

## **Tratamento odontológico em paciente com Síndrome de Cornélia de Lange: relato de caso**

**Dental treatment in a patient with Cornelia de Lange Syndrome: case report**

**Tratamiento dental en un paciente con Síndrome de Cornelia de Lange: relato de caso**

Recebido: 17/08/2021 | Revisado: 23/08/2021 | Aceito: 26/08/2021 | Publicado: 28/08/2021

**Luana Ferreira Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5060-3334>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [luanafgms@gmail.com](mailto:luanafgms@gmail.com)

**Beatriz Reis de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-5195>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [beatrizreisoliveiraa@gmail.com](mailto:beatrizreisoliveiraa@gmail.com)

**Nayne Soares de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4317-509X>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [nayne@outlook.com.br](mailto:nayne@outlook.com.br)

**Victória Rocha de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2210-4789>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [vivi221098@gmail.com](mailto:vivi221098@gmail.com)

**Ellen Maiany Ribeiro Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-2417>  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil  
E-mail: [ellenmaianyrs@gmail.com](mailto:ellenmaianyrs@gmail.com)

**Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0922-6738>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [sarajulianad@yahoo.com.br](mailto:sarajulianad@yahoo.com.br)

**Alina Lúcia de Oliveira Barros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0350-0604>  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil  
E-mail: [alina.barros@terra.com.br](mailto:alina.barros@terra.com.br)

**Álvaro Bezerra Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-1547>  
Universidade Federal de Sergipe, Brasil  
E-mail: [alvarobcardoso@yahoo.com.br](mailto:alvarobcardoso@yahoo.com.br)

### **Resumo**

A síndrome de Cornélia de Lange (SCL) é uma doença genética rara com prevalência estimada de 1 a cada 30.000 mil nascidos vivos. As principais características são desordens craniofaciais distintas, anormalidades nos membros superiores e inferiores e déficit intelectual, variando entre os portadores, sendo o diagnóstico principalmente clínico. O objetivo do trabalho é relatar um caso de um paciente com a SCL apresentando comprometimento odontológico. Paciente do gênero masculino, 31 anos com diagnóstico genético realizado aos 3 anos de idade, apresentava macrodontia, agenesia de incisivos laterais superiores, dentes impactados, apinhamento, protrusão dos dentes anteriores, cáries, micrognatia mandibular, mordida aberta anterior, mordida cruzada posterior, palato ogival, doença periodontal e língua fissurada, diante disso, foi submetido a tratamento dentário, sob anestesia geral, devido a não colaboração para tratamento em ambulatório. Foram realizadas as extrações dos dentes necessários, restaurações com resina composta nas unidades 11 e 21, raspagens dos cálculos sub e supra gengival, bem como aplicação tópica de flúor. O paciente permaneceu um dia no hospital e apresentou boa recuperação. Deve-se ressaltar a importância de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento de pacientes com SCL, incluindo o cirurgião-dentista contribuindo para uma melhora da qualidade de vida destes indivíduos. Os pacientes devem ter acompanhamento periódico com o dentista, inclusive no caso relatado, será acompanhado a cada 03 meses, devido ao fato de ser uma patologia rara, de difícil manejo clínico, para controle e prevenção de alterações odontológicas importantes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Cornélia de Lange; Anormalidades craniofaciais; Patologia.

### **Abstract**

Cornelia de Lange syndrome (CLS) is a rare genetic disease with an estimated prevalence of 1 in every 30,000 live births. The main features are distinct craniofacial disorders, abnormalities in the upper and lower limbs and

