

A SÍNDROME DE CORNÉLIA DE LANGE

2016

Charlotte Coelho

Mestre em Psicologia Clínica e da Saúde, UFP-FCHS (Porto).
Agrupamento de Escolas, APEMAC (Macedo de Cavaleiros)

E-mail de contato:

charlotte.coelho.psico@gmail.com

RESUMO

A Síndrome de Cornélia de Lange (SCdL) representa uma condição congénita rara, caracterizada por alterações morfológicas faciais e esqueléticas, e por atrasos no desenvolvimento e no crescimento, com grau variáveis entre os indivíduos. Este quadro clínico fomenta alterações nos diversos sistemas orgânicos e nos múltiplos contextos de vida do indivíduo. A investigação etiológica levada a cabo no âmbito da SCdL tem obtido alguns resultados, apesar da carência de respostas ainda existente. Actualmente, é reconhecida uma importante contribuição genética no surgimento desta síndrome, embora não seja forçosamente hereditária. Os pacientes com SCdL apresentam geralmente consideráveis problemas de comportamento, dos quais se destacam os comportamentos de automutilação. A diversidade das manifestações clínicas associadas à SCdL, reverte num quadro caracterizado por numerosas dificuldades no funcionamento diário do indivíduo, que interferem com a sua autonomia, a sua qualidade de vida e a sua integração na sociedade.

Palavras-chave: Cornélia de Lange, Brachmann-Lange, SCdL, mutações genéticas, morfologia facial típica, alterações clínicas, personalidade, comportamento, automutilação.

CARACTERIZACAO DA SCdL

A *Brackmann-Lange Syndrome* ou *Cornelia de Lange Syndrome* (CdLS), em português Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), foi descrita pela primeira vez em 1916 por Brackmann. O seu trabalho foi divulgado em 1933, quando a pediatra Cornélia de Lange publicou um artigo no qual descreveu os casos de duas crianças com atraso intelectual e características morfológicas faciais muito similares (Ferrari & Castro, 2012).

A SCdL corresponde a uma condição polimalformativa congénita caracterizada basicamente por dismorfia facial e atrasos no desenvolvimento e no crescimento (Tayebi, 2008). Na qualidade de condição rara, a SCdL apresenta uma incidência mínima estimada de 1:10.000 por nascimentos vivos (Leite, Vila Real & Santos, 2011; Beck, 1978, citado por Tayebi, 2008). Segundo Reis (2001, citado por Ricardo, 2002), em Portugal são registados dois novos casos por ano. A SCdL prevalece ligeiramente mais no sexo feminino (F/M: 1.3/1), não apresentando predilecção racial (Leite, Vila Real & Santos, 2011; Tayebi, 2008).

O domínio da investigação etiológica na SCdL tem permitido a identificação de numerosos dados importantes, apesar de existir ainda falta de respostas. As bases genéticas e moleculares na SCdL têm constituído uma via importante, contudo, estas bases ainda não se encontram claramente definidas (Tayebi, 2008), na medida em que, o mecanismo através do qual as mutações em diversos genes afectam o desenvolvimento fetal é ainda incerto (Revenkova et al., 2009). A literatura remete frequentemente para a presença de mutações nos genes *NIPBL*, *SMC3* e *SMC1A* e de anomalias nos cromossomas 5, 10 e X (Parisi, Filippo & Roccella, 2015). As mutações no *NIPBL* (cromossoma 5p) respeitam cerca de 50/60% dos casos de SCdL e encontram-se mais vezes associadas ao fenótipo do tipo clássico (Parisi, Filippo & Roccella, 2015; Deardorff, Clark & Krantz, 2011; Krantz et al., 2004, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011). Na Europa, estima-se que metade dos doentes com SCdL apresente esta mutação genética (Bhuiyan et al., 2006, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011). As mutações nos genes *SMC1L1* (cromossoma X) e *SMC3* (cromossoma 10q) encontram-se mais frequentemente associadas a formas do tipo leve de SCdL (Musio et al., 2006, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011). O risco de recorrência estimado concorda com uma taxa entre 2% e 5% para irmãos de um indivíduo com SCdL, filho de pais saudáveis, em razão da possibilidade de mosaicismo gonadal num dos de progenitores. O risco de recorrência aumenta para 50% nos casos em que um dos progenitores apresenta SCdL (Kline et al., 2007, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011).

