalia e sinofris são características presentes em todas as crianças com síndrome de Cornelia de Lange, sendo também frequente a presença de atraso mental. Outras manifestações frequentes são ainda o excesso de pelos faciais e hirsutismo generalizado, pestanas das pálpebras superior e inferior encaracoladas e invulgarmente longas. Dentes pequenos e espaçados, com erupção atrasada, anodontia parcial, lábio superior fino, cantos da boca deprimidos e palato ocasionalmente arqueado ou fissurado, também podem estar presentes. A estratégia multidisciplinar é a chave para o sucesso do tratamento. É importante fornecer à família informações sobre a síndrome, o que pode ajudar os pais a lidar emocionalmente com a situação e cooperar no tratamento da criança. Este trabalho consiste numa revisão narrativa sobre a síndrome de Cornelia de Lange, abordando especificamente as suas manifestações orofaciais e o impacto dessas alterações na medicina dentária.

Palavras-chave: síndrome de Cornelia de Lange; Brachmann de Lange; manifestações dentárias

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a rare disease with a very wide and genetically heterogeneous phenotypic variability that affects multiple organs and systems. So far, pathogenic mutations have been identified in five genes: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* and *HDAC8*. The diagnosis of most children is usually obvious at birth. Brachycephaly and synophry are characteristics present in all children with Cornelia de Lange syndrome, being also common the presence of mental retardation. Frequent manifestations include excess facial hair and generalized hirsutism, unusually long curly upper and lower eyelashes. Small, spaced teeth with delayed eruption, partial anodontia, thin upper lip, depressed corners of the mouth, and occasionally arched or cleft palate may also be present. The multidisciplinary strategy is the key to treatment success. It is important to provide the family with information about the syndrome, which can help parents to cope emotionally with the situation and cooperate in the treatment of their child. This work consists of a narrative review on Cornelia de Lange syndrome, specifically addressing its orofacial manifestations and the impact of these changes on dentistry.

Keywords: Cornelia de Lange syndrome; Brachmann de Lange; dental manifestations

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Materiais e Métodos.....	1
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
2.1. Síndrome de Cornelia de Lange: considerações gerais.....	2
2.2. Etiologia.....	2
2.3. Sinais e sintomas.....	6
2.3.1. Manifestações generalizadas.....	7
2.3.2. Manifestações craniofaciais e orais.....	9
2.4. Classificação.....	10
2.5. Diagnóstico.....	10
2.5.1. Diagnóstico diferencial.....	11
2.6. Impacto social e psicológico.....	11
2.7. Tratamento.....	12
2.7.1. Tratamento das alterações da cavidade oral	13
2.8. Prognóstico.....	14
III. DISCUSSÃO	14
IV. CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA	16
ANEXO 1	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AD-CdLS: Forma autossômica dominante da CdLS

CdLS: Síndrome de Cornelia de Lange (do inglês *Cornelia de Lange syndrome*)

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

HDAC8: Gene que codifica a enzima histona desacetilase 8 (do inglês *histone desacetylase 8 gene*)

NIPBL: Gene que codifica a proteína tipo Nipped-B

PAPP-A: Proteína A do plasma sanguíneo associada à gravidez (do inglês *pregnancy associated plasma protein A*)

RAD21: Gene que codifica a proteína de reparação de quebra de cadeia dupla homóloga RAD21

SMC1A: Manutenção estrutural da proteína cromossômica 1A

SMC3: Manutenção estrutural da proteína cromossômica 3

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Cornelia de Lange (CdLS), também designada de síndrome Brachmann de Lange é uma doença rara, geneticamente heterogênea que afeta múltiplos órgãos e sistemas. Os primeiros casos foram relatados pelos anatomistas holandeses Gerardus e Willem Vrolik em 1849, por um médico alemão Brachmann em 1916, seguido pelo pediatra holandês Cornelia de Lange em 1933, que deu o nome à patologia (Vrolik, 1854; Kinderheik, 1916; Chen, 2006).

Nas últimas décadas foram identificadas mais causas genéticas da CdLS, como mutações em cinco genes codificadores de componentes estruturais do complexo de coesão (proteínas NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 e HDAC8) (Parenti *et al.*, 2016).

A CdLS é um distúrbio clinicamente variável caracterizado por atraso psicomotor e deficiência intelectual, características faciais distintas, atraso no crescimento pré e pós-natal, hirsutismo e malformações dos membros superiores (Jackson *et al.*, 1993).

As características craniofaciais da CdLS incluem microbraquicefalia, sinofris, sobranceiras arqueadas, ponte nasal deprimida, narinas antevertidas, filtro longo, lábio superior fino, palato arqueado alto, erupção tardia dos dentes, dentes pequenos e espaçados, micrognatia, entre outros (Toker *et al.*, 2009).

Pacientes com CdLS precisam de acompanhamento multidisciplinar desde o nascimento. Estes pacientes não são cooperantes devido ao seu atraso mental e baixa mobilidade motora. Assim sendo, é de grande importância a intervenção precoce para prevenção de patologias associadas e adaptação ao consultório odontológico.

Tudo isto leva a pensar em quão importante é conhecer amplamente a CdLS e suas características faciais e orais de modo a obter um diagnóstico correto e uma abordagem adequada.

O presente estudo tem por objetivo descrever as manifestações gerais e orofaciais mais comuns observadas em pacientes com a CdLS assim como a abordagem terapêutica durante a consulta odontológica.

1.1. Materiais e Métodos

Este trabalho consiste numa revisão narrativa sobre a CdLS, abordando especificamente as suas manifestações orofaciais e o impacto dessas alterações na medicina dentária.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes bases de dados na área biomédica: PubMed Central (PMC), Biblioteca de conhecimento online (B-ON), Cochrane Library e Scientific

Electronic Library Online (SciELO). Também foi utilizado o Google Acadêmico. As palavras-chave usadas na busca, em línguas inglesa e portuguesa, foram, respectivamente: *Cornelia de Lange syndrome*, *Brachmann de Lange*, *dental manifestations*.

Foram priorizados textos de artigos publicados entre 2009 e 2019, mas também os publicados anteriormente a este período desde que considerados relevantes para a pesquisa, o que levou à seleção de um total de 82 referências bibliográficas.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Síndrome de Cornelia de Lange: considerações gerais

A CdLS é uma doença multisistêmica rara, que na maioria dos casos é esporádica. No entanto, algumas famílias demonstram um padrão de herança autossômico. Caracteriza-se principalmente por um fenótipo facial distinto, anomalias nas extremidades superiores e atraso do crescimento e psicomotor.

A maioria dos sinais e sintomas da CdLS pode ser reconhecida ao nascimento ou mesmo ser detetada por imagem ultrassonográfica durante a gravidez. A incidência é de 1 caso por 10.000 a 50.000 nascimentos, não tendo sido relatada qualquer diferença entre raças e gêneros. A maioria das crianças não sobrevive mais de 2 anos, sendo a principal causa de morte a pneumonia associada a anomalias cardíacas, respiratórias e gastrointestinais (Krantz *et al.*, 2004; Badoe, 2006; Cheung e Upton, 2015).

