

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE – RELATO DE CASO**

**RECIFE**

**2020**

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE – RELATO DE CASO**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE / CPO, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Odontopediatria.

Área de Concentração: Odontopediatria

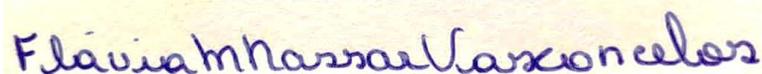
Orientador: Profa. Dra. Flávia Maria Nassar de Vasconcelos

**RECIFE**

**2020**

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

Artigo intitulado “**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE – RELATO DE CASO**” de autoria do aluno Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



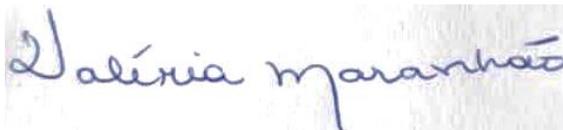
---

Profa. Dra. Flávia Maria Nassar de Vasconcelos – CPO Recife



---

Profa. Dra. Paula Andréa de Melo Valença – CPO Recife



---

Profa. Ms. Valéria Fernandes Maranhão – CPO Recife

Recife, 25 de janeiro 2020

## SÍNDROME CORNELIA DE LANGE – RELATO DE CASO

Erika Ávila Dos Anjos Luna de Mendonça  
Flávia Maria Nassar de Vasconcelos

### RESUMO

A Síndrome Cornelia de Lange é uma condição genética rara, sem tratamento curativo, que se caracteriza por alterações que afetam vários sistemas, incluindo deformidades esqueléticas, manifestações musculares, cardíacas, otorrinolaringológicas, craniofaciais, gastrointestinais, endócrinas, oftalmológicas, neurológicas e comportamentais. As características faciais encontram-se de forma quase absoluta em todos os indivíduos portadores da Síndrome, sendo assim, a morfologia facial constitui-se em um requisito importante para instituir o diagnóstico. Embora os progressos genéticos sejam significantes, a base genética ainda é desconhecida em cerca de 1/3 dos pacientes, o que torna o diagnóstico fundamentalmente clínico. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi, através da literatura, relatar as características clínicas da síndrome Cornelia de Lange observadas em uma criança de 9 anos, do gênero masculino que procurou o serviço de odontopediatria, para fins de tratamento clínico e ortodôntico, ressaltando a importância do conhecimento do odontopediatra como membro da equipe multiprofissional responsável pelo diagnóstico, planejamento e tratamento do paciente. Conclui-se que a anamnese criteriosa, além do exame clínico e físico de forma integral são fundamentais para a correta condução e sucesso do tratamento.

**Palavras-chaves:** Cornelia de Lange, desordem genética, anomalias craniofacial.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) foi descrita por Brachmann em 1916 e De Lange em 1933, que observaram uma desordem congênita manifestada por anomalias morfológicas da face, deficiência de crescimento pré e pós-natal, atraso do desenvolvimento mental e psicomotor, problemas comportamentais e anomalias de redução dos membros (FORONI e. al., 2010). As características clínicas variam muito entre indivíduos afetados e a gravidade varia de leve a grave (SHARAWAT; DAWMAN, 2018; ERKUS et al, 2019). Estima-se que ocorrem em cerca de 1:10.000 – 1:50.000 indivíduos, mas sua prevalência real pode ser maior devido ao quadro clínico possuir apresentações bastante variáveis (STAVINOHA et al., 2011). Prevalece ligeiramente no sexo feminino (F/M 1.3/1), não apresentando predileção racial (LEITE, VILA REAL & SANTOS, 2011)

Segundo Musio et al. (2006), até o momento, cinco genes causadores foram identificados: NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8, e RAD21. Mutações no NIPBL são presentes em 50 – 55% dos casos, SMC1A e HDAC8 em 5%, enquanto mutações no SMC3 foram descritas em 1% a 2% dos indivíduos acometidos e mutações no RAD21 em menos de 1% (KAISER et al.2014, GIL-RODRIGUES et al., 2015). Contudo, existem muitos casos diagnosticados clinicamente sem variantes patogênicas para esses genes (AOI et al., 2019). A variabilidade fenotípica é vista tanto intra como intergenicamente e o espectro de mutações em portadores da síndrome tem ênfase particular em sua correlação com o fenótipo clínico. (MANNINI et al. 2013)

O diagnóstico pré-natal está limitado a detecções de anomalias maiores. Podem ser encontrados achados sonográficos de retardo de crescimento, defeitos nos membros, hirsutismo, hérnia diafragmática e aumento da translucência nugal. Devido a uma ampla variedade de características da CdLS, seu diagnóstico geralmente é realizado após o nascimento, embora possa ser suspeitado pelo exame ultrassonográfico durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez. De fato, o diagnóstico de CdLS ainda é de baixo desempenho e extremamente raro antes do nascimento. (BLANCA et al. 2018; CHEUNG e UPTON, 2015 e KINJO et al. 2019).