A SCdL constitui uma doença genética mas não forçosamente hereditária. Sendo esporádica, o risco de repetição no seio de uma mesma família é raro (Gualtieri, 1991). A heterogeneidade genética, comum em algumas síndromes e presente na SCdL, pode explicar a variabilidade de

graus de SCdL entre os indivíduos, considerando o impacto da mutação no fenótipo do indivíduo, o que dificulta muitas vezes a investigação genética. A grande maioria dos casos resulta de mutações espontâneas, tornando-se autossómica dominante. Diversos investigadores acreditam que outros genes se encontram envolvidos na génese da SCdL e esperam obter mais dados sobre a questão da variabilidade interindividual na SCdL, visando a possibilidade de um aumento da qualidade de vida nestes pacientes (Ferrari & Castro, 2012).

Em alguns casos de SCdL são verificadas lesões cerebrais. Todavia, estas lesões não se verificam em todos os indivíduos portadores da síndrome. Certamente, a presença de lesões cerebrais contribui inevitavelmente para um atraso do desenvolvimento e para alterações neurológicas típicas destes pacientes. As lesões podem ser hipóxico-isquémicas ou alterações por disgenesia congénita cerebral. As lesões hipóxico-isquémicas são as mais frequentes e ocorrem geralmente em periparto, secundárias a patologia cardíaca cianótica congénita. As alterações por disgenesia cerebral são mais raras e condicionam principalmente microcefalia, imaturidade/simplicidade das circunvoluções dos giros cerebrais e alterações do diencefalo e do sistema cortico-ponto-cerebeloso, não descurando a falta de clareza ainda existente, quanto ao momento em que afectam a morfogénese (Yamaguchi & Ishitobi, 1999; Hayashi et al., 1996, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011). Tomando por base o sistema de avaliação da gravidade de Kline et al. (1996, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011), que correlaciona alterações cerebrais específicas com o nível de desenvolvimento, verifica-se que os doentes com o tipo de SCdL mais severo apresentam geralmente atrofia dos lobos frontais ou atrofia global (com alargamento dos ventrículos), agenesia do vermis cerebeloso inferior, alargamento da cisterna magna e dos sulcos na RM cerebral (Leite, Vila Real & Santos, 2011),

A nível físico, os indivíduos com SCdL são geralmente de baixa estatura e apresentam hirutismo e dismorfia facial. O fenótipo pode alterar-se com a idade e variar em função de elementos como o peso à nascença. A morfologia facial particular dos indivíduos com SCdL constitui uma base importante para o diagnóstico (Gualtieri, 1991). Esta morfologia facial típica é marcada por características como sobrelhas arqueadas, *synophrys*, hirutismo, pestanas longas, implantação baixa de cabelos e orelhas, nariz arrebitado, ângulos baixos da boca, fenda palatina e/ou labial, lábios finos, dentes pequenos e espaçados, pescoço curto (Cf. Imagem 1.) (Ferrari & Castro, 2012; Cruz & Bosch, 1998, citado por Tayebi, 2008; Uzun, Senses, Uluba & Kocabay, 2008; Badoe, 2006). Segundo Tekin (2006, citado por Badoe, 2006), estas características faciais encontram-se de forma quase universal em todos os indivíduos com SCdL, especificando uma prevalência de 99% para a *synophrys*, 99% para as pestanas longas, 92% para o pescoço curto, 94% para os ângulos baixos da boca e 100% para os arcos orbitais subdesenvolvidos.

Imagem 1.

Exemplo de morfologia facial típica na SCdL



Fonte: CDLS Foundation, 2016.

Os indivíduos com SCdL apresentam atraso de crescimento e do desenvolvimento psicomotor, assim como malformações *major* associadas (Parisi, Filippo & Roccella, 2015; Leite, Vila Real & Santos, 2011). As múltiplas alterações inerentes à síndrome afectam o indivíduo a nível psicológico e comportamental, bem como a nível de diversos sistemas orgânicos vitais: cardíaco, respiratório, gastrointestinal, genitouritário, oftamológico, musculoesquelético, sensorial (Boyle et al., 2015; Ferrari & Castro, 2012; Uzun, Senses, Uluba & Kocabay, 2008; Badoe, 2006). O diagnóstico da SCdL é fundamentalmente clínico. A confirmação molecular pode ser útil em casos de suspeita, mas as mutações no gene *NIPBL* estão presentes em somente 50% dos casos, o que adverte para o facto da ausência de mutações neste gene não excluir o diagnóstico, e remete adicionalmente, para a necessidade de um diagnóstico clínico seguro. O diagnóstico precoce da SCdL é precioso para o planeamento do tratamento e para o aconselhamento genético aos pais (Leite, Vila Real & Santos, 2011). Em prol da orientação aos profissionais, o consenso entre a Fundação Americana de Cornélia de Lange e o Comité Científico Mundial para o SCdL, estabeleceu critérios diagnósticos clínicos mínimos (Cf. Tabela 1.).