2.2. Etiologia

A CdLS mostra não apenas heterogeneidade clínica, mas também genética, tendo até agora sido identificadas mutações patogênicas em cinco genes que levam a CdLS: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* e *HDAC8* (Tonkin *et al.*, 2004; Deardorff *et al.*, 2007; Deardorff *et al.*, 2012a; Deardorff *et al.*, 2012b). Mutações nos genes *NIPBL*, *SMC3* e *RAD21* levam à forma autossômica dominante da CdLS (AD-CdLS), enquanto os genes causadores de CdLS ligado ao cromossoma X são os *SMC1A* e *HDAC8*. Mutações no gene *NIPBL* representam cerca de 80% dos casos desta patologia (Kaiser *et al.*, 2014).

Todas as mutações identificadas como responsáveis pelo desenvolvimento de CdLS afetam proteínas/enzimas de uma única via metabólica, a via da coesina. Assim, juntamente com a síndrome de Roberts e a síndrome de Warsaw Breakage, a CdLS pertence a um grupo de doenças chamadas coesinopatias (Barbero, 2013; Mehta *et al.*, 2013; Skibbens *et al.*, 2013).

O complexo da coesina está envolvido na segregação cromossômica, reparação do DNA e regulação da expressão de determinados genes. No entanto, pensa-se que a CdLS surja principalmente por desregulação transcricional (Barbero, 2013; Mehta *et al.*, 2013; Skibbens *et al.*, 2013).

Os produtos proteicos de três dos genes identificados (genes *SMC1A*, *SMC3* e *RAD21*) são componentes estruturais do anel da coesina (Figura 1). A proteína codificada pelo gene *NIPBL* está envolvida no carregamento da cromátida no anel durante a metafase enquanto o produto do gene *HDAC8* é responsável pela desacetilação do gene *SMC3* de modo a facilitar a reorganização do complexo da coesina após a sua dissociação da cromatina durante a profase ou anafase (Barbero, 2013; Mehta *et al.*, 2013; Skibbens *et al.*, 2013).

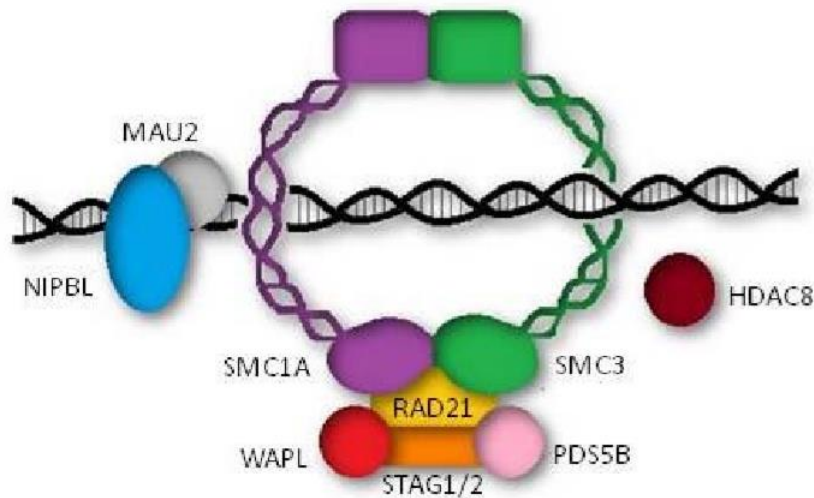


Figura 1. Visão geral do anel da coesina e suas proteínas associadas (Boyle *et al.*, 2015).

O anel de coesão, capaz de envolver as cadeias de DNA, é composto por quatro subunidades principais, SMC1, SMC3, RAD21 e STAG1/2. Existem várias outras proteínas envolvidas no carregamento (NIPBL, MAU2), estabelecimento (HDAC8, ESCO2) e liberação (WAPL, PDS5B) do anel. Mutações nos genes que codificam *NIPBL*, *SMC3*, *SMC1A*, *RAD21* e *HDAC8* estão associadas com o desenvolvimento da CdLS, enquanto o defeito de *ESCO2* está associado à síndrome de Roberts (Boyle *et al.*, 2015).

Gene NIPBL

O gene *NIPBL*, localizado no cromossoma 5 (p13.2) é expresso de forma ubíqua, incluído nos tecidos/órgãos afetados na CdLS, tendo uma maior expressão no coração e nos músculos esqueléticos (Krantz *et al.*, 2004; Tonkin *et al.*, 2004; Kawauchi *et al.*, 2009).

Um amplo espectro de alterações cromossômicas e de alterações de nucleotídeos únicos foram já identificadas no gene *NIPBL*. Até à presente data, 333 mutações diferentes no gene *NIPBL* foram identificadas em heterozigota em 391 pacientes com CdLS (Mannini *et al.*, 2013; Dempsey *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2014). Dois grupos independentes identificaram uma translocação cromossômica equilibrada entre os cromossomas 5 e 13 (t(5,13) (p13.1; q12.1)) no mesmo paciente com CdLS (Krantz *et al.*, 2004; Tonkin *et al.*, 2004) e, posteriormente, vários tipos de mutações no gene *NIPBL*, incluindo mutações *missense*, nos locais de *splicing*, *nonsense* e *frameshift* foram identificadas em pacientes com CdLS (Borck *et al.*, 2004; Gillis *et al.*, 2004; Tonkin *et al.*, 2004, 2004; Miyake *et al.*, 2005; Yan *et al.*, 2006). A maioria destas alterações são mutações que levam à paragem prematura da síntese proteica, levando à formação de uma proteína truncada parcialmente funcional ou não funcional (Mannini *et al.*, 2013).

Gene SMC1A

Mutações no gene *SMC1A* (Xp11.22) são responsáveis por 5% dos casos de pacientes com CdLS diagnosticados clinicamente (Deardorff *et al.*, 2007). Até ao momento, 36 mutações diferentes (28 mutações *missense*, 1 mutação *splice site* e 7 deleções *in-frame*) foram identificadas (Deardorff *et al.*, 2007; Pié *et al.*, 2010; Gervasini *et al.*, 2013; Mannini *et al.*, 2013; Ansari *et al.*, 2014). Além disso, foram relatadas uma translocação (t(X,8) (p.11.2; q24.3)) e uma deleção intragénica de aproximadamente 8 kb (exões 14-16) (Egemen *et al.*, 2005; Hoppman-Chaney *et al.*, 2012).

O gene *SMC1A* escapa parcialmente à inativação do cromossoma X e as mutações são identificadas em ambos os sexos com uma proporção mulher:homem de 2,4:1 (Liu *et al.*, 2009). A não identificação de mutações que levam à paragem prematura da produção de SMC1A pode implicar que estas não são toleradas ou talvez levem a um fenótipo diferente (Borck *et al.*, 2007).

Gene HDAC8

O gene *HDAC8* está localizado no cromossoma X (q13.1), estando sujeito à inativação do X (Deardorff *et al.*, 2012a). Até agora seis mutações diferentes (cinco *missense* e uma *nonsense*)

foram identificadas em pacientes com CdLS (Deardorff *et al.*, 2012a; Feng *et al.*, 2014). Além disso, 22 mutações diferentes (11 *missense*, duas *nonsense*, um de *splice site* e oito inserções/deleções intragênicas) foram descritas em pacientes com características do tipo CdLS, hipertelorismo ocular e grandes fontanelas (Kaiser *et al.*, 2014). Todas as mutações *missense* identificadas levam a reduzida atividade enzimática ou ausência total da enzima (Deardorff *et al.*, 2012a; Feng *et al.*, 2014; Kaiser *et al.*, 2014).