A ScdL é classificada de acordo com a expressão do fenótipo. Atendendo a esta variabilidade interindividual, Van Allen et al. (1993) propuseram um sistema de classificação que discrimina 3 tipos da síndrome (tabela 1).

Tabela 1 – Tipos de SCdL

Tipos de SCdL	Características
Tipo I (Clássico)	Alterações faciais e esqueléticas características desde o nascimento. Problemas de crescimento pré-natal, atraso psicomotor moderado a profundo e malformações maiores que resultam em incapacidade severa ou morte.
Tipo II (leve)	Características faciais e esqueléticas semelhantes ao tipo I, mas com anomalias esqueléticas menores, que podem se tornar mais evidentes mais tarde ou serem parcialmente expressas. Ausência ou poucas malformações maiores, atraso psicomotor e de crescimento pré e pós-natal menos severo.
Tipo III (Fenocópia)	Manifestações fenotípicas compatíveis com a SCdL devidas as alterações cromossômicas ou exposição teratogênica.

Fonte: Van Allen et al., 1993.

Portadores resultantes de causa genética desconhecida podem se manifestar de maneiras semelhantes; no entanto, as manifestações são geralmente mais leves em indivíduos sem mutação ou com mutações SMC1A ou SMC3 do que em indivíduos com mutações NIPBL. Os membros e outros defeitos estruturais geralmente estão ausentes em indivíduos com mutações no SMC1A ou SMC3. (SINKEY et al. 2018)

De acordo com Tekin (2006) apud Bardoe (2006), as características faciais encontram-se de forma quase universal em todos os indivíduos com SCdL, especificando uma prevalência de 99% para a sinofris, 99% para cílios longos, 92% para pescoço curto, 94% para ângulos baixos da boca e 100% para os arcos orbitais subdesenvolvidos.

Das características bucais a micrognatia, atresia palatina, macroglossia, microdontia, anadontia parcial, retardo de erupção, impactação dentária, erupção ectópica, hipoplasia de esmalte, estreitamento dos arcos dentais, palato ogival, fissuras palatinas, anquiloglossia e doenças periodontais são achados frequentes nesses pacientes. Além disso a deficiência intelectual com a capacidade prejudicada para realizar atividades de vida diária, incluindo a higiene bucal, pode contribuir para o aumento da atividade de cárie (BERGERON et al.2019; FRANÇA et al., 2009; JOHNS et al., 2012; KLINE et al., 2007; TOKER et al., 2009; YAMAMOTO et al., 1987)

A SCdL deve ser considerada uma condição predisponente para bicitopenia (diminuição de duas séries sanguíneas). A identificação de contagens de plaquetas nos limites inferiores de a faixa normal em pacientes sintomáticos não deve aumentar alarmes desnecessários e talvez não precise ser monitorado de perto na ausência de sintomas. Considerando a suscetibilidade a megacariopoiese alterada, é sugerido a execução de uma contagem de células sanguíneas uma vez por ano e considerando o maior risco de evolução para trombocitopenia sob condições predisponentes como infecções, idade neonatal ou drogas como o ácido valpróico. Essas situações merecem um específico acompanhamento hematológico. (CAVALLERI et al., 2015)

As manifestações ortopédicas incluem o envolvimento dos membros superiores, oligodactalia, clinodactilia, braquidactalia, polidactalia, prega palmar transversal única, mãos pequenas, luxação do ombro, contraturas do punho e mobilidade limitada do cotovelo. O acometimento dos membros inferiores são pés pequenos, pés equinovarus (inclinação do calcanhar para dentro da linha média da perna e adução do pé, desvio medial do eixo vertical da perna) e tendões de Aquiles rígidos, hipoplasia tibial unilateral e agenesia peroneal. A luxação do quadril ou displasia, maturação óssea atrasada, Pectus excavatum (deformidade do tórax e osso esterno caracterizada por uma depressão do esterno e costelas na frente do tórax)

foram citados, juntamente com a escoliose e cifose torácica (CARBÓ et al. 2007, ERKUS et al. 2019 e KLINE et al. 2007; PIÉ et al. 2016).

As manifestações otorrinolaringológicas são numerosas, as mais frequentes incluem perda auditiva (condutiva, neurossensorial, mista), infecções recorrentes (otite média aguda, infecções das vias aéreas superiores / inferiores), disfagia, distúrbio de voz, (BERGERON et al., 2019). A Laringomalácia é também citada por Hamilton et al. 2014. Alterações nos aspectos sensório-motores orofaciais e comprometimento na biomecânica da deglutição também são referidos por Foroni et al., (2010).

Distúrbios gastrointestinais são observados, o aumento da incidência do refluxo gastroesofágico em pacientes com a referida síndrome, independente do fenótipo clínico é apresentado por Luzzani et al., (2003) e também uma correlação entre a presença RGE e sintomas específicos como hiperatividade, agitação noturna e bruxismo. A existência de uma correlação entre sintomas comportamentais e a presença de dano esofágico também foi encontrada.