Tabela 1.
Critérios de orientação diagnóstica para a SCdL

CATEGORIA	CRITÉRIO PRINCIPAL	
Facial	Sinófrío (sobrancelhas finas e arqueadas)	
<u>critério</u>	Pestanas longas	Mento pequeno/quadrado
<u>secundário</u>	Nariz curto, com narinas antevertidas	Lábios fi nos e antevertidos
	Filtro longo e proeminente	Palato ogival
	Dorso nasal largo e deprimido	Dentes muito espaçados/ausentes
Crescimento	Peso < Percentil 5	
	Comprimento/Estatura < Percentil 5	
	Perímetro cefálico < 2 Desvios -padrão	
Desenvolvimento	Atraso de desenvolvimento ou atraso mental	
	Dificuldades de aprendizagem	
Comportamento	Perturbação de Hiperactividade e/ou Défice de Atenção	Agressividade
	Características Obsessivo -Compulsivas	Comportamento de Auto -agressão
	Ansiedade	Timidez extrema
		Perturbação do Espectro do Autismo
Musculoesquelético	Ausência de antebraços	
	Mãos e/ou Pés pequenos (<P3)	
	ou oligodactilia	
<u>critério</u>	Clinodactilia do 5º dedo	Sindactilia parcial do 2º/3º dedos dos pés
<u>secundário</u>	Prega palmar anormal	Escoliose
	Deslocamento da cabeça radial/ extensão anormal do cotovelo	<i>Pectum escavatum</i>
	1º metacarpo pequeno/ implantação proximal	Displasia/Luxação da anca
Neurossensorial/Pele	Ptose	Surdez ou hipoacusia
	Malformação ducto lacrimal ou Blefarite	Convulsões
	Miopia ≥ -6.00D	<i>Cutis marmorata</i>
	Malformação ocular major/ pigmentação peripapilar	Hirsutismo generalizado
		Mamilos e/ou umbigo hipoplásico
Outros sistemas	Malformação GI/Malrotação	Micropénis
major	Hérnia diafragmática	Hipospádias
	Refluxo GI	Criptorquidia
	Fenda palatina	Malformações urogenitais
	Malformações cardíacas congénitas	

Fonte: Adaptado de Leite, Vila Real & Santos, 2011.

De uma foma global, a SCdL caracteriza-se frequentemente por baixo peso à nascença, microcefalia, anomalias nos membros superiores (mãos e pés pequenos, clinodactilia, membrana interdigital entre o segundo e o terceiro dedos dos pés, prega palmar), diferenças dos membros (incluindo falta de braços, antebraços e dedos em cerca de 25% dos indivíduos com SCdL) (Boyle et al., 2015; Ferrari & Castro, 2012; Uzun, Senses, Uluba & Kocabay, 2008; Badoe, 2006). O refluxo gastroesofágico representa um aspecto presente em quase todos pacientes com SCdL (Boyle et al., 2015; Deardorff, Clark & Krantz, 2011). Segundo a *CdLS Foundation* (2016), cerca de 85% destes indivíduos experienciam refluxo gastroesofágico. Outras complicações potencialmente presentes e relacionadas com refluxo gastroesofágico como esofagite, aspiração, pneumonite química e irritabilidade, podem ser evitadas através do diagnóstico e do tratamento do refluxo gastroesofágico no período neonatal (Deardorff, Clark & Krantz, 2011). O plano gastrointestinal pode ser marcado por dificuldades como intolerância à lactose, dificuldades em ingerir, deglutir e digerir os alimentos (Ferrari & Castro, 2012). Os problemas de sono também são frequentes (Gualtieri, 1991). Segundo Berney, Ireland & Burn (1999), 55% dos pacientes com SCdL apresenta problemas de sono. Estes problemas podem corresponder a dificuldades como estrutura do sono variável, sono interrompido, despertar nocturno frequente, insónia, hipersónia, apneia do sono (Gualtieri, 1991).