A perda completa da função da proteína HDAC8 parece viável em humanos, uma vez que algumas mutações *missense* resultam em atividade enzimática diminuída. Isto é ainda reforçado pela descoberta de um homem com uma deleção parcial do gene *HDAC8* e outro com níveis indetetáveis de proteína HDAC8 (Deardorff *et al.*, 2012a; Kaiser *et al.*, 2014).

Uma única mutação truncante da proteína HDAC8 foi identificada numa família holandesa com sintomas semelhantes à síndrome de Wilson-Turner (Harakalova *et al.*, 2012).

Genes *RAD21* e *SMC3*

Mutações nos genes *RAD21* (8q24.11) e *SMC3* (10q25.2) foram descritas apenas em poucos pacientes. As quatro mutações intragênicas no gene *RAD21* identificadas até ao momento são: duas mutações *missense*, uma duplicação de par de bases e uma deleção *in-frame* do exão 13 herdado de uma mãe levemente afetada. Também foi relatada uma mutação de local de *splicing* (c.274 + 1G> A) herdada de um pai aparentemente não afetado. Além disso, quatro pacientes com características consistentes com as alterações da via da coesina mostraram ter uma microdeleção no cromossoma 8 (q24.1), onde se encontra o gene *RAD21* (Deardorff *et al.*, 2012b; Ansari *et al.*, 2014; Minor *et al.*, 2014).

Até recentemente, a única mutação no gene *SMC3* identificada era uma deleção de 3 bp num paciente do sexo masculino com sintomas leves (Deardorff *et al.*, 2007; Skibbens *et al.*, 2013). Desde então, Ansari *et al.* (2014) identificaram cinco pacientes adicionais com mutações neste gene (duas *missense*, duas pequenas deleções intragênicas e uma mutação *nonsense*).

Mosaicismo somático na síndrome de Cornelia de Lange

Aproximadamente 65% dos indivíduos com diagnóstico clínico de CdLS têm um resultado positivo no teste de sangue para um dos cinco genes identificados. Isto deixa cerca de 35% dos indivíduos com diagnóstico confirmado, mas sem etiologia molecular definida. A existência de uma percentagem tão grande de indivíduos sem explicação genética, leva a suspeitar que haja mecanismos adicionais envolvidos no desenvolvimento de CdLS ainda por descobrir (Huisman *et al.*, 2013).

Foi então relatado o mosaïcismo somático do gene *NIPBL* num pequeno número de indivíduos (Huisman *et al.*, 2013). Foi também identificado mosaïcismo somático nos genes *SMC1A* e *SMC3* (Kline *et al.*, 2007a). O mosaïcismo ocorre quando um indivíduo contém duas ou mais linhas de células geneticamente distintas. Geralmente, estas mutações em mosaico não são detetadas por testes padrão no DNA isolado do sangue. Assim sendo, o diagnóstico exige a análise de um tipo de tecido diferente, para além do sangue, de modo a descartar a presença de uma mutação noutros tecidos (Ansari *et al.*, 2014).

Mosaïcismo somático foi encontrado num dos pacientes com uma pequena deleção. As características fenotípicas do paciente incluíam microcefalia grave e aparência facial atípica (Ansari *et al.*, 2014).

O papel da placenta na etiologia da síndrome de Cornelia de Lange

Estudos com cobaias mostraram que mutações envolvidas no desenvolvimento da CdLS podem comprometer vários aspetos do desenvolvimento embrionário, incluindo a formação dos ossos, membros, coração e intestino. Uma característica muito comum associada ao CdLS é o crescimento lento e o tamanho pequeno.

Alguns estudos indicaram que a PAPP-A, uma proteína produzida pela placenta, se encontrava frequentemente baixa durante a gravidez (Westergaard *et al.*, 1983; Arbuzova *et al.*, 2003). Como o tamanho da placenta é geralmente proporcional ao tamanho do embrião, uma placenta menor, com deficiente produção de PAPP-A, explica o desenvolvimento de embriões menores, como acontece na CdLS. No entanto, uma segunda possibilidade é que a própria placenta esteja disfuncional devido à mutação desencadeante da CdLS, independentemente do tamanho da placenta/embrião. Trabalho recente revelou a alta prevalência de defeitos da placenta e sua contribuição para o desenvolvimento anormal de embriões em cobaias (Perez-Garcia *et al.*, 2018). Estes investigadores estudaram se a disfunção placentária pode contribuir para fenótipos de desenvolvimento embrionário associados aos modelos de CdLS em cobaias e descobriram que o tamanho e o desenvolvimento da placenta são afetados negativamente pela perda das proteínas HDAC8 e NIPBL, independentemente do efeito destas proteínas no desenvolvimento embrionário (Perez-Garcia *et al.*, 2018).

2.3. Sinais e sintomas

Esta é uma síndrome de malformação multissistémica, com uma variação fenotípica muito ampla. O diagnóstico da maioria das crianças é geralmente óbvio ao nascimento, mas devido à ampla variação fenotípica clínica, várias formas mais leves desta síndrome não são geralmente

reconhecidas. As características mais frequentes envolvem as mãos e a cara. Crianças gravemente afetadas não conseguem prosperar e demonstram compromisso mental significativo. Problemas iniciais comuns incluem dificuldade de alimentação, convulsões, irritabilidade, um grito rouco profundo e anomalias óbvias nos membros (Cheung e Upton, 2015).

2.3.1. Manifestações generalizadas

Anomalias dos membros superiores

A displasia ulnar é o fenótipo das extremidades superiores mais frequente na CdLS. Esta característica varia de ausência parcial a completa da ulna, displasia radial e sinostose humerorradial (Cheung e Upton, 2015).

O sinal mais característico é a hipoplasia ulnar e radial nos dois lados. A mão pode conter poucos dedos ou mais de cinco. Ectrodactilia é comum com dedos ulnares mais ausentes do que dedos radiais. Um polegar bifalângico no lado radial da mão é o dedo único mais persistente numa mão monodáctila. Muitas das mãos com dois dedos são instáveis no nível carpometacarpiano, com semelhanças a uma mão típica de fenda com fenda central muito profunda. Muitas mãos com dois ou três dedos, referido na literatura como oligodactilia, têm uma membrana de tecidos moles ligando esses dedos. Muitos dos polegares carecem de musculatura tenar e de um espaço normal, sendo designados na literatura de "polegares de implantação proximal". Também podem ser observadas deformações de Kirner do quinto dedo e uma dobra de palma símica (Roposch *et al.*, 2004; Rayan e Upton, 2014). Clinodactilia do quinto dedo está presente em 88% dessas crianças. A maturação esquelética apresenta-se atrasada. A coalizão do carpo pode envolver fileiras distais e proximais (Poznanski *et al.*, 1969). Focomelia e pterígio antecubital, uma condição desagradável como "apêndices semelhantes a asas de galinha" (deslocamento da cabeça radial com contração secundária do cotovelo) com desvio ulnar, podem estar presentes. A contratura de flexão do cotovelo é tipicamente inflexível. Além disso, o movimento da articulação glenoumeral é geralmente limitado. Essas contraturas estão presentes no nascimento e persistem se não forem sujeitas a cirurgia. O membro contralateral pode ser normal, mas geralmente é afetado (Cheung e Upton, 2015).

