



UNIVERSIDADE TIRADENTES

MARCELLE ALEXANDRA ROCHA ALMEIDA
SAULO PASSOS SANTOS

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE:
RELATO DE CASO**

Aracaju
2019

**MARCELLE ALEXANDRA ROCHA ALMEIDA
SAULO PASSOS SANTOS**

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE:
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

SARA JULIANA DE ABREU DE VASCONCELLOS

**Aracaju
2019**

**MARCELLE ALEXANDRA ROCHA ALMEIDA
SAULO PASSOS SANTOS**

**SÍNDROME CORNELIA DE LANGE:
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora

Profª Orientadora: Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos

1º Examinador: Jamille Alves Araújo Rosa

2º Examinador: Álvaro Bezerra Cardoso

AUTORIZAÇÃO PARA ENTREGA DO TCC

Eu, Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos orientadora dos discentes, Marcelle Alexandra Rocha Almeida e Saulo Passos Santos atesto que o trabalho intitulado: **“SÍNDROME CORNELIA DE LANGE: RELATO DE CASO”** está em condições de ser entregue à Supervisão de Estágio e TCC, tendo sido realizado conforme as atribuições designadas por mim e de acordo com os preceitos estabelecidos no Manual para a Realização do Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia.

Atesto e subscrevo,

Orientadora

“Sonhos determinam o que você quer. Ação determina o que você conquista”

Síndrome Cornelia De Lange: Relato de Caso

Marcelle Alexandra Rocha Almeida^a, Saulo Passos Santos^a,
Sara Juliana de Abreu de Vasconcellos^b

(a) Graduandos em Odontologia - Universidade Tiradentes; (b) Professora Adjunta do curso de Odontologia - Universidade Tiradentes.

RESUMO

A síndrome de cornélica de lange é uma doença genética rara com uma prevalência estimada de 1 a cada 30.000 mil nascidos vivos. As principais características são distúrbios craniofaciais distintos, anormalidades nos membros superiores e inferiores e déficit intelectual, variando entre os portadores. O diagnóstico é principalmente clínico. O presente artigo é um relato de caso de um paciente com a síndrome de cornélica de Lange e com comprometimento odontológico. O paciente do gênero masculino, 31 anos com diagnóstico realizado aos 3 anos de idade foi submetido a tratamento dentário, sob anestesia geral, pois não apresentou comportamento colaborativo. Foram realizadas as extrações das unidades dentárias necessárias, 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. Esse paciente deve ter acompanhamento periódico com o dentista, além de uma equipe multiprofissional, devido aos múltiplos problemas de saúde que a síndrome causa.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Lange. Assistência odontológica

ABSTRACT

Lange corneal syndrome is a rare genetic disease with an estimated prevalence of 1 per 30,000 live births. The main characteristics are distinct craniofacial disorders, upper and lower limb abnormalities and intellectual deficit, varying among the carriers. The diagnosis is mainly clinical. The present article is a case report of a patient with Lange's corneal syndrome and dental involvement. The 31-year-old male patient diagnosed at 3 years of age underwent dental treatment under general anesthesia because he did not show collaborative behavior. Extractions of the necessary dental units were performed, restorations with composite resin in units 11 and 21, sub and supra gingival stone scraping, as well as topical fluoride application. The patient spent one day in the hospital and had a good recovery. This patient should have regular follow-up with the dentist, as well as a multidisciplinary team, due to the multiple health problems that the syndrome causes.

KEYWORDS

De Lange Syndrome. Dental care

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Cornelia de Lange (SCL), também conhecida como Síndrome de Brachmann de Lange é uma doença genética rara. É um distúrbio caracterizado por desordens craniofaciais distintas, anormalidades nos membros superiores e inferiores e déficit intelectual com prevalência estimada de 1 a cada 30.000 mil nascidos vivos (WIERZBA et al., 2015; OPITZ, 1985; BARISIC, TOKIC, LOANE, 2008). A avaliação clínica minuciosa e testes genéticos devem ser realizados para confirmação desta síndrome. (KLINE, BARR JACKSON, 1993; BERGERON, CHANG, ISHMAN, 2019). O diagnóstico precoce da SCL é indispensável para melhora da qualidade de vida e de alguns sintomas como convulsões e alterações articulares (DEARDORFF, NOON & KRANTZ, 2016; KLINE et al., 2007).

A doença se manifesta em múltiplos sistemas, e os pacientes portadores devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar. As manifestações sistêmicas podem ser divididas em: otológicas, infecciosas, crânio faciais, gastrointestinais, alterações na fala, vias aéreas, desordens do sono e alterações bucais. Além disso, o comportamento psicológico deve ser avaliado, pois pacientes com SCL possuem características de autismo e comportamento auto prejudicial (Cornelia de Lange Foundation, 2018).