No plano oftalmológico, segundo Levin et al. (1990, citado por Deardorff, Clark & Krantz, 2011), cerca de 50% dos indivíduos com SCdL apresenta algum grau de ptose, 60% sofre de miopia e 37% de nistagmo. Outras anomalias podem ser encontradas nestes pacientes como glaucoma, estenose do canal lacrimal, microcórnea, astigmatismo, atrofia ótica, estrabismo e proptose (Nicholson & Goldberg, 1966; Milot & Demay, 1972; Folk et al., 1981; Levin et al., 1990, citado por Deardorff, Clark & Krantz, 2011). O campo da audição também pode sofrer alterações. Segundo Deardorff, Clark & Krantz (2011), a perda auditiva concerna 80% das crianças com SCdL, estimando-se que cerca de 40% destes pacientes se encontram profundamente afectados. A nível sensorial, podem ser verificadas alterações da termoregulação e um limiar amplificado de sensibilidade à dor (Boyle et al., 2015; Ferrari & Castro, 2012; Uzun, Senses, Uluba & Kocabay, 2008; Badoe, 2006). O domínio genitourinário pode agregar manifestações como criptoquirdia, presente em cerca de 73% dos homens com SCdL e hipoplasia genital verificada em cerca de 57% dos casos. Segundo Jackson et al. (1993, citado por Deardorff, Clark & Krantz, 2011), 12% dos pacientes com SCdL apresenta anomalias renais e refluxo vesico ureteral primário. A nível do sistema cardiovascular, podem ser constatadas doenças congénicas cardíacas (em cerca de 25% dos casos) (Jackson et al., 1993, Mehta & Ambalavanan, 1997, Tsukahara et al., 1998, citado por Deardorff, Clark & Krantz, 2011). As anomalias mais comuns relacionam-se com (em ordem decrescente): anomalias do septo ventricular e septo atrial, estenose pulmonar, tetralogia de Fallot,

hipoplasia do coração esquerdo, válvula aórtica bicúspide e hérnia diafragmática congénita (Deardorff, Clark & Krantz, 2011).

A SCdL apresenta um espectro clínico vasto, variando entre fenótipos com diferentes graus de gravidade. Em alguns casos, as crianças com SCdL são prognosticadas com uma baixa esperança de vida, em razão das consideráveis anomalias cardíacas, respiratórias e gastrointestinais (Beck, 1985, citado por Tayebi, 2008). Atendendo a esta variabilidade interindividual, Van Allen et al. (1993, citado por Leite, Vila Real & Santos, 2011) propuseram um sistema de classificação que discrimina 3 tipos na SCdL (Cf. Tabela 2.).

Tabela 2.
Tipos na SCdL e suas características gerais

TIPOS NA SCdL	CARACTERÍSTICAS
Tipo I (Clássico)	Alterações faciais e esqueléticas características desde a nascença. Problemas de crescimento pré-natal, atraso psicomotor moderado a profundo e malformações <i>major</i> que resultam em incapacidade severa ou morte.
Tipo II (Ligeiro)	Características faciais e esqueléticas semelhantes ao tipo I, mas com anomalias esqueléticas menores, que se podem tornar mais evidentes mais tarde ou serem parcialmente expressas. Ausência ou poucas malformações <i>major</i> , atraso psicomotor e de crescimento pré e pós-natal menos severo.
Tipo III (Fenocópia)	Manifestações fenotípicas compatíveis com a SCdL devidas a alterações cromossómicas ou exposição teratogénica.

Fonte: Van Allen, 1993, citado por Vila Real & Santos, 2011; Ellaithi et al., 2007.

PLANO PSICOLÓGICO E COMPORTAMENTAL

A maior parte dos indivíduos com SCdL do tipo I apresenta atraso mental. Nestes casos, o quociente intelectual, avaliado com base numa prova de inteligência estandardizada, varia geralmente entre os 30 e os 86 valores ($M=53$) (Deardorff, Clark & Krantz, 2011). Os problemas cognitivos e as dificuldades de aprendizagem também podem ser observados nestes pacientes. Relativamente à fala e à linguagem, as manifestações são heterogéneas entre os pacientes com SCdL, sendo que uns falam e outros não. Nos pacientes verbais, as dificuldades podem situar-se nas vertentes receptiva e expressiva da comunicação, mas geralmente a vertente expressiva encontra-se mais limitada. Para um pequeno número de pacientes com SCdL, a fala pode desenvolver-se sem problemas. Contudo, na maior parte dos casos as capacidades de comunicação encontram-se perturbadas por factores de desenvolvimento relacionados com a SCdL, sendo ainda

condicionadas pelo acesso a programas de intervenção precoce e à terapia da fala (Ferrari & Castro, 2012).