intellectual deficit, varying between patients, being the main clinical diagnosis. The aim of the paper is to report a case of a patient with a dental impairment SCL. A 31-year-old male patient with a genetic diagnosis performed at the age of 3 years presented macrodontia, agenesis of upper lateral incisors, impacted teeth, crowding, protrusion of anterior teeth, caries, mandibular micrognathia, anterior open bite, posterior crossbite, palate ogival, periodontal disease and fissured tongue, therefore, he was submitted to dental treatment, under general anesthesia, due to non-collaboration for outpatient treatment. They were performed as tip extractions, restorations with composite resin in units 11 and 21, scaling of sub and supra gingival calculi, as well as topical application of fluoride. The patient remained in the hospital for a day and made a good recovery. The importance of a multidisciplinary team in monitoring patients with SCL, including dentists, should be highlighted, contributing to an improvement in the quality of life of these clients. Patients must have periodic follow-up with the dentist, including in the case reported, will be monitored every 03 months, due to the fact that it is a rare pathology, difficult to manage clinically, for the control and prevention of important dental changes.

**Keywords:** Cornelia de Lange syndrome; Craniofacial abnormalities; Pathology.

### Resumen

El síndrome de Cornelia de Lange (CLS) es una enfermedad genética rara con una prevalencia estimada de 1 de cada 30.000 nacidos vivos. Las principales características son los distintos trastornos craneofaciales, anomalías en miembros superiores e inferiores y déficit intelectual, que varía entre pacientes, siendo el diagnóstico principalmente clínico. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de un paciente con SCL que presenta deterioro dentario. Paciente masculino de 31 años con diagnóstico genético realizado a la edad de 3 años que presentó macrodoncia, agenesis de incisivos laterales superiores, dientes impactados, apiñamiento, protrusión de dientes anteriores, caries, micrognatia mandibular, mordida abierta anterior, mordida cruzada posterior, paladar ojival, enfermedad periodontal y fisura de lengua, por lo que fue sometido a tratamiento odontológico, bajo anestesia general, por no colaboración para tratamiento ambulatorio. Se realizó extracción de los dientes necesarios, restauraciones con resina compuesta en las unidades 11 y 21, raspado de los cálculos sub y supragingivales, así como la aplicación tópica de flúor. El paciente permaneció en el hospital durante un día y se recuperó bien. Cabe destacar la importancia de un equipo multidisciplinar en el seguimiento de los pacientes con LCP, incluidos los odontólogos, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de estos individuos. Los pacientes deben tener un seguimiento periódico con el dentista, incluso en el caso reportado, serán monitoreados cada 03 meses, debido a que es una patología rara, de difícil manejo clínico, para el control y prevención de alteraciones dentales importantes.

**Palabras clave:** Síndrome de Cornelia de Lange; Anomalías craneofaciales; Patología.

## 1. Introdução

A Síndrome de Cornelia de Lange (SCL) ou Síndrome de Brachmann de Lange, é uma doença genética e rara, considerada um distúrbio descrito por desordens craniofaciais distintas, déficit intelectual e anormalidades nos membros superiores e inferiores com prevalência estimada de 1 a cada 30.000 mil nascidos vivos. (Wierzba et al., 2015; Barisic, Tokic, Loane, 2008). Devem ser realizados testes genéticos e uma criteriosa avaliação clínica para que possa se confirmar a síndrome (Bergeron, Chang, Ishman, 2019). É imprescindível que seja realizado um diagnóstico precoce da SCL para que o paciente apresente uma melhora na qualidade de vida e reduza sintomas como convulsões e alterações articulares (Deardorff, Noon & Krantz, 2016; Kline et al., 2007).

A SCL é uma Síndrome de herança autossômica dominante congênita com penetrância incompleta e não associada ao X em sua maioria. Uma de suas diversas características são diversas malformações, atraso no desenvolvimento neurológico e retardo de crescimento (Taquar et al., 2018; Toker et al., 2009). É um distúrbio geneticamente heterogêneo, apresentando ampla variabilidade fenotípica de leve a grave e com diferentes graus de anormalidades faciais e dos membros. Até o momento, sabe-se que existem variantes patogênicas em pelo menos 15 genes e que essas causam SCL (AOI et al., 2019).