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 (BERGERON, CHANG, ISHMAN, 2019). Devido à complexidade desse distúrbio, novas publicações atualizadas são necessárias para melhor manejo clínico nestes pacientes. O presente artigo objetiva apresentar um caso clínico, em um adulto com SCL, destacando suas características clínicas (gerais e bucais) e sistêmicas, bem como seu tratamento das desordens bucais e realizar uma revisão de literatura atualizada, mostrando a o papel do cirurgião dentista na terapêutica multidisciplinar e trazendo desta forma qualidade de vida ao paciente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A SCL foi relatada pela primeira vez por Vrolik em 1849 e Brachmann em 1916, seguida pela pediatra e neuropatologista Cornelia de Lange em 1933, na cidade de Amsterdã, o qual a síndrome é denominada (ELIASON, MELZER, GALLAGHER, 2017; KINJO et al., 2019). Possui uma estimativa de prevalência entre 1,6 e 2,2 por 100 mil nascimentos (BERGERON; CHANG; ISHMAN, 2019), porém há dúvidas quanto a esse valor, devido a possivelmente haver casos com diagnóstico incorreto (MIKOŁAJEWSKA, 2013).

É uma síndrome congênita de herança autossômica dominante com penetrância incompleta e menos frequentemente associada ao X, ela causa diversas malformações, retardo de crescimento e atraso no desenvolvimento neurológico (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 variantes patogênicas em pelo menos 15 genes causam SCL (AOI et al., 2019).

É clinicamente variável, caracterizado principalmente por microcefalia, 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, micrognatia, boca abaixada, mamilos e umbigos hipoplásicos, contratura em flexão dos cotovelos, micromelia (KINJO et al., 2019; TOKER et al., 2009).

Também podem estar presentes nessa patologia disfunção gastroesofágicas, cardíacas, oftalmológicas e anomalias geniturinárias. Estenose pilórica, hérnia diafragmática congênita, defeitos nos septos cardíacos, perda auditiva e tendências auto-agressão também ocorrem com frequência (FRANÇA et al., 2009). Comportamentos agressivos tendem a aumentar na puberdade e em

meninas são acentuados durante o período menstrual (WIERZBA et al., 2015). A variabilidade clínica dessa síndrome permite o reconhecimento das diferentes formas pelo grau de malformações dos membros: a forma grave clássica tipo I e a forma leve tipo II, que ocorrem em 20% dos casos e podem permanecer irreconhecíveis até a idade adulta (SANTANA HERNÁNDEZ, TAMAYO CHANG, PUPO ZALAZAR, 2015).

Os pacientes podem apresentar um comportamento hiperativo, autismo e distúrbios auditivos neurossensoriais. O curso da síndrome é geralmente marcado por hipertonia inicial, choro fraco e problemas comportamentais, com acentuada deficiência mental. Nos casos clássicos, raramente há dificuldade em fazer a diagnóstico, mas em casos levemente afetados, pode ser difícil (TOKER et al., 2009).

As anormalidades do palato e dos dentes são manifestações bucais bem reconhecidas na SCL (BERGERON; CHANG; ISHMAN, 2019). Algumas alterações faciais e dentárias relatadas incluem atraso na erupção dentária, espaçamento e macro ou microdontia, anodontia, micrognatia (TOKER et al., 2009). Os pacientes também apresentam cáries recorrentes, anormalidades do palato, com a fenda palatina e palato arqueado alto, macrostomia, fissuras na língua, dentes não rompidos, dentes em posições ectópicas, erupção tardia, lábios finos e virados para baixo, dentes espaçados, persistência dos dentes decíduos, mordida amplamente aberta, áreas hipomineralizadas nas superfícies dos molares, protuberância maxilar anterior, insuficiência velofaríngea sem fissura e atrito oclusal.

A alta prevalência de doenças dentárias nesta população pode ser explicada pela alta frequência de refluxo gastroesofágico nesses pacientes, um fator de risco conhecido para doença do esmalte. Além disso, a deficiência intelectual com prejuízo na capacidade de realizar atividades da vida diária, incluindo a manutenção da higiene dental, pode contribuir para este fenômeno (BERGERON CHANG, ISHMAN, 2019; FRANÇA et al., 2009).

Anormalidade do palato resulta em comprometimento da fala, deglutição, e respiração, tornando a identificação e a correção críticas. Além disso, alterações palatais podem impactar negativamente a capacidade de intubar um paciente. Enquanto que fendas palatinas são tipicamente óbvias ao nascimento, o palato profundo, devido a micrognatia, pode não ser tão óbvio e essa deformidade pode resultar em estreitamento das vias aéreas e causar distúrbios respiratórios obstrutivos do sono, bem como distúrbios da fala e deglutição (BERGERON, CHANG, ISHMAN, 2019).