As crianças com SCdL tendem a ostentar uma personalidade difícil, caprichosa e imatura. O temperamento é muitas vezes ciclotímico, submetido a ciclos de afectos positivos e negativos que fomentam irregularidades nos comportamentos vegetativos (por exemplo, comer e dormir) e nas respostas emocionais. Podem ser compulsivas ou impulsivas (ou os dois) e manifestar fixações, preocupações ou obsessões invulgares. Podem ainda ser teimosas, maliciosas e opositivas. Apesar destas características, são geralmente crianças gentis, carinhosas, alegres, brincalhonas e leais para com a família ou os cuidadores, sendo extremamente sensíveis ao ambiente. As crianças com SCdL experienciam uma vasta gama de afectos e emoções, contudo, a falta de autoregulação muitas vezes presente, pode reverter em respostas drásticas para com os estímulos do ambiente. Estes pacientes apreciam o sentimento de felicidade e partilham interesse similares com os pares e outros intervenientes do meio social, apresentando a capacidade de manter relações socioemocionais recíprocas. Todavia, dado o lado caprichoso e imaturo da personalidade, o humor pode sofrer alterações repentinas e imprevisíveis, com fortes demonstrações de angústia, irritabilidade e intolerância (Gualtieri, 1991).

Os pacientes com SCdL podem apresentar comportamentos obsessivo-compulsivos, défice de atenção ou hiperactividade com défice de atenção (CdLS Foundation, 2016; Ferrari & Castro, 2012). Tendem a apresentar ansiedade, mas raramente sintomas depressivos (Gualtieri, 1991). Muitos pacientes com SCdL exibem características típicas do espectro do autismo, como os comportamentos disruptivos (automutilação, auto/heteroagressão), autoestimulação, comportamentos repetitivos e compulsivos, forte preferência para a rotina estruturada e prevista com atencendência, perturbações da comunicação e falta de competências para as interações sociais (Ferrari & Castro, 2012; Deardorff, Clark & Krantz, 2011; Ellaithi et al., 2007; Gualtieri, 1991). Estas manifestações encontram-se correlacionadas com a presença e com o grau de atraso mental (Berney, Ireland & Burn, 1999). A prevalência de sintomatologia típica do espectro do autismo é comparativamente elevada na SCdL. Todavia, o perfil e o desenvolvimento destas características autísticas seguem linhas diferentes das observadas em indivíduos com o diagnóstico de perturbação do espectro do autismo, não podendo os pacientes com SCdL, ser considerados como autistas (Parisi, Filippo & Roccella, 2015).

A elevada presença de comportamentos agressivos e de automutilação na SCdL é evidente (Parisi, Filippo & Roccella, 2015). A SCdL encontra-se associada a um leque de anomalias físicas fonte de dor, como o refluxo gastroesofágico e a neuropatia periférica. Tendo em consideração este aspecto, estima-se que é provável que alguns comportamentos de automutilação se desenvolvam por exemplo, em resposta a uma condição física dolorosa, numa tentativa ou forma de controlo da dor. Assim, com base neste comportamento, a dor pode tornar-se habitual. A este título, relembra-se que os pacientes com SCdL prezam bastante os hábitos e a rotina. Os problemas de

comportamento e a automutilação podem também surgir quando estes pacientes experienciam sentimentos de cólera ou frustração, quando têm de fazer coisas que não integrem a sua rotina habitual ou que não os satisfaçam, ou em alguns casos, para chamar a atenção. O comportamento de automutilação nos pacientes com SCdL reflecte assim características da personalidade e humor oscilante. As automutilações tendem a ocorrer mais frequentemente em resposta a sentimentos negativos ou eventos particulares, o que pode reverter numa resposta compulsiva ou compulsiva (como por exemplo, arranhar uma ferida). Estes comportamentos podem ainda apontar no sentido de limitações cognitivas, na medida em que os indivíduos com SCdL com atraso mental importante tendem a apresentar mais estes comportamentos, em comparação com os indivíduos com SCdL sem atraso mental (Gualtieri, 1991).