Portadores da Síndrome devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, uma vez que, é uma doença que acomete e se manifesta em diversos sistemas. Como manifestações sistêmicas podemos observar desordens otológicas, infecciosas, crânio faciais, gastrointestinais, alterações na fala, vias aéreas, desordens do sono e alterações bucais. Além disso, o comportamento psicológico é um importante fator e deve ser avaliado, pois pacientes com a síndrome possuem características de autismo e comportamento auto prejudicial (Cornelia de Lange Foundation, 2018).

Características como microcefalia, micrognatia, micromelia, aspectos faciais distintos, restrição de crescimento, atraso psicomotor, deficiência intelectual e malformações dos membros superiores, anomalias de desenvolvimento das mãos e pés, hirsutismo, crescimento excessivo de cabelos, sobrancelhas grossas, synophrys (crescimento de sobrancelhas na linha média para formar uma grande sobrancelha confluyente), cílios longos, estrabismo, nariz pequeno com narinas antevertidas, filtro longo, boca abaixada, mamilos e umbigos hipoplásicos e contratura em flexão dos cotovelos são mais comuns de serem vistas nos indivíduos com a síndrome (Kinjo et al., 2019; Toker et al., 2009).

Além dessas características, também podemos observar disfunções gastroesofágicas, cardíacas, oftalmológicas, anomalias geniturinárias, estenose pilórica, hérnia diafragmática congênita, defeitos nos septos cardíacos, perda auditiva e tendências a autoagressão também ocorrem com frequência (França et al., 2009). Os comportamentos agressivos aumentam com a chegada da puberdade e em meninas são acentuados durante o período menstrual (Wierzba et al., 2015). Embora essas alterações estejam entre as mais comuns descritas entre os relatos de caso publicados na literatura, informações ainda são limitadas sobre a prevalência de cada uma. Em relação a respeito das alterações cranianas, é observado a presença da microcefalia em alguns casos. Na face é perceptível a presença de um nariz pequeno, os olhos apresentam estrabismos, ptose e nistagmo, as pestanas são compridas e enroladas, e em alguns casos apresentam sobrancelhas espessas (Kinjo et al., 2019; Toker et al., 2009).

As principais manifestações orais são relatadas na mandíbula são: a macroglossia, sínfise proeminente, macrognatia e esporas no ângulo anterior da mandíbula. Em relação aos dentes, temos anadontia parcial, microdontia e atraso na erupção dos dentes. E pode-se encontrar ainda, fenda palatina, palato alto arqueado, característica de boca de peixe e perturbação na função nasofaríngea (Toker et al., 2009).

É perceptível a importância do dentista no que diz respeito ao diagnóstico dessa síndrome, ou seja, cada profissional especializado em determinada área é fundamental para fechar um diagnóstico final. Em casos clássicos, raramente há dificuldade em fazer o diagnóstico, mas em casos levemente afetados, pode ser difícil ter certeza sobre o diagnóstico. Além disso, só esse profissional irá saber realizar os manejos no tratamento de anomalias orais e em alguns casos cranianas também (Carbó et al., 2007).

O objetivo desse trabalho é demonstrar a necessidade de uma equipe multidisciplinar para atender pacientes com essa síndrome, visto que, a Síndrome de Cornélia de Lange é uma doença multissistêmica que envolve retardo no crescimento, atraso no desenvolvimento neurológico e malformações congênitas. As diversas alterações necessitam de profissionais especializados em áreas específicas de atuação, como por exemplo o Cirurgião Dentista com relação a manifestações cranianas e orais.

## **2. Metodologia**

O estudo em questão foi realizado com base na pesquisa de artigos científicos da literatura atual indexados nos bancos de dados PubMed, Scielo e Lilacs. Um total de x estudos científicos foram utilizados em associação ao relato de caso em descrição.