As extremidades inferiores são menos afetadas. Os achados típicos são pés pequenos e sindactilia parcial dos 2º e 3º dedos (Jackson *et al.*, 1993). As complicações ortopédicas incluem displasia/luxação do quadril, escoliose, tendões rígidos de Aquiles e o desenvolvimento de

joanetes. Escoliose, malformações cervicais e *pectus excavatum* também estão associados à CdLS (Jackson *et al.*, 1993; Roposch *et al.*, 2004; Bettini *et al.*, 2014). O início do desenvolvimento de osteoporose pode ser mais cedo do que o esperado (Kline *et al.*, 2007b).

Manifestações neurológicas e sensoriais

A perda auditiva é observada na maioria dos pacientes com CdLS, incluindo as doenças neurossensoriais e perda auditiva condutiva. Os canais auditivos são frequentemente estreitos ou estenóticos, o que predispõe a pacientes a otite média e sinusite (Marchisio *et al.*, 2014).

Os achados oftalmológicos mais comuns são alta miopia, ptose e blefarite. Obstrução do ducto nasolacrimal, nistagmo, catarata e glaucoma também foram relatados (Jackson *et al.*, 1993).

Epilepsia é encontrada em 20% dos pacientes, sendo epilepsia parcial o tipo mais comum (Verrotti *et al.*, 2013).

Estes pacientes geralmente apresentam tolerância anormalmente alta à dor, o que, em alguns casos, pode ser causado por neuropatia. Se conseguir andar, a marcha geralmente é ampla, com uma leve posição curvada (Kline *et al.*, 2007b).

Manifestações gastrointestinais

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) está presente em mais de 90% dos pacientes. Indivíduos com CdLS e DRGE geralmente apresentam "sinais atípicos" como hiperatividade, vômito e agitação noturna. A incidência de DRGE não é significativamente diferente em pacientes com CdLS clássica vs leve. No entanto, existe uma forte correlação entre o grau do dano esofágico e o fenótipo clínico (Luzzani *et al.*, 2003). A DRGE geralmente persiste ou piora e pode haver sequelas a longo prazo, incluindo o esôfago de Barrett que surge em 10% dos casos (Kline *et al.*, 2007a).

Os problemas de alimentação são frequentes e geralmente são observados na infância e nos adultos jovens, podendo ser causados por fissura palatina, micrognatia, diminuição do tônus muscular na área oral ou por DRGE. A pneumonia aspirativa é uma complicação frequente (Jackson *et al.*, 1993).

A estenose pilórica, observada em 4% dos pacientes, é a causa mais frequente do vômito persistente no período neonatal. Outras anormalidades gastroesofágicas incluem má rotação intestinal (2%) e hérnia diafragmática congênita (1%) (Kline *et al.*, 2007a).

Manifestações cardiovasculares

A incidência de doença cardíaca congênita nos pacientes com CdLS é de cerca de 25 a 30%. As alterações cardiovasculares mais comuns incluem, em ordem decrescente de prevalência, defeitos do septo ventricular, defeito do septo atrial, estenose pulmonar, tetralogia de Fallot e síndrome hipoplásica do coração esquerdo (Jackson *et al.*, 1993; Chatfield *et al.*, 2012).

Manifestações genito-urinárias

Até 40% dos pacientes com CdLS apresentam anomalias estruturais nos rins e/ou trato urinário, como refluxo vesico-ureteral, dilatação pélvica e displasia renal. A função renal pode estar reduzida. Genitália hipoplásica e criptorquidia são relatados em 57% e 73% dos pacientes do sexo masculino, respectivamente. Outros achados comuns são micropênis e hipospádia (Jackson *et al.*, 1993).

Pequenos lábios maiores e anomalia na formação do útero podem ser observados, podendo a fertilidade estar diminuída em mulheres severamente afetadas (Jackson *et al.*, 1993). No entanto, a transmissão materna e paterna desta síndrome tem sido relatada, havendo mesmo vários casos de pais levemente afetados com filhos gravemente afetados (Russell *et al.*, 2001; Borck *et al.*, 2006; Hoppman-Chaney *et al.*, 2012; Minor *et al.*, 2014).

Manifestações cutâneas

O hirsutismo generalizado, mais visível na face, costas e extremidades, é frequente, com 60% dos indivíduos a apresentarem *cutis marmorata*. Pequenos mamilos e umbigo também podem ser vistos (Jackson *et al.*, 1993).

Os pacientes apresentam sinais de envelhecimento prematuro, como rugas, flacidez e cabelos grisalhos, parecendo mais velhos do que a idade cronológica (Kline *et al.*, 2007b).

Achados paraclínicos

Trombocitopenias transitória e/ou imune foram observadas na CdLS, estando a população de células T prejudicada, associada à deficiência de anticorpos (Jyonouchi *et al.*, 2013; Gupta *et al.*, 2016).

2.3.2. Manifestações orais e craniofaciais

As características faciais na CdLS são distintas e o diagnóstico geralmente é feito com facilidade. A braquicefalia e sinofris são características presentes em todas as crianças com CdLS. Manifestações frequentes são ainda o excesso de pelos faciais e hirsutismo generalizado,

pestanas das pálpebras superior e inferior encaracoladas e invulgarmente longas, e linhas do cabelo anterior e posterior baixas. Microcefalia, dentes pequenos e espaçados, com erupção retardada, anodontia parcial, lábio superior fino, cantos da boca deprimidos e palato ocasionalmente arqueado ou fissurado, também podem estar presentes. Estes pacientes têm nariz torto, ponte nasal deprimida, filtro longo, orelhas baixas e pescoço curto (Tayebi, 2008; Uzun *et al.*, 2008; Toker *et al.*, 2009).

Indivíduos com CdLS podem também apresentar más oclusões dentárias da classe II ou III, mordida aberta ou mordida cruzada devido ao mau desenvolvimento dos maxilares (Toker *et al.*, 2009).

2.4. Classificação

Van Allen *et al.* (1993) propuseram um sistema de classificação da CdLS de acordo com a intensidade do fenótipo evidenciado. Os pacientes com CdLS "clássica" ou do tipo 1 apresentam alterações faciais e esqueléticas.

Os pacientes com a forma "leve" desta síndrome ou do tipo 2 apresentam alterações faciais e esqueléticas menos intensas, semelhantes às observadas no tipo 1. No entanto, estas alterações podem desenvolver-se mais tarde ou podem ser apenas parcialmente expressas.

A "fenocópia" ou CdLS do tipo 3 inclui os pacientes que apresentam manifestações fenotípicas, casualmente relacionadas a aneuploidias cromossômicas ou exposições teratogénicas (Van Allen *et al.*, 1993).