Distúrbios de respiração e do sono parecem ser comuns aos portadores da síndrome segundo Stavinoha et al. (2010).

Pacientes com a SCdL apresentam alta incidência de doença arterial coronariana, que varia de acordo com o gene afetado, os achados mais frequentes são defeitos septais e estenose pulmonar. Comunicação intraventricular, canal arterial patente, coarctação da aorta, cardiomiopatia hipertrófica e válvula aórtica bicúspide também são citados. A presença de doença coronariana esteve relacionada com hospitalização neonatal, perda auditiva, mortalidade e menor hiperatividade, sendo mais frequente em pacientes portadores do gene HDAC8, seguido por NIPBL e SMC1A. (CASAS et al., 2017)

Entre as alterações oftalmológicas, os tumores oculares estão presentes na maioria dos pacientes com SCdL. Os achados comuns incluem cílios longossinócrinas, hirsutismo das sobrancelhas, anel de pigmento peripapilar e miopia. Achados menos comuns incluem hipermetropia, ptose, blefarite, comprimento curto da fissura palpebral, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, microcornea leve, estrabismo, nistagmo e anormalidades do nervo óptico. Mutações em certos genes

podem estar associadas a anormalidades oculares específicas. (ANGELL SHI & ALEX V. LEVIN 2019).

Relações endocrinológicas foram pressupostas por Ferreira et.al., (2018), que perceberam relações bem próximas entre desordens metabólicas e tireoidianas com síndromes genéticas incluindo SCdL.

Comprometimentos do trato geniturinário; criptoquirdia, micropênis, hipospádia, mal formação renal ou do trato urinário foram destacadas por Kline et al., (2007).

No sistema neurológico a existência de lesão cerebral, tal como a disgenesia cerebral, são citadas por Leite Vila Real e Santos (2011), como determinante no prognóstico destas crianças. A epilepsia é uma característica clínica encontrada em cerca de 20% dos casos (VERROTTI et al., 2013).

Para Mulder et al., (2016 e Moss et al., (2012), níveis relatados de funcionamento intelectual variam de normal/limítrofe a profundamente incapacitados. Okabe et al., (2019) coitaram que as alterações comportamentais incluem características do transtorno do espectro autista, comportamento autolesivo, agressão, discrepância de linguagem expressivo-recptiva e ansiedade. Parisi et al., (2015) e Moss et al., (2008) acrescentam que a prevalência da sintomatologia do transtorno do espectro autista (TEA) é comparativamente alta no SCdL. No entanto, o perfil e as trajetórias de desenvolvimento dessas características do TEA são potencialmente diferentes daqueles observados em indivíduos com TEA idiopático. Uma prevalência significativamente maior de automutilação é evidente no SCdL. A automutilação foi associada a comportamento repetitivo e impulsivo.

De acordo com Meshram et al., (2018) e Bennaoui et al., (2011), o gerenciamento eficiente do paciente requer uma abordagem multidisciplinar e com acompanhamento a longo prazo, a fim de detectar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

### 3 RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente J.P.C., 9 anos de idade, do gênero masculino, compareceu com sua genitora para avaliação clínica em Odontopediatria, no Centro de Pós-Graduação em Odontologia (CPGO) de Recife/Pe. Na anamnese foi descrita a queixa principal: dificuldade na fala e limitação de abertura bucal. A criança nasceu a termo de parto cesárea, G II P II, apresentou dificuldade de sucção, regurgitação e engasgos. Foi internado na primeira semana de vida com taquipneia, o qual teve o diagnóstico de laringomalácia e paresia na prega vocal esquerda. A genitora referiu os marcos de desenvolvimento neurológico preservados.

Ao exame clínico extraoral foi observado sobrancelhas arqueadas e espessas com sinófris, cílios longos, lábios finos, ângulo da boca virado para baixo, filtro labial longo, pescoço curto, micrognatia, estrabismo, alterações nos membros superiores (clinodactilia dos dedos indicador e mínimo da mão esquerda e indicador, mínimo e anelar da direita) e nos membros inferiores (pés pequenos) (Figura 1a e 1b).



Figura 1a – sobrancelhas arqueadas e espessas com sinófris, cílios longos, lábios finos, ângulo da boca virado para baixo, filtro labial longo, pescoço curto, micrognatia, estrabismo.



Durante o exame clínico intraoral, foi diagnosticado tecidos moles sem alterações, freio lingual curto, biofilme visível, dentição mista, cárie nos elementos 73, 83, 55 e 54, palato ogival, mordida aberta, mordida cruzada posterior e relação molar classe III. Não apresentando hábitos deletérios (Figura 2).



Figura 2- Palato ogival, mordida aberta, mordida cruzada posterior e relação molar classe III e freio lingual curto.