Os comportamentos de automutilação assentam com frequência em actos como bater com a cabeça, dar estalos, morder as mãos, puxar o cabelo, arranhar o próprio corpo ou as feridas, fazer pressão no corpo ou coçar-se intensamente (CDLS Foundation, 2016; Gualtieri, 1991). Com menor frequência, os comportamentos de automutilação também podem corresponder a actos como puxar a pele, ranger os dentes, carregar nos próprios olhos, dar-se muros ou cortar-se. Alguns pais referem que os comportamentos de automutilação surgiram entre os 2 e os 4 anos idade e que se agravaram entre os 5 e os 8 anos. Os problemas de comportamento nos pacientes com SCdL podem agravar-se na fase da adolescência. Durante a fase da puberdade e da adolescência, os comportamentos de automutilação podem produzir-se independentemente de um stress físico evidente, constituindo um problema sério e difícil de tratar. Segundo Gualtieri (1991), na vida adulta, os comportamentos de automutilação e outros problemas de comportamento tendem a reduzir significativamente na maior parte dos indivíduos.

CONCLUSÃO

A SCdL afecta o desenvolvimento do indivíduo numa ótica multidimensional e transversal (Uzun, Senses, Uluba & Kocabay, 2008). Uma vez diagnosticada, a criança com SCdL deve ser acompanhada por uma equipa multidisciplinar que conheça a doença e as suas características. Este acompanhamento profissional deve tomar em conta as diversas esferas do indivíduo (comportamental, social, educacional, comunicacional, etc.), atendendo às necessidades inerentes à SCdL e às necessidades individuais.

O diagnóstico da SCdL é clínico. A certeza do diagnóstico pode ser efectuada através de uma análise molecular dos genes candidatos. Não existe um tratamento curativo da SCdL. A abordagem farmacológica tende a incidir principalmente no controlo de alguns sintomas e na regulação de algumas alterações associadas à SCdL. A abordagem psicoeducativa surge como indispensável, visando a promoção da autonomia, da qualidade de vida e da integração social do paciente. A

variedade de manifestações clínicas associadas à SCdL justifica a necessidade de uma abordagem precoce e multidisciplinar na qualidade de aspecto capital.

REFERÊNCIAS

- Ajmone, P. F., Rigamonti, C., Dall'Ara, F., Monti, F., Vizziello, P., Milani, D., Cereda, A., Selicorni, A. & Costantino, A. (2014). Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): Preliminary results. *American Journal of Medical Genetics Part B. Neuropsychiatric Genetics*. 165(3):223–229.
- Badoe, E. V. (2006). Classical Cornelia de Lange Syndrome. *Ghana Medicine Journal*. 40(4):148-150.
- Berney, T.P., Ireland, M. & Burn, J. (1999). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 81:333-336
- Boyle, M.I., Jespersgaard, C., Brøndum-Nielsen, K., Bisgaard, A.-M. & Tümer, Z. (2015). Cornelia de Lange syndrome. *Clinical Genetics*. 88(1):1–12.
- Deardorff, M.A., Clark, D. M. & Krantz, I.D. (2011). Cornelia de Lange Syndrome. *Gene reviews*.
- Ellaithi, M., Gisselsson, D., Nilsson, T., Elagib, A., Fadl-Elmula, I. & Abdelgadir, M. (2007). A case of Cornelia de Lange syndrome from Sudan. *BMC Pediatrics*. 7(6):1-5.
- Ferrari, M. G. & Castro, M. G. L. (2012). As crianças com síndrome de Cornélia de Lange na escola comum: desafios e superação a partir de relatos familiares. *Pró-discente Periódicos da UFES*. 18(1):7-17.
- Gualtieri, T. C. (1991). Behavior in the Cornelia de Lange Syndrome. IN Gualtieri, T. C. *Neuropsychiatry and Behavioral Pharmacology*. pp 173-186.
- Leite, A. L. , Vila Real, M. & Santos, F. (2011). Síndrome Cornelia de Lange e Disgenesia Cerebral. *Nascer e crescer, revista do hospital de crianças maria pia*. 20(4):270-273.

Revenkova, E., Focarelli, M. L., Susani, L., Paulis, M., Bassi, M. T., Mannini, L., Frattini, A., Delia, D., Krantz, I., Vezzoni, P., Jessberger, R. & Musio, A. (2009). Cornelia de Lange syndrome mutations in SMC1A or SMC3 affect binding to DNA. *Human Molecular Genetics*. 18(3):418-427.

Ricardo, M.M. (2002). *Subsídios para o estudo da comunicação e ensino de crianças multideficientes: o caso de uma criança portadora da síndrome de Cornélia de Lange*. Dissertação de Mestrado. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação/Universidade do Porto.

Tayebi, N. (2008). Cornelia de lange syndrome. *Indian Jornal of Human Genetic*. 14(1):23-26.

Uzun, H., Senses, D., Uluba, M. & Kocabay, K. (2008). A newborn with Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Cases Journal*. 1:329.

www.cdlsusa.org.com