## **3. Relato de Caso**

Paciente do sexo masculino, 31 anos, atendido na Unidade Odontológica para Pacientes Especiais (UDOPE) do Hospital Universitário (HU) de Aracaju-se e encaminhado pela Unidade Básica de Saúde para realização de tratamento cirúrgico odontológico por não cooperar com o atendimento ambulatorial. Sua mãe relatou que quando ele tinha 3 anos de idade foi encaminhado por um pediatra ao neurologista devido à "Atraso mental", onde foi diagnosticado com Síndrome de Cornélia de Lange. Durante o atendimento, o paciente ficou muito feliz, mas não consentiu em fazer um exame clínico

detalhado, apenas concordou em sentar-se na cadeira odontológica. Apesar da falta de comunicação verbal e dificuldade de compreensão, não era agressivo.

Observa-se, a partir do exame extraoral algumas modificações na normalidade. São elas: prognatismo maxilar e dentário superior, base do crânio achatada, assimetria facial, sobrancelhas espessas, implantação baixa das orelhas e cabelos, hipertelorismo, malformações dos membros superiores, microftalmia, anomalias de desenvolvimento das mãos e pés, contratatura em flexão dos cotovelos, micromelia e hirsutismo (Figura 1).

**Figura 1:** Extra Oral: Aspectos gerais membros e face.



Fonte: Caso clínico pesquisado.

Em relação ao exame clínico intraoral, foram percebidas as seguintes alterações: cáries múltiplas, macrodontia, dentes impactados, agenesia de incisivos laterais superiores, apinhamento, palato ogival, protrusão dos dentes anteriores, língua fissurada, micrognatia mandibular, mordida aberta anterior, mordida cruzada posterior e doença periodontal com presença de biofilme e cálculos generalizados (Figura 2).

**Figura 2:** Aspecto clínico inicial intrabucal.



Fonte: Caso clínico pesquisado.

A radiografia panorâmica (Figura 3) foi realizada para confirmação de diagnóstico odontológico e planejamento cirúrgico. Devido ao quadro agitado do paciente, a radiografia não atendeu aos padrões de qualidade, porém, pode-se diagnosticar apinhamento dental severo, doença periodontal generalizada, diversas unidades mal posicionadas e múltiplos dentes cariados.

**Figura 3:** Radiografia panorâmica.



Fonte: Caso clínico pesquisado.

Assim, o tratamento do paciente foi realizado em ambiente hospitalar sob anestesia geral, devido ao seu comportamento não permissivo no consultório odontológico, além da necessidade de vários procedimentos clínicos. Foram realizadas, após a intubação nasotraqueal, as extrações dentárias das unidades necessárias, restaurações com resina composta nas unidades 11 e 21, raspagem supragengival e subgengival de cálculos, como também aplicação tópica de flúor. Para a sutura, foram usados fios reabsorvíveis por conta da falta de cooperação do paciente, auxiliando em um prognóstico e bem-estar positivos. O paciente permaneceu internado por 01 dia, sem complicações e queixas (Figura 4).

**Figura 4:** Pós cirúrgico imediato das extrações dentárias e número de dentes extraídos.



Fonte: Caso clínico pesquisado.

**Figura 5:** Avaliação pós-operatória. Paciente não cooperando com a avaliação.



Fonte: Caso clínico pesquisado.

O paciente foi acompanhado e não houve complicações no pós-operatório. Ele não colaborou e não conseguiu realizar exames intraorais adequados no 07º dia de pós-operatório (Figura 5). Permanece em acompanhamento ambulatorial, sem queixas, e retorna uma vez a cada 03 meses.