As suas características bioquímicas encontravam-se normais, exceto do ponto de vista nutricional, exibindo anemia. O paciente não apresenta distúrbios sono e o desenvolvimento intelectual foi considerado normal.

O plano de tratamento proposto para o caso foi o restabelecimento da saúde oral com orientação de higienização bucal, orientação da dieta, restaurações dos elementos dentários afetados com lesões cáries, frenectomia lingual, encaminhamento fonoaudiológico e ortodontia. Para o tratamento ortodôntico foi proposto a disjunção da maxila com dispositivo hyrax e a máscara facial para tração reversa da maxila (Figura 3).



Como o paciente chegou sem diagnóstico, foi realizado então o encaminhamento do mesmo ao geneticista, ortopedista, cardiologista, gastroenterologista e pediatra devido as características clínicas do fenótipo da criança, pois considera-se está diante de uma quadro sindrômico da Síndrome Cornelia de Lange. Posteriormente, foi confirmada pela equipe multiprofissional que a criança realmente possuía a síndrome.

#### 4 DISCUSSÃO

A síndrome de Cornelia de Lange é uma doença congênita, genética e rara caracterizada por malformações (CARBÓ et al. 2007). Boyle et al., (2014); Yamamoto et al. 1987; Toker et.al. 2009 concordam que diagnóstico clínico da Síndrome é realizado principalmente com base na face peculiar e anomalias das extremidades.

Angell Shi & Alex V. Levin (2019) e Dowsset et al., (2019) concordam que os avanços de técnicas genéticas na última década contribuíram para uma compreensão mais ampla da SCdL que classicamente é diagnosticada com base nas características clínicas. Sarogni et al., (2019) afirmam que análise do espectro mutacional revela uma correlação genótipo-fenótipo. No entanto, Blanca et al., (2018); afirmam que a base genética ainda é desconhecida pra cerca de 30% dos casos, justificando Wagner et al. 2019 que referem a existência de genes adicionais associados à doença.

Blanca et al. 2018; Kinjo et al., (2019); Cheung et al., (2015) e Avagliano et al., (2017) concordam que o diagnóstico pré-natal é possível, porém é classicamente pós natal devido a uma ampla variedade de características clinicas.

Tecnologia de análise facial pode ser uma ferramenta para apoiar diagnósticos precisos no cenário clínico. Dowsett et al., (2019) e Basel-Vanagaite et al., (2016) acreditam que a implementação dessas tecnologias pode apoiar especialistas em dismorfologia e tem o potencial de fazer uma impacto significativo no atendimento ao paciente quando utilizado por profissionais de saúde.

O paciente do presente estudo possui dificuldade na fala e limitação de abertura bucal. A disfonia foi citada pelos autores Bennaouni et al., (2011); Meshram et al., (2018) e Bergeron et al. 2019.

Problemas com a sucção, regurgitação e engasgos presentes ao nascimento do paciente, foram citados por Foroni et al., (2010); Luzzani et al., (2003); Boyle et al., (2014);-Bergeron et al., (2019) e Jackson et al., (1993); assim como, a larigomalácia por Hamilton et al., (2014).

Para Angell Shi & Alex V. Levin (2019) e Nallasamy et al., (2006) existe a presença do estrabismo dentre os achados oftalmológicos, e pacientes com negativas a mutação eram mais propensos a ter estrabismo mais grave. O paciente do estudo tem indicações oftalmológicas cirúrgicas para o estrabismo.

Atraso do desenvolvimento, alterações comportamentais, bem como problemas cognitivos e dificuldades de aprendizagem são citados pela maioria dos autores( CHEUNG & UPTON, 2015; ELLAITHI et al. 2007; FRANÇA et al. 2009; LIMA et al. 2014; MIKOLAJEWSKA et al. 2013; OLIVER et al.2008; OKABE et al. 2019;

PARISI et al. 2015 e MULDER et al. 2016), entretanto o paciente do presente estudo apresentou os marcos de desenvolvimento neurológico preservados e também não apresenta problemas comportamentais e cognitivos, confirmando que a gravidade da SCdL varia de leve a grave. (SHARAWAT & DAWMAN 2018). Como explicam, Selicorni et al., (2007), a distinção clara entre casos clássicos e leves não descreve adequadamente seu espectro fenotípico.

Bergeron et al., (2019); Luzzani et al., (2003) e Stavinoha et al., (2011) reconhecem os distúrbios do sono nos indivíduos, verificando a associação do distúrbio do sono com refluxo gastroesofágico e acometimento comportamentais e cognitivos. Distúrbios do sono não foram citados pelo paciente do estudo.