Ao tratar um paciente com uma síndrome polimalformativa, como a SCL, todas as precauções devem ser maximizadas para garantir que qualquer patologia sistemática adicional seja descartada ou detectada. É necessário solicitar consultas de vários especialistas para avaliar estado cardiopulmonar, hepático, renal ou hematológico (CARBÓ et al., 2007).

A colaboração do paciente é indispensável, considerando a manipulação via oral, sendo necessário em alguns casos, o tratamento odontológico sob anestesia geral. É essencial que o paciente seja submetido a serviços odontológicos preventivos, adaptações na realização de higiene bucal individualizada envolvendo sempre a família e os cuidadores no cuidado com a saúde bucal. Revisões preventivas a partir da infância e em coordenação com o pediatra são necessárias. Revisões de rotina a cada seis meses facilita na detecção de patologias e fortalece os cuidados da saúde bucal em casa (CARBÓ et al., 2007).

É sugerido o acompanhamento multidisciplinar para esses pacientes, com especialistas em pediatria, endocrinologia, otorrinolaringologia, gastroenterologia, urologia, odontologia, neuropediatria, genética, fisioterapia, ortopedia e um especialista em neuro-reabilitação. Dependendo da complexidade, outras especialidades médicas podem ser necessárias, bem como enfermagem, psicologia e assistência social (MORA-BAUTISTA, MENDOZA-ROJAS, CONTRERAS-GARCÍA, 2017). Para otimizar os resultados da terapia, é importante o diagnóstico precoce com imediatos programas de intervenção terapêutica e de desenvolvimento (MIKOŁAJEWSKA, 2013).

3 RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente de 31 anos, gênero masculino, compareceu na Unidade Odontológica para pacientes especiais (UDOPE), no Hospital Universitário (HU) no município de Aracaju (Sergipe), encaminhado pela unidade básica de saúde para tratamento odontológico cirúrgico, pois o mesmo não colabora com atendimento ambulatorial. Mãe refere que aos 3 anos de idade foi encaminhado pela pediatra ao neurologista devido à “lentidão mental”, no qual foi diagnosticado com a Síndrome de Cornelia de Lange. Durante o atendimento, o paciente se mostrou bem alegre, porém não permitia exame clínico detalhado, apenas consentiu sentar-se na cadeira odontológica, apesar da não comunicação verbal e dificuldade de compreensão, porém sem agressividade.

Ao exame extra oral foi possível notar alterações de normalidade como, assimetria facial, prognatismo maxilar e dentário superior, implantação baixa das orelhas e dos cabelos, base do crânio achatada, hipertelorismo, sobrancelhas espessas, microftalmia, malformações dos membros superiores, anomalias de desenvolvimento das mãos e pés, hirsutismo, contratatura em flexão dos cotovelos e micromelia (Figura 1).

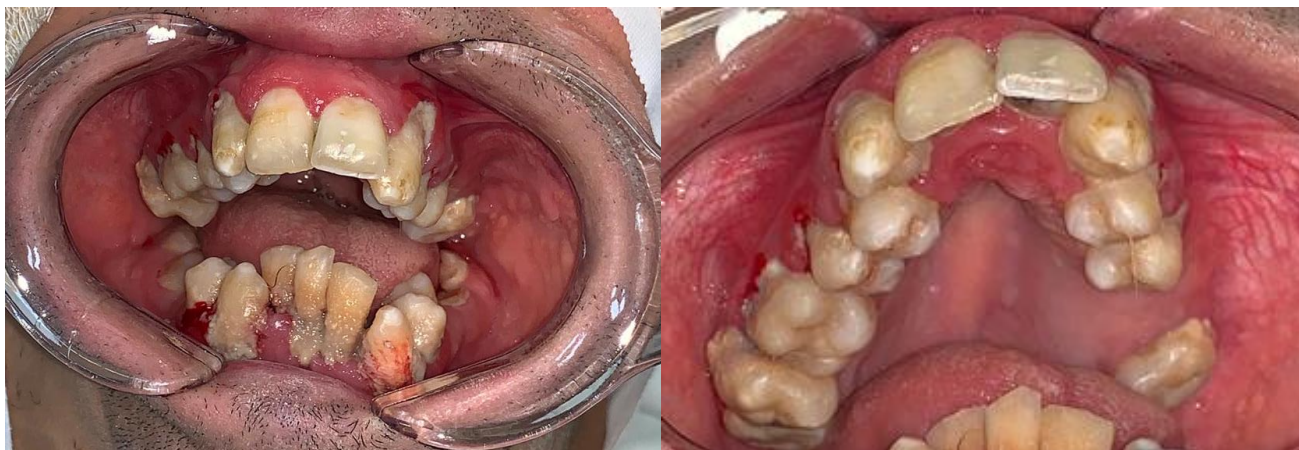
Figura 1: Extra Oral: Aspectos gerais membros e face.



Fonte: Caso clínico pesquisado

No exame clínico intra oral, foi observado, 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 com presença de cálculo generalizado e