#### 4. Discussão

A SCL é considerada uma doença rara e com etiologia desconhecida que, apesar dos diversos números de casos e pesquisas já descritos na literatura, o seu diagnóstico ainda é baseado puramente nas características clínicas. É comum que os indivíduos que apresentam essa síndrome exibam estatura pequena proporcional, atraso no desenvolvimento, características faciais específicas, malformações importantes e anormalidades comportamentais (Kline et al., 2007). Assim como, algumas alterações como deficiência esquelética, que contribui para o aparecimento de mandíbula hipoplásica, braquicefalia e fenda palatina. Além disso, outras alterações que podem estar presentes são o retardo mental, problemas oculares e epilepsia.

O atraso no desenvolvimento neurológico é uma característica bem frequente dos portadores da SCL e as anormalidades envolvem microcefalia, atraso psicomotor, deficiência intelectual, comportamento hiperativo, autismo e distúrbios auditivos neurossensoriais. Aos 3 anos de idade o paciente do caso relatado foi encaminhado para avaliação neurológica devido atraso de desenvolvimento neurológico e déficit cognitivo, aspectos fenotípicos bem comuns da SCL, segundo a literatura abordada. Apesar dessas características clínicas típicas, o paciente não pôde ser diagnosticado quanto ao nível de severidade devido a variabilidade clínica da síndrome. O reconhecimento dos tipos é definido pelo grau de malformações dos membros e da face em que, a forma grave clássica é denominada tipo I e a forma leve tipo II (Montes; Saldarriaga; Isaza, 2006).

Quanto ao aspecto intraoral, o paciente apresenta diversas manifestações como a presença de cárie, doença periodontal, confirmada pelo exame de imagem. Deformidade dento facial, língua fissurada, macrodontia, agenesia e palato ogival também foram observados. Segundo a literatura atual, essas características são bem prevalentes nos portadores da SCL, sendo assim, é possível corroborar o caso relatado com as evidências descritas na atualidade. Além disso, é possível haver falta de colaboração do paciente durante o tratamento odontológico, uma vez que, os portadores da síndrome desenvolvem uma dificuldade de entendimento e compreensão, sendo assim, muitas vezes é necessário realizar o atendimento em ambiente hospitalar, sob anestesia geral. No caso relatado, o paciente consentiu em sentar-se na cadeira odontológica, apesar da ausência

de comunicação verbal e dificuldade de compreensão, entretanto sem comportamento agressivo. Ainda assim, optou-se por realizar o tratamento sob anestesia geral devido a grande quantidade de procedimento clínicos necessários.

O atendimento de cada paciente deve ser individualizado, uma vez que, a conduta de tratamento depende da necessidade odontológica e do comportamento ambulatorial de cada paciente. Para adequada manipulação oral é indispensável que o paciente seja colaborativo, sendo assim, é muito comum o atendimento dos indivíduos portadores da SCL em âmbito cirúrgico, já que, alterações comportamentais são muito comuns nessa síndrome (Moschini; Ambrosini; SOFI, 2000). Além do atendimento cirúrgico do paciente desse caso, foi recomendado avaliação a cada três meses, com uso de flúor em cada consulta, além da escovação três vezes ao dia com 1100 ppm de pasta de fluoreto de sódio. Essa mesma abordagem é descrita na literatura.

A SCL apresenta alguns achados comuns como anomalias endócrinas, gastrointestinais, cardiovasculares e respiratórias, sendo assim, é fundamental que o paciente portador disponha de atenção multiprofissional (Mora-bautista et al, 2017). Uma das complicações dessa síndrome é a dificuldade de alimentação e o refluxo gastroesofágico, os quais podem provocar cáries, doenças gengivais, microdontia e erosão. Apesar dessas características serem frequentes nos pacientes que apresentam a síndrome, o paciente desse relato não descreveu alterações gástricas ou erosões dentárias (Maia, 2008). As lesões cáries presentes são oriundas da alimentação pastosa, essa, decorrente da dificuldade de alimentação. Além disso, estudos apontam que o déficit intelectual dificulta a manutenção da higiene oral, o que aumenta o fator de risco para o desenvolvimento da doença cárie. É importante prevenir e preservar a saúde bucal, em buscar de evitar a ocorrência dessas lesões, além de aumentar a qualidade de vida e conforto do paciente.