As características craniofaciais mais comuns na SCdL detectadas por Dowsett et al., (2019) foram: sinofre, nariz curto com narinas antevertidas e um filtro longo com lábios finos e virados para baixo. Angell Shi & Alex V. Levin, (2019) acrescentam cílios longos e hirsutismo das sobrancelhas. E ainda Cheung e Upton, (2015) adicionam ptose da pálpebras superiores, braquicefalia, orelhas baixas. Sinkey et al., (2018). Incluem pescoço curto e micrognatia. Tekin et al., (2006) reforçam afirmando que características faciais (sinofria, cílios longos, pescoço curto, ângulos baixos da boca e arcos orbitais subdesenvolvidos) encontram-se de forma quase universal em todos os indivíduos. Entretanto deve ser considerado a heterogeneidade genética, comum em algumas síndromes e presente na SCdL, explicando a variação da gravidade que a mutação pode provocar no fenótipo dos indivíduos (FERRARI & CASTRO, 2012)

Anomalias de membros são achados comuns em muitos diagnósticos sindrômicos, mas são uma característica particularmente marcante no SCdL (MEHTA et al., 2016 e MESHRAM et al., 2018). Problemas musculoesqueléticos são comuns, independentemente do gene envolvido (Kline et al., 2018) e as anomalias dos membros principais são quase exclusivamente encontradas nos membros superiores (Selicorni et al. 2007), especificamente nas mãos (Roposch et al., 2004), havendo uma concordância das anomalias dos membros superiores: prega palmar única, mobilidade limitada do cotovelo, micromelia e sindactalia, oligodactalia, clinidactalia, deslocamento da cabeça radial, extensão anormal do cotovelo. (CARBÓ et al., 2007;

LEITE, VILA REAL & SANTOS, 2011). E ainda ausência parcial ou total da ulna, displasia radial e disostose humerorradial (CHEUNG e UPTON et al., 20015)

A relativa pequenez das mãos e / ou pés das crianças é quase universal e é observada no paciente do estudo, Pié et al., (2016) ressaltam hipoplasia da tíbia e agenesia de fíbula; Erkus et al., (2019) e Leite, Vila Real & Santos, (2011) incluem pés equinovarus. Erkus et al., (2019); Kline et al., (2018) e Ropsch et al., (2004) concordam com o encurtamento do tendão de Aquiles.

Dentre as características intraorais, palato ogival e micrognatia são as mais relatadas. (BERGERON et al., 2019; CARBÓ et al., 2007; FERREIRA et al., 2018; FORONI et al., 2010; FRANÇA et al., 2009; HAMILTON et al., 2014; JONHS et al., 2012 e TOKER et al., 2009). O que confere com exame intraoral do paciente do estudo. Seguidas por doença periodontal, atraso na erupção dentária, fenda palatina, fenda palatina submucosa, desalinhamento dentário, dentes pequenos (CARBÓ et al., 2007). Apenas Bergeron et al., (2019) citou a anquiloglossia, sendo esta condição vista no nosso paciente.

As características bioquímicas do paciente encontravam-se normais, exceto do ponto de vista nutricional, exibindo anemia. Porém é importante contagem de células sanguíneas uma vez por ano. (CAVALLERI et al., 2015).

Muitas são as características clínicas de um paciente portador da SCdL, diante do exposto, cabem aos profissionais da equipe multidisciplinar permanecerem atentos quanto a essas inúmeras possíveis alterações sistêmicas desse paciente, para execução do correto acompanhamento e plano de tratamento.

## **5 CONCLUSÃO**

O diagnóstico da SCdL é clínico, e as características craniofaciais são condições sine qua non para o mesmo. O presente artigo resalta a importância de uma eficiente anamnese e um exame clínico criterioso são indispensáveis na conduta do odontopediatra e que através destes podem surgir diagnósticos sindrômicos que necessitam de decisões clínicas diferenciadas.

A interdisciplinaridade é a chave para o diagnóstico precoce, e a cooperação entre a equipe uma necessidade, permitindo assim, estar cientes de todos os distúrbios que influenciam o desenvolvimento e o comportamento do paciente; visto que a SCdL pode comprometer vários sistemas fisiológicos.

O papel do odontopediatra no cuidado com os pacientes com a SCdL não se limita apenas ao tratamento dentário, todavia é necessário o conhecimento e gerenciamento das alterações dos sistemas comprometidos, seguindo protocolos clínicos individualizados afim de melhorar a capacidade de vida do paciente potencializando seu desenvolvimento e melhor resultado tratamento executado.

## CORNELIA DE LANGE SYNDROME – CASE REPORT

Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça  
Flávia Nassar

### ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome is a rare genetic condition, without curative treatment, which is characterized by alterations that affect several systems, including, skeletal deformities, muscular manifestations, and cardiac, otolaryngological, craniofacial, gastrointestinal, endocrinal, ophthalmic, neurological and behavioral areas. Facial characteristics are found in an almost absolute way in every individual with the syndrome; in this way, a facial morphology represents an important requisite for instituting diagnostic. Although genetic progress is significant, genetic base is still unknown in about 1/3 of patients, what makes essential a clinical diagnosis. The aim of this study was to relate clinical characteristics of Cornelia de Lange Syndrome in a nine years old male child, who looked for pediatric dentistry services in order to clinical orthodontic treatment; as well as highlighting the importance of pediatric dentistry's knowledge as member of a multiprofessional team responsible by diagnostic, planning and treatment of patient. We concluded that careful anamnesis and clinical and physical exam in an integral way are fundamental for the correct conduction and success of treatment.