2.5. Diagnóstico

A história do paciente fornece pistas relevantes para o diagnóstico, como o curso da gravidez e o parto. Parto prematuro é observado em 30% dos casos de CdLS. O diagnóstico inicial pode ser feito por ultrassonografia entre 20 e 25 semanas de gestação. A anomalia mais óbvia visualizada é a ausência de um dos membros superiores ou a presença de um membro superior anormalmente curto. A realização de exame ultrassonográfico em 3D revela pestanas longas, hipertricose, orelhas baixas e micrognatia, sendo que a presença de mandíbula pequena irá interferir com a alimentação do recém-nascido (Urban e Hartung, 2001).

Os critérios de diagnóstico para CdLS foram formulados pela Fundação CdLS. Assim sendo, os achados clínicos devem atender aos critérios faciais, bem como aos critérios de duas a três de seis outras categorias de sistemas. É necessário que pelo menos um dos sistemas envolvidos

esteja numa das seguintes áreas: crescimento, desenvolvimento ou comportamento (Boyle *et al.*, 2015) (Anexo 1).

À medida que as características faciais dos pacientes com CdLS se tornam menos típicas, as fotografias do paciente desde a infância podem ser úteis na sua avaliação (Chawla *et al.*, 2018). De modo a estabelecer o diagnóstico em casos suspeitos atípicos e confirmar o diagnóstico de pacientes com características clássicas, pode ser realizada análise a mutações nos 5 genes conhecidos envolvidos no desenvolvimento de CdLS. Entre os pacientes com CdLS, onde uma mutação genética foi identificada (que representa 70% dos pacientes investigados), as mutações no gene *NIPBL* são responsáveis por 80% dos casos. Portanto, o primeiro passo no teste genético é rastrear o gene *NIPBL*, em regiões críticas de mutação, uma vez que se trata de um gene relativamente grande com 46 exões (Mannini *et al.*, 2013).

Quando não é identificada uma mutação no gene *NIPBL*, são investigados outros genes, começando pela análise do gene *SMCIA* (25 exões), seguida do gene *HDAC8* (11 exões), do *RAD21* (13 exões) e, por fim, o gene *SMC3* (29 exões). No entanto, cerca de 30% dos pacientes não apresentam mutações nesses genes. Nestes casos, pode ser considerada a análise por sequenciação da próxima geração com um painel genético que inclui todos os genes conhecidos codificantes de enzimas da via da coesina ou mesmo a sequenciação total do exoma (Boyle *et al.*, 2015).

2.5.1. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da forma clássica da CdLS é bastante simples devido às características faciais típicas. No entanto, a CdLS pode ter características fenotípicas comuns a outras síndromes, como por exemplo a síndrome do caixão de Siris, a síndrome de Fryns, a duplicação parcial do braço longo do cromossoma 3 (3q), a síndrome alcoólica fetal, a síndrome de Rubinstein-Taybi, a síndrome de Roberts, a síndrome de rutura de Varsóvia e a síndrome KBG, entre outros (Boyle *et al.*, 2015).

2.6. Impacto social e psicológico

A inclusão dos pacientes com CdLS na sociedade é difícil, não apenas por apresentarem características fenotípicas particulares, mas também devido a problemas de comportamento.

Várias alterações comportamentais têm sido associadas à CdLS, incluindo agressão, hiperatividade, autismo e lesão por stress operacional (Berney *et al.*, 1999).

Foi estimada uma prevalência de auto-agressão nos pacientes com CdLS entre 16,6 e 63,6% (Hyman *et al.*, 2002), embora nenhum grupo controlo tenha sido utilizado. As formas mais

descritas de auto-agressão foram morder a si próprio e agredir-se na cabeça e corpo. Foi sugerido que a auto-agressão é biologicamente determinada por uma neuroanatomia anormal, levando, em parte, ao fenótipo comportamental da CdLS (Nyhan, 1972).

No entanto, os fatores biológicos podem não ser a única causa da auto-agressão nos pacientes com CdLS, tendo sido relatado por Moss *et al.* (2005) que em alguns destes pacientes esta auto-agressão está associada a estímulos ambientais, como por exemplo a mudança hospitalar. Esta característica também é observada em muitos pacientes com capacidade de comunicação cognitiva inadequada. Este déficit cognitivo pode variar de leve a grave, podendo mesmo haver diagnóstico comórbido (associado a outras síndromes), incluindo ansiedade social, mutismo seletivo, deficiência intelectual, déficit auditivo e distúrbios motores da fala (Bodfish *et al.*, 2000).

Brylewski (1978) relatou que a grande maioria destes pacientes tem QI abaixo de 50, estando dentro da faixa de atraso mental leve a moderado, evidenciado por erros na articulação, com substituições sonoras e consoantes distorcidas ou ausentes. Neste estudo, apenas 15 pacientes tiveram QI igual ou superior a 50, e destes, apenas cinco tinham 2 anos ou menos. Mais ainda, apenas dois pacientes com CdLS apresentavam inteligência dentro dos limites normais (Brylewskie, 1978).

2.7. Tratamento

Crianças com CdLS têm geralmente uma grande variedade de problemas de saúde, tornando importante que todos os especialistas estejam cientes das necessidades especiais da criança. A estratégia multidisciplinar é a chave para o sucesso do tratamento de crianças com síndromes, devendo incluir um médico dentista, cardiologista, gastroenterologista, endocrinologista, urologista, psicólogo e especialista em otorrinolaringologia. O apoio familiar também é essencial, especialmente no momento do diagnóstico. É importante fornecer à família informações sobre a síndrome, o que pode ajudar os pais a lidar emocionalmente com a situação e cooperar no tratamento da criança (Bhatia e Mehta, 2013).

Um dos maiores problemas nestes pacientes é a possível dificuldade de alimentação por disfagia transitória desde o nascimento. Estudos mostram que, na primeira etapa, a sonda nasogástrica é a mais utilizada no suporte nutricional, sendo geralmente a via mais adequada em pacientes que necessitam de alimentação enteral a curto prazo. Com o passar do tempo, a grande maioria dos pacientes com CdLS alcança uma nutrição oral normal. Naturalmente, quanto mais grave for a situação clínica (presença de grandes malformações nos membros superiores), maior a probabilidade de problemas nutricionais que necessitem de suporte por meio de um dispositivo

como por exemplo a gastrostomia endoscópica percutânea (Decimi *et al.*, 2018). Isto pode ser indicador de um pior prognóstico intelectual (Decimi *et al.*, 2018).

2.7.1. Tratamento das alterações da cavidade oral

Ao nascimento, é muito importante a realização de um exame físico completo de modo a procurar anomalias craniofaciais associadas a esta síndrome. Deve-se verificar a presença de uma fenda palatina, para ser feito o planejamento da correção antes do desenvolvimento da fala. Devido ao envolvimento multisistêmico desta síndrome, incluindo defeitos cardíacos congênitos, é importante consultar o médico de cuidados primários do paciente antes de qualquer procedimento que envolva ou não a sedação consciente (Koch e Eisig, 2014).

A maioria dos pacientes com CdLS precisa de anestesia geral para ser feito o tratamento. O manejo das vias aéreas e da aplicação do anestésico é desafiador e deve ser específico para cada paciente. Podem surgir certas complicações como paragem cardíaca e intubação difícil, que são encontradas com maior frequência em pacientes pediátricos (Bryan *et al.*, 2017).