Apesar do déficit cognitivo, dificuldade de fala, de compreensão e de aprendizado, esses pacientes não necessitam da administração de medicamentos, apenas de acompanhamento neurológico para controle de comportamento. Não é comum o paciente manifestar dificuldade de locomoção, entretanto, em alguns casos pode ser possível realizar a reabilitação por meio de próteses, apesar de existir uma grande dificuldade de aceitação por parte dos pacientes (Wierzba et al., 2015; Mikołajewska, 2013). O paciente relatado não passou pelo processo de reabilitação, apesar de apresentar os membros superiores atrexicos e dismórficos, o que, contrapõe a literatura atual.

## 5. Conclusão

A Síndrome de Cornélia de Lange é uma patologia rara, que apresenta alterações odontológicas importantes e difícil manejo clínico. O tratamento se baseia nas resoluções dos problemas bucais, em geral, no ambiente hospitalar, já que a cooperação dos pacientes nessa síndrome é em sua maioria ruim, devido ao comprometimento cognitivo importante. Uma equipe multidisciplinar deve acompanhar os pacientes com SCL, incluindo o cirurgião-dentista. Os pais também precisam de um atendimento multiprofissional, em especial o psicológico, devido ao grande estresse que os cuidados com essa criança podem causar.

Diante do que foi abordado, como sugestão para trabalhos futuros, citam-se conduzir estudos que facilitem o manejo clínico dos pacientes acometidos com a Síndrome de Cornélia de Lange, além de desenvolver métodos que permitam um diagnóstico rápido da Síndrome, pois, quanto antes diagnosticada, mais fácil será fazer a prevenção de doenças periodontais e cárie, além de tratar precocemente as manifestações bucais típicas da patologia.

## Referências

Aoi, H., Mizuguchi, T., Ceroni, J. R., Kim, V., Furquim, I., Honjo, R. S., Iwaki, T., Suzuki, T., Sekiguchi, F., Uchiyama, Y., Azuma, Y., Hamanaka, K., Koshimizu, E., Miyatake, S., Mitsuhashi, S., Takata, A., Miyake, N., Takeda, S., Itakura, A., Bertola, D. R., ... Matsumoto, N. (2019). Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. *Journal of human genetics*, 64(10), 967–978. PMID: 31337854.