**Keywords:** Cornelia de Lange, genetic disorder, craniofacial anomalies

## REFERÊNCIAS

AOI, H.; MIZUGUCHI, T.; CERONI, J. R. et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. **Journal of Human Genetics**. v.64, p. 967–978, Jul.2019.

AVAGLIANO, L.; BULFAMANTE, G. P. & MASSA, V. Cornelia de Lange syndrome: To diagnose or not to diagnose in utero? **Birth Defects Research**, v.109, n. 10, p.771–777, jun. 2017.

CASAS, A. A.; URIOL, P. B.; RODRIGO, M. E. T. et al. Síndrome de Cornelia de Lange: incidencia de cardiopatía congénita en 149 pacientes. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 7, p. 300–302, 2017.

BADDOE. E.V., Classical Cornelia De Lange Syndromed. **Ghana Medical Journal** v.40, n. 4 p. 148-150, dez. 2006.

BASEL-VANAGAITE, L., WOLF, L., ORIN, M., LARIZZA, L. et al. (2016). Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis. **Clinical Genetics**, v.89, n.5, p. 557-563, mai. 2016.

BENNAOUI, F.; ABOUSSAIR, N.; KHALIL, O. Le syndrome de Cornelia de Lange: à propos de trois observations. **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, v.24, n.4, 186-189, set. 2011.

BERGERON, M.; CHANG K; ISHMAN S.L. Cornelia de lange manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. **The Laryngoscope**,. jul. 2019.

BOYLE, M. I.; JESPERGAARD, C.; BRØNDUM-NIELSEN, K. et al. Cornelia de Lange syndrome. **Clinical Genetics**, v. 88, n.1, p. 1-12, 2014.

CARBÓ, G. J.; JIMÉNEZ L. J.; PRATS G. M. J. et al. Cornelia de Lange Syndrome: A case report. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. v.12, n. 6, p. 445-448, out. 2007.

CAVALLERI V.; BETTINI L.R.; BARBONI C. et al. Thrombocytopenia and Cornelia de Lange syndrome: Still an enigma? **Am J Med Genet Part A** v.170A, n. 1, p. 130–134, jan. 2016.

CHEUNG K.; UPTON J. Cornelia de Lange Syndrome. **J Hand Surg Am**. v. 40, n. 12, p. 2501-2503, dez. 2015.

DOWSETT, L.; PORRAS, A. R.; KRUSZKA, P. et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. **American Journal of Medical Genetics Part A**. v.179, n. 2, p. 1-9 , jan. 2019.

ELLAITHI, M.; GISSELSSON, D.; NILSSON, T. et al. A case of Cornelia de Lange syndrome from Sudan. **BMC Pediatrics**, v.7, n. 1, p. jan. 2007.

ERKUS, S.; TURGUT, A.; ONYURAL, B. et al. Cornelia de Lange syndrome: A rare case, presented with unilateral pes equinovarus, **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, 2019.

FERRARI, M, G.; CASTRO, M. G. L. A criança com Síndrome Cornélia de Lange na escola comum: desafios e superação a partir de relatos familiares. Caderno de Prod. Acad.-Cient. Prog. Pós-Grad. Educ., v.18, n. 1, p7-17, jan./jun. 2012.

FERREIRA, T. C. P.; REBELO, A. A. F.; MACHADO, A. Cornelia de Lange Syndrom and Graves disease: a rare association, **Journal Health and Biological Sciences**, v.6, n. 2, p.206-210, abr./jun. 2018.

FORONI, P. M.; BEATO, A. M.; VALARELLI, L. P. et al. Disfagia orofaríngea em crianças com síndrome Cornélia de Lange. **Revista CEFAC**, v.12, n. 5, p. 803-810, set./out. 2010.

FRANÇA, D.C.; BIANCARDINI, A.; PINHEIRO, E.D. et al. Características clínicas, morfológicas e genéticas da Síndrome de Cornélia de Lange. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.30, n. 1, p. 55-58, Jan./Jun., 2009.

GIL-RODRÍGUEZ, M. C.; DEARDORFF, M. A.; ANSARI, M. et al. De Novo Heterozygous Mutations in SMC3 Cause a Range of Cornelia de Lange Syndrome-Overlapping Phenotypes. **Human Mutation**, v.36, n.4, p. 454-462, 2015.

HAMILTON J.; CLEMENT W.A.; KUBBA H. Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome. **J Pediatr Otorhinolaryngol.** v.78, n. 9, p. 1548-1550, set. 2014.