Maior investigação centrada nas técnicas de desobstrução das vias aéreas e aplicação de anestésicos específicos para esta síndrome é necessária para melhorar os cuidados. Deste modo, é essencial o desenvolvimento de técnicas específicas relacionadas com problemas de intubação, oxigenação, ventilação e diminuição do risco de aspiração, além de outras complicações, para o sucesso do tratamento em todos os pacientes com CdLS (Bryan *et al.*, 2017).

O papel do dentista pediátrico é usar estratégias de controlo do comportamento do paciente e o especialista em odontologia preventiva deve incentivar a adoção do uso de fluoretos, selantes, práticas rigorosas de higiene bucal, fornecendo aconselhamento dietético oportuno (Fitzpatrick, 2005).

O tratamento de problemas dentários específicos como erosão gengival e doença periodontal, assim como discrepâncias dentárias, da extensão da cárie e do tamanho do maxilar devem ser tratadas adequadamente (Muppa *et al.*, 2012).

Além disso, o encaminhamento oportuno a um especialista médico, incluindo o geneticista, cardiologista, gastroenterologista, endocrinologista, nefrologistas, oftalmologista, otorrinolaringologista, otorrinolaringologista e fonoaudiólogo deve ser feito se necessário. Finalmente, é necessário acompanhamento preventivo a partir da infância e coordenação com o pediatra. Acompanhamento por rotina, a cada seis meses, facilita as alterações necessárias no tratamento resultantes de mudanças no crescimento orofacial, a deteção de patologias e a manutenção de uma boa higiene bucal em casa (Bhatia e Mehta, 2013).

2.8. Prognóstico

A maioria das crianças com CdLS tem deficiência intelectual, precisando frequentemente de supervisão ao longo da vida e no trabalho quando atingem a idade adulta. A expectativa de vida depende do número e gravidade das complicações presentes, mas estima-se em 10 a 20 anos mais curta comparativamente com a população geral (Beck e Fenger, 1985; Coppus, 2013).

As causas mais comuns de morte são doenças respiratórias, incluindo aspiração/refluxo, doenças gastrointestinais como a obstrução e vólvulo, anomalias congénitas, como hérnia diafragmática e cardiopatias e as convulsões (Schrier *et al.*, 2011).

III. DISCUSSÃO

Se algo chama a atenção da CdLS, é a sua grande heterogeneidade clínica e genética. Até hoje, cinco genes causais são conhecidos e não está descartado que nos próximos anos possam ser identificados mais genes. De acordo com as relações genótipo-fenótipo, poderia ser estabelecida uma escala de gravidade clínica, na qual por ordem crescente, estaria o gene *SMC3* seguido por *SMC1A*, *RAD21*, *HDAC8* e *NIPBL*. No entanto, a maioria dos pacientes, cerca de 80%, tem uma mutação no gene *NIPBL* (Mannini *et al.*, 2013; Kaiser *et al.*, 2014).

Num estudo da população espanhola publicado em 2010, já tinha sido estabelecido que as mutações no gene *NIPBL* que produziam uma alteração do quadro de leitura do DNA, estavam associadas a um fenótipo mais grave (Pié *et al.*, 2010).

Novas estratégias de diagnóstico reduziram o número de pacientes sem diagnóstico, mas há ainda casos sem causa estabelecida. Em 2013, Huisman *et al.* publicaram que 23% dos pacientes com diagnóstico clínico de CdLS apresentavam mosaïcismo somático no gene *NIPBL* e que as células mais adequadas para o diagnóstico eram as da mucosa oral (Huisman *et al.*, 2013). Todos estes desenvolvimentos serviram para modificar o protocolo de análise. Embora os leucócitos do sangue periférico ainda tenham sido utilizados como amostra mais comum, devido a resultados negativos, o DNA das células da mucosa oral deve ser estudado. Também se tornou óbvio que, se as circunstâncias económicas permitirem, a sequenciação tradicional pelo método de Sanger deva ser substituída pelas novas técnicas de sequenciação massiva (Braunholz *et al.*, 2015).

Pacientes com esta síndrome apresentam defeitos esqueléticos nos membros superiores e defeitos craniofaciais (braquicefalia, mandíbula hipoplásica, fenda palatina, graus variáveis de hirsutismo, as sobrancelhas podem ser unidas através da ponte do nariz (sinofris), além de hipertelorismo e inclinação antimongolóide dos olhos, narinas voltadas para cima e lábios finos (Allanson *et al.*, 1997; Aitken *et al.*, 1999; Carbó *et al.*, 2007; Verma *et al.*, 2010).

Geralmente, pacientes com CdLS apresentam algum grau de atraso mental, precisando, portanto, de ser tratados como crianças especiais. A presença de cárie, gengivites, doença periodontal, dentes supranumerários, dentes impactados e mordida cruzada está evidente nestes pacientes (Toker *et al.*, 2009; Johns e Bhonsale, 2012; Muppa *et al.*, 2012)

Além disso, pode haver anomalias cardiovasculares, endócrinas e gastrointestinais (Toker *et al.*, 2009; Boyle *et al.*, 2015). Barret *et al.* relataram um caso de CdLS, que apresentava problemas em termos de extração dentária e diátese hemorrágica que se pensava ser devida a uma variante da doença de von Willebrand (Barrett *et al.*, 1993).

O tratamento em Medicina Dentária é focado na preservação da função e estética. O tratamento endodôntico, quando necessário para auxiliar no tratamento restaurador, deve ser considerado (Johns & Bhonsale, 2012). O tratamento protético fixo é mais conservador do que outras alternativas consideradas, como a correção cirúrgica de má oclusão. Outros métodos de tratamento que envolvem extrações dos dentes ainda existentes e colocação de próteses removíveis ou extrações destes dentes combinado com próteses fixas ou removíveis apoiadas por implantes são consideravelmente mais radicais e têm maior probabilidade de complicações clínicas do que a prótese fixa e removível convencional (Goodacre *et al.*, 2003; Athanasiou *et al.*, 2014).

IV. CONCLUSÃO

Em conclusão, as avaliações dos pacientes com CdLS desde a infância, pelo médico dentista em conjugação com a pediatria e familiares, facilitam a identificação de alterações no crescimento orofacial, a detecção de patologias e a manutenção de uma higiene bucal adequada permitindo que o atendimento seja mais centrado nas necessidades do paciente. Os tratamentos dentários devem ser focados individualmente, de forma conservadora e funcional para cada paciente com CdLS.

BIBLIOGRAFIA

- Aitken, D. A. *et al.* (1999). Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, 19(8), pp. 706–710.
- Allanson, J., Hennekam, R. e Ireland, M. (1997). De Lange syndrome: Subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 34(8), pp. 645–650.
- Ansari, M. *et al.* (2014). Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *Journal of Medical Genetics*, 51(10), pp. 659-668.
- Arbuzova, S. *et al.* (2003). Low first trimester pregnancy-associated plasma protein-A and Cornelia de Lange syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 23(10), pp. 864.
- Athanasiou, A. *et al.* (2014). Amelogenesis imperfecta and anterior open bite: Etiological, classification, clinical and management interrelationships. *Journal of Orthodontic Science*. Medknow, 3(1), p. 1
- Badoe, E. (2006). Classical cornelia de lange syndrome. *Ghana Medical Journal*, 40(4), pp. 148-150.
- Barbero, J. L. (2013). Genetic basis of cohesinopathies. *Application of Clinical Genetics*, pp. 15-23.
- Barrett A, Griffiths M, S. C. (1993). The de Lange syndrome in association with a bleeding tendency: oral surgical implications. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22, pp. 171–172.
- Beck, B. e Fenger, K. (1985). Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta Paediatrica*, 74(5), pp. 765-769.
- Berney, T. P., Ireland, M. e Burn, J. (1999). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 81(4), pp. 333-336.
- Bettini, L. R. *et al.* (2014). Cervical spine malformation in cornelia de lange syndrome: a report of three patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(6), pp. 1520-1524.
- Bhatia, R. e Mehta, D. N. (2013). Cornelia De-Lange syndrome: a case report. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 6(2), pp. 115-118.
- Bodfish, J. *et al.* (2000). Varieties of repetitive behavior in autism: comparisons to mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), pp. 237-243.
- Borck, G. *et al.* (2004). NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 41(12), pp. e128.
- Borck, G. *et al.* (2006). Father-to-daughter transmission of Cornelia de Lange syndrome caused by a mutation in the 5' untranslated region of the NIPBL gene. *Human Mutation*, 27(8), pp. 731-735.
- Borck, G. *et al.* (2007). Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Human Mutation*, 28(2), pp. 205-206.
- Boyle, M. I. *et al.* (2015). Cornelia de Lange syndrome. *Clinical Genetics*, 88(1), pp. 1-12.
- Braunholz, D. *et al.* (2015). Hidden mutations in Cornelia de Lange syndrome limitations of sanger sequencing in

- molecular diagnostics. *Human Mutation*. John Wiley and Sons Inc., 36(1), pp. 26–29.
- Bryan, Y. *et al.* (2017). Survey of anesthetic and airway management in children and adults with Cornelia de Lange syndrome: parents' perceptions and perspectives. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 21(4), pp. 420-426.
- Brylewskie, J. (1978). A typical case of Cornelia de Lange's syndrome. *British Medical Journal*, 1(6115), pp. 756.
- Chatfield, K. *et al.* (2012). Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: phenotype and genotype analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158A(10), pp. 2499-2505.
- Chawla, C. *et al.* (2018). Cornelia de-Lange syndrome - a case report. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 30(1), pp. 92.
- Chen, H. (2006). *De Lange Syndrome*. In Chen, H (2 Eds.) *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Springer. New York. pp.737-751.
- Cheung, K. e Upton, J. (2015). Cornelia de Lange Syndrome. *The Journal of Hand Surgery*, 40(12), pp. 2501-2503.
- Coppus, A. (2013). People with intellectual disability: what do we know about adulthood and life expectancy? *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), pp. 6-16.
- Deardorff, M. *et al.* (2007). Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *American Journal of Human Genetics*, 80(3), pp. 485-494.
- Deardorff, M. *et al.* (2012a). HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature*, 489(7415), pp. 313-317.
- Deardorff, M. *et al.* (2012b). RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *American Journal of Human Genetics*, 90(6), pp. 1014-1027.
- Decimi, V. *et al.* (2018). Use of nutritional devices in Cornelia de Lange syndrome: data from a large Italian cohort. *American Journal of Medical Genetics*, 176(9), pp. 1865-1871.
- Dempsey, M. *et al.* (2014). Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally. *Prenatal Diagnosis*, 34(2), pp. 163-167.
- Egemen, A. *et al.* (2005). A de novo t(X;8)(p11.2;q24.3) demonstrating Cornelia de Lange syndrome phenotype. *Genetic Counseling*, 16(1), pp. 27-30.
- Feng, L. *et al.* (2014). Exome sequencing identifies a de novo mutation in HDAC8 associated with Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Human Genetics*, 59(9), pp. 536-539.
- Fitzpatrick DR, K. A. (2005). *Cornelia de Lange syndrome*. In: Cassidy, SB.; Allanson, JE., editors. *Management of genetic syndromes*. Edited by Wiley-Liss. New York.
- Gervasini, C. *et al.* (2013). Cornelia de Lange individuals with new and recurrent SMC1A mutations enhance delineation of mutation repertoire and phenotypic spectrum. *American Journal of Medical Genetics*, 161(11), pp. 2909-2919.

- Gillis, L. A. *et al.* (2004). NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *American Journal of Human Genetics*, 75(4), pp. 610-623.
- Goodacre, C. Guillermo, B. e Rungcharassaeng, K. (2003). Complicações clínicas com implantes e próteses. *Journal Prosthetic Dental.*, 90, pp. 121–132.
- Grau Carbó, J. *et al.* (2007). Cornelia de Lange syndrome: A case report. *Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal.*, 12(6), pp. 445–8.
- Gupta, P. *et al.* (2016). Severe neonatal thrombocytopenia in a case of Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Clinical Neonatology*, 5(2), pp. 115.
- Harakalova, M. *et al.* (2012). X-exome sequencing identifies a HDAC8 variant in a large pedigree with X-linked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face. *Journal of Medical Genetics*, 49(8), pp. 539-543.
- Hoppman-Chaney, N. *et al.* (2012). In-frame multi-exon deletion of SMC1A in a severely affected female with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 158A(1), pp. 193-198.
- Huisman, S. *et al.* (2013). High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 50(5), pp. 339-344.
- Hyman, P., Oliver, C., e Hall, S. (2002). Self-injurious behavior, self-restraint, and compulsive behaviors in Cornelia de Lange syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 107(2), pp. 146-154.
- Jackson, L. *et al.* (1993). de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *American Journal of Medical Genetics*, 47(7), pp. 940-946.
- Jones, G. E. *et al.* (2014). A novel mutation in NIPBL in a case of Cornelia de Lange syndrome confirmed with genetic testing following intrauterine fetal death. *Journal of Clinical Pathology*, 67(3), pp. 283-284.
- Johns D, e Bhonsale D, S. (2012). Aesthetic and functional management of a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Contemporary clinical dentistry.*, 3(1), pp. 586–591.
- Jyonouchi, S. *et al.* (2013). Immunologic features of cornelia de lange syndrome. *Pediatrics*, 132(2), pp. e484-e489.
- Kaiser, F. J. *et al.* (2014). Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Human Molecular Genetics*, 23(11), pp. 2888-2900.
- Kawauchi, S. *et al.* (2009). Multiple organ system defects and transcriptional dysregulation in the Nipbl^{+/-} mouse, a model of Cornelia de Lange syndrome. *PLoS Genetics*, 5(9), pp. 100-105.
- Kinderheik, W. B.-J. (1916). Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch Ulnadefekt. *Jarb Kinder Phys Erzie*, 84, pp. 225-235.
- Kline, A. D. *et al.* (2007a). Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *American Journal of Medical Genetics*, 143A(12), pp. 1287-1296.
- Kline, A. D. *et al.* (2007b). Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical*

- Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 145(3), pp. 248-260.
- Kline, A. D. *et al.* (2019). Cornelia de Lange syndrome, related disorders, and the Cohesin complex: abstracts from the 8th biennial scientific and educational symposium 2018. *American Journal of Medical Genetics*, 179(6), pp. 1080-1090.
- Koch, A. e Eisig, S. (2014). Syndromes with unusual facies. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, pp. 205-210.
- Krantz, I. D. *et al.* (2004). Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nature Genetics*, 36(6), pp. 631-635.
- Liu, J. *et al.* (2009). SMC1A expression and mechanism of pathogenicity in probands with X-linked Cornelia de Lange Syndrome. *Human Mutation*, 30(11), pp. 1535-1542.
- Mannini, L. *et al.* (2013). Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome. *Human Mutation*, 34(12), pp. 1589-1596.
- Marchisio, P. *et al.* (2014). Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(7), pp. 1045-1048.
- Mehta, G. D. *et al.* (2013). Cohesin: functions beyond sister chromatid cohesion. *FEBS Letters*, 587(15), pp. 2299-2312.
- Minor, A. *et al.* (2014). Two novel RAD21 mutations in patients with mild Cornelia de Lange syndrome-like presentation and report of the first familial case. *Gene*, 537(2), pp. 279-284.
- Miyake, N. *et al.* (2005). Four novel NIPBL mutations in Japanese patients with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 135(1), pp. 103-105.
- Moss, J. *et al.* (2005). The association between environmental events and self-injurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(4), pp. 269-277.
- Parenti, I. *et al.* (2016). Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in *ANKRD11* in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. *Clinical Genetics*, 89(1), pp. 74-81.
- Perez-Garcia, V. *et al.* (2018). Placentation defects are highly prevalent in embryonic lethal mouse mutants. *Nature*, 555(7697), pp. 463-468.
- Pié, J. *et al.* (2010). Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152(4), pp. 924-929.
- Poznanski, A. *et al.* (1969). Clinodactyly, camptodactyly, Kirner's deformity, and other crooked fingers. *Radiology*, 93(3), pp. 573-582.
- Rayan, G. M. & Upton, J. (2014). *Congenital hand anomalies and associated syndromes*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Roposch, A. *et al.* (2004). Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*, 13(2), pp. 118-122.

- Russell, K. *et al.* (2001). Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. *American Journal of Medical Genetics*, 104(4), pp. 267-276.
- Schrier, S. *et al.* (2011). Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155(12), pp. 3007-3024.
- Skibbens, R. *et al.* (2013). Cohesinopathies of a Feather Flock Together. *PLoS Genetics*, 9(12), pp. e1004036.
- Tayebi, N. (2008). Cornelia de Lange syndrome. *Indian Journal of Human Genetics*, 14(1), pp. 23-26.
- Toker, A. *et al.* (2009). Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. *Yonsei Medical Journal*, 50(2), pp. 289-292.
- Tonkin, E. *et al.* (2004). NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nature Genetics*, 36(6), pp. 636-641.
- Urban, M. & Hartung, J. (2001). Ultrasonographic and clinical appearance of a 22-week-old fetus with Brachmann-de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 102(1), pp. 73-75.
- Uzun, H. *et al.* (2008). A newborn with Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Cases Journal*, 1(1), pp. 329.
- Van Allen, M. I. *et al.* (1993). Clinical variability within Brachmann de Lange syndrome: a proposed classification system. *American Journal of Medical Genetics*, 47, pp. 947-958.
- Verma, L., Passi, S. e Gauba, K. (2010). Brachman de Lange syndrome. *Contemporary Clinical Dentistry*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 1(4), p. 268.
- Verrotti, A. *et al.* (2013). Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. *Seizure*, 22(5), pp. 356-359.
- Vrolik, W. (1854). *Tabulae ad illustrandam embryogenesin hominis et mammalium, tam naturalem quam abnormem*. Amsterdam.
- Westergaard, J. G. *et al.* (1983). Pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 3(3), pp. 225-232.
- Yan, J. *et al.* (2006). Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 140(14), pp. 1531-1541.

ANEXO 1

Flow chart for clinical diagnosis of CdLS

Facial Criteria

- Synophrys and ≥ 3 of the following
 - Short nose, anteverted nares
 - Long, prominent philtrum
 - Broad or depressed nasal bridge
 - Small or square chin
 - Thin lips, downturned corners
 - High palate
 - Widely spaced or absent teeth

Major Criteria

- Growth** ≥ 2 of the following:
- Weight below 3th percentile
 - Height/length below 3th percentile
 - Head circumference below 3th percentile
- Development** ≥ 1 of the following:
- Developmental delays or intellectual disability
 - Learning disabilities
- Behavior** ≥ 2 of the following:
- Attention deficit disorder \pm hyperactivity
 - Obsessive-compulsive behavior
 - Anxiety
 - Constant roaming
 - Aggression
 - Self-injurious behavior
 - Extreme shyness or withdrawal
 - Autistic-like features



Minor Criteria

- | | | |
|---|---|---|
| <p>Musculoskeletal
≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absent arms or forearms (alone)
Or <input type="checkbox"/> Small hands and/or feet below 3rd centile and ≥ 2 secondary criteria
Or <input type="checkbox"/> Oligodactyly and ≥ 2 secondary criteria
Or <input type="checkbox"/> None of these and ≥ 3 secondary criteria <p>Secondary criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3th finger clinodactyly <input type="checkbox"/> Abnormal palmar crease <input type="checkbox"/> Dislocated elbow/abnormal extension <input type="checkbox"/> Short 1st metacarpal <input type="checkbox"/> Bunion <input type="checkbox"/> Partial syndactyly of 2nd and 3rd toes <input type="checkbox"/> Scoliosis <input type="checkbox"/> Pectus excavatum <input type="checkbox"/> Hip dislocation or dysplasia | <p>Neurosensory/Skin
≥ 3 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ptosis <input type="checkbox"/> Tear duct malformation or blepharitis <input type="checkbox"/> Myopia ≥ -6.00 D <input type="checkbox"/> Major eye malformation /peripapillary pigmentation <input type="checkbox"/> Hearing loss <input type="checkbox"/> Seizures <input type="checkbox"/> Cutis marmorata <input type="checkbox"/> Hirsutism, generalized <input type="checkbox"/> Small nipples and/or umbilicus | <p>Other major systems
≥ 3 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Gastrointestinal malformation/malrotation <input type="checkbox"/> Diaphragmatic hernia <input type="checkbox"/> Gastroesophageal reflux disease <input type="checkbox"/> Cleft palate or submucous cleft palate <input type="checkbox"/> Congenital heart disease <input type="checkbox"/> Micropenis <input type="checkbox"/> Hypospadias <input type="checkbox"/> Cryptorchidism <input type="checkbox"/> Renal or urinary tract malformation |
|---|---|---|

Scoring system for severity in CdLS

Parameter	1 point	3 point	5 points	Score
Birth weight	> 2,500g	2,000-2,500g	< 2,000g	
Sitting without support	< 9 months	9-20 months	> 20 months	
Walking without support	< 18 months	18-42 months	> 42 months	
Saying first word	< 24 months	24-48 months	> 48 months	
Upper limb malformation	No defects	Partial defect (> two digits)	Severe defect (< two digits)	
No. of other major malfunctions	0-1	2-3	> 3	
Hearing loss	Absent	Mild	Moderate-severe	

Score: >22 points = severely involved, 15-22 points= moderately involved, <15 points mildly involved. Total score _____