- Barisic, I., Tokic, V., Loane, M., Bianchi, F., Calzolari, E., Garne, E., Wellesley, D., Dolk, H., & EUROCAT Working Group (2008). Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *American journal of medical genetics. Part A*, 146A(1), 51–59. PMID: 18074387.
- Basile, E., Villa, L., Selicorni, A., & Molteni, M. (2007). The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome: a study of 56 individuals. *Journal of intellectual disability research : JIDR*, 51(Pt 9), 671–681. PMID: 17845236.
- Bergeron, M., Chang, K., & Ishman, S. L. (2020). Cornelia de lange manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 130(4), E122–E133. PMID: 31301187.
- Cornelia de Lange Foundation (2017). *Last accessed June 21*. [www.CdLSusa.org](http://www.CdLSusa.org).
- Deardorff, M. A., Noon, S. E. & Krantz, I. D. (2020). Cornelia de Lange Syndrome. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S.E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G., Amemiya, A., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301283.
- França, D. C. C., Biancardini, A., Pinheiro, E. D. S., Aburad, A. T., & Aguiar, S. M. H. C. Á. D. (2009). Características clínicas, morfológicas e genéticas da Síndrome de Cornélia de Lange. *Rev. Odontol. Araçatuba (Online)*, 55-58.
- Grau Carbó, J., López Jiménez, J., Giménez Prats, M. J., & Sánchez Molins, M. (2007). Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 12(6), E445–E448. PMID: 17909511.
- Groves, L., Moss, J., Crawford, H., Nelson, L., Stinton, C., Singla, G., & Oliver, C. (2019). Lifespan trajectory of affect in Cornelia de Lange syndrome: towards a neurobiological hypothesis. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 11(1), 6. PMID: 31174462.
- Kinjo, T., Mekaru, K., Nakada, M., Nitta, H., Masamoto, H., & Aoki, Y. (2019). A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2019, 4530491. PMID: 31214369.
- Kline, A. D., Krantz, I. D., Sommer, A., Kliever, M., Jackson, L. G., FitzPatrick, D. R., Levin, A. V., & Selicorni, A. (2007). Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *American journal of medical genetics. Part A*, 143A(12), 1287–1296. PMID: 17508425.
- Kline, A. D., Moss, J. F., Selicorni, A., Bisgaard, A. M., Deardorff, M. A., Gillett, P. M., Ishman, S. L., Kerr, L. M., Levin, A. V., Mulder, P. A., Ramos, F. J., Wierzbica, J., Ajmone, P. F., Axtell, D., Blagowidow, N., Cereda, A., Costantino, A., Cormier-Daire, V., FitzPatrick, D., Grados, M., ... Hennekam, R. C. (2018). Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nature reviews. Genetics*, 19(10), 649–666. PMID: 29995837.
- Krawczynska, N., Wierzbica, J., & Wasag, B. (2019). Genetic Mosaicism in a Group of Patients With Cornelia de Lange Syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 7, 203. PMID: 31157197.
- Maia, M. M. C (2008). O papel dos profissionais da educação/reabilitação na promoção da resiliência na família de uma criança com Síndrome de Cornélia de Lange [monografia na Internet]. *Porto: Escola Superior de Educação de Paula Frassinetti*.
- Michael, L. C. D. R., Eliason, J., Usn, M. D., Jonathan, L. C. D. R., Melzer, M., Usn, M. D., Thomas, C. D. R., Gallagher, Q. & Usn, D. O. (2017). Cornelia de Lange syndrome: What every otolaryngologist should know. *Ear, Nose and Throat Journal*. 96, E6.
- Mikołajewska E. (2013). Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome - review of the literature. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 22(4), 571–577. PMID: 23986218.
- Montes, M. L., Saldarriaga, W., & Isaza, C. (2006). Descripción de un caso de síndrome de Cornelia de Lange Aporte para un mejor diagnóstico pre-y post-natal. *Colombia Médica*, 37(4), 323-327.
- Mora-Bautista, V. M., Mendoza-Rojas, V., & Contreras-García, G. A. (2017). Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico [Cornelia de Lange Syndrome and multiple hormonal deficiency, an unusual association. Clinical case]. *Archivos argentinos de pediatría*, 115(3), e170–e174. PMID: 28504504.
- Moschini, V., Ambrosini, M. T., & Sofi, G. (2000). Considerazioni anestesiolgiche nella sindrome di Cornelia de Lange [Anesthesiologic considerations in Cornelia de Lange syndrome]. *Minerva anestesiolgica*, 66(11), 799–806. PMID: 11213547.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.
- Taqua R., Blanca, Sabonet M., Lorena, Perez-Moneo P., Patricia, Perez E., Maria Luisa, Sanchís, Amparo, & Reyes Balanzá C., Maria. (2018). Diagnostico prenatal en Síndrome de Cornelia de Lange a propósito de 2 casos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(1), 93-98. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000100093>
- Toker, A. S., Ay, S., Yeler, H., & Sezgin, I. (2009). Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. *Yonsei medical journal*, 50(2), 289–292. PMID: 19430566.
- Wierzbica, J., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Jabłońska-Brudło, J., Potaż, P., & Banach, P. (2015). Challenges of caring for a patient with a rare disease--as demonstrated by Cornelia de Lange Syndrome. *Developmental period medicine*, 19(4), 511–515. PMID: 26982763.