JACKSON, L.; KLINE, A. D.; BARR, M. A. et al. De Lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. **American Journal of Medical Genetics**, v.47, n.7, p. 940-946, nov. 1993.

JOHNS, A. D.; BHONSALE, D. L.; SHIVASHANKER, V. Y. et al. Aesthetic and functional management of a patient with Cornelia de Lange syndrome. **Contemp Clin Dent.** v.3, n. 1, p. 86-91, abr. 2012.

KAISER, F. J.; ANSARI, M.; BRAUNHOLZ, D. et al. 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**, v.23, n. 11, p. 2888-2900, jun. 2014.

KINJO, T.; MEKARU, K.; NAKADA, M. et al. A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. **Case Reports in Obstetrics and Gynecology.** p. 1-3, mai. 2019.

KLINE A. D.; MOSS, J. F.; SELICORNI A. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement, **Nature Reviews Genetics**, v.19, n. 10, p. 649-666, out. 2018.

KLINE AD, KRANTZ ID, SOMMER A, et al. Cornelia de Lange syndrome: Clinical review, diagnostic and scoring systems, and Anticipatory guidance. **American journal of medical genetics part A**, v.143A, n. 12, p. 1287-96, jun. 2007.

KLINE, A. D., GRADOS, M., SPONSELLER, P. et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v.145C, n.3, p. 248-260, ago. 2007.

LEITE, A. L.; VILA REAL, M.; SANTOS, F. Síndrome Cornelia de Lange e Disgenesia Cerebral, **Nascer e Crescer**, v.20, n. 4, p. 270-273, 2011.

LIMA, A. M.; MORIYAMA, C. M.; ALVES, T. S. et al, Frenectomia labial em paciente com síndrome de Cornelia de Lange. **Rev. odontol. Univ. Cid. São Paulo (Online)**, v. 26, n.2, maio - ago. 2014.

LUZZANI, S., MACCHINI, F., VALADÈ, A. et al. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: Typical and atypical symptoms. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v.119<sup>a</sup>, n. 3, p. 283-287, 2003

MANNINI, L.; CUCCO, F.; QUARANTOTTI, V. et al. *Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in Cornelia de Lange Syndrome. Human Mutation*, v.34, n. 12, p. 1589-1596, dez. 2013.

MEHTA, D.; VERGANO, S. A. S.; DEARDORFF, M. et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 172, n. 2, p.155–162, abril 2016.

MESHAM, G. G., KAUR, N., & HURA, K. S. (2018). Cornelia De Lange Syndrome In A 4-Year-Old Child From India: Phenotype Description And Role Of Genetic Counseling. **Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)**, v.72, n. 4, p. 297–299, out. 2018.

MIKOŁAJEWSK, E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome - review of the literature. **Adv Clin Exp Med**, v. 22, n.4, p. 571-577, jul./ago. 2013.

MOSS, J. F., OLIVER, C., BERG, K. et al. Prevalence of Autism Spectrum Phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat Syndromes. **American Journal on Mental Retardation**, v. 113, n. 4, p. 278-291, jul. 2008.

MOSS, J., HOWLIN, P., MAGIATI, I., & OLIVER, C. (2012). *Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome. Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v.53, n. 8, p., 883-89, ago. 2012.

MULDER P. A., HUISMAN S. A., HENNEKAM R. C. et al Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. **Dev Med Child Neurol.** v.59, n. 4, p. 361-366, abr2017.

MUSIO A, SELICORNI A, FOCARELLI ML. et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. **Nat Genet.** V.38, n. 5, p. 528-30. Mai. 2006.

NALLASAMY, BS; FEMIDA KHERANI, MD; DINAH YAEGER, MS. Et al. Ophthalmologic Findings in Cornelia de Lange Syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v.124, n. 4, p. 552-557, abr. 2006.

OKABE, K., KANEKO, R., KAWAI, T. et al. Oral self-injury associated with septicaemia in a case of Cornelia de Lange syndrome. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.** out. 2019.

OLIVER C, ARRON K, SLONEEM J, HALL S. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: case-control study. **Br J Psychiatry.** v.193, n. 6, p. 466-470, dez. 2008.

PARISI L.; DI FILLIPO T. E ROCCELLA M. Behavioral Phenotype and Autism Spectrum Disorders in Cornelia de Lange Syndrome. **Mental Illness**, v.7, n. 2, p. 32-35, set. 2015.

PIÉ, J., PUISAC, B., HERNÁNDEZ-MARCOS, M., TERESA-RODRIGO, M. E. et al. Special cases in Cornelia de Lange syndrome: The Spanish experience. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v.172, n. 2, p. 198–205, mai. 2016.

ROPOSCH, A.; BHASKAR, A. R.; LEE, F. et al. *Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients.* **J Pediatr Orthop B.** v.13, n.2, p. 118-122, mar. 2004.

SAROGNI, P., PALLOTA, M. M. E MUSI, A. Cornelia de Lange syndrome: from molecular diagnosis to therapeutic approach. **J Med Genet.**, nov. 2019.

SELICORNI, A., RUSSO, S., GERVASINI, C., CASTRONOVO, P. et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. **Clinical Genetics**, v. 72, n. 2, p.98–108, jul. 2007.

SHARAWAT IK, DAWMAN L. Cornelia de Lange syndrome: A case series from a resource-limited country. **J Pediatr Neurosci**, v. 13, n. 3, p. 334-336, set. 2018.

SHI, A., & LEVIN, A. V. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. **Ophthalmic Genetics**, v.40, n.1, p. 1-6, fev. 2019.

SINKEY, R. G., ODIBO, A. O., & BRADSHAW, R. J. Cornelia de Lange Syndrome. **Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (second edition)**, p. 543–547, 2018.

STAVINOHA, R. C., KLINE, A. D., LEVY, H. P. et al. Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 75, n.2, p. 215-218, dez. 2011.

TAQUA R., B., SABONET M., L., PEREZ-MONEO P. et al. Diagnostico prenatal en Síndrome de Cornelia de Lange a propósito de 2 casos. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, v.83, n.1, p. 93–98, 2018.

TOKER, A. S.; AY, S.; YELER, H. et al. Dental Findings in Cornelia De Lange Syndrome **Yonsei Med J**. v.50, n.2, p. 289-292, abr. 2009.

VAN ALLEN, M.I., FILIPPI, G., SIEGEL-BARTEL, J. et al. Clinical variability with Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. **American Journal of Medical Genetics**. v. 47, n. 7, p. 947-958, nov. 1993.

VERROTTI A., AGOSTINELLI S., PREZIOSO G. et al Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series. **Seizure**, v. 22, n. 5, p. 356-9, jun. 2013.

WAGNER, V. F., HILLMAN, P. R., BRITT, A. D. et al. A De novo HDAC2 variant in a patient with features consistent with Cornelia de Lange syndrome phenotype. **American Journal of Medical Genetics Part A**. v.179, n. 5, p. 852-856, mai. 2019.

YAMAMOTO K., HORIUCHI K., UEMURA K. et al. Cornelia de Lange syndrome with cleft palate. **Int J Oral Maxillofac Surg**. v.16, n. 4, p. 484-491, ago. 1987.

## ANEXOS

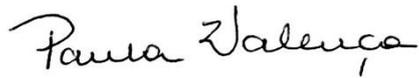
### ANEXO 1

#### TERMO DE CORREÇÃO METODOLÓGICA

Eu, Paula Andréa de Melo Valença, declaro para os devidos fins e para fazer prova junto à **Faculdade SETE LAGOAS – FACSETE**, que realizei a revisão de normas técnicas e metodológicas do TCC/ Monografia, intitulado **Síndrome Cornelia de Lange – Relato de caso**, de autoria de **Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça**, do curso de **Especialização Lato Sensu em Odontopediatria**, pela **Faculdade Sete Lagoas – FACSETE**, consistindo em correção de citações, referências bibliográficas e normas metodológicas.

Por ser verdade, firmo o presente,

Recife, 06 de janeiro de 2020,



---

Paula Andréa de Melo Valença

CPF - 02032159406

## ANEXO 2

### TERMO DE CORREÇÃO DA LÍNGUA PORTUGUESA

Eu, José Rodolfo Tavares de Melo, declaro para os devidos fins e para fazer prova junto à **Faculdade SETE LAGOAS – FACSETE**, que realizei a revisão da língua portuguesa do TCC/ Monografia, intitulado **Síndrome Cornelia de Lange – Relato de caso**, de autoria de **Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça**, do curso de **Especialização Lato Sensu em Odontopediatria, pela Faculdade Sete Lagoas – FACSETE**.

Por ser verdade, firmo o presente,

Recife, 06 de janeiro de 2020



---

José Rodolfo Tavares de Melo

CPF – 068.700.784-40

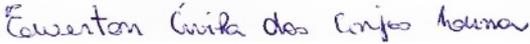
### ANEXO 3

#### TERMO DE CORREÇÃO DA LÍNGUA INGLESA

Eu, Ewerton Ávila dos Anjos Luna, declaro para os devidos fins e para fazer prova junto à **Faculdade SETE LAGOAS – FACSETE**, que realizei a revisão da língua inglesa do TCC/ Monografia, intitulado **Síndrome Cornelia de Lange – Relato de caso**, de autoria de **Erika Ávila dos Anjos Luna de Mendonça**, do curso de **Especialização Lato Sensu em Odontopediatria, pela Faculdade Sete Lagoas – FACSETE**.

Por ser verdade, firmo o presente,

Recife, 06 de janeiro de 2020



---

Ewerton Ávila dos Anjos Luna

CPF – 036.623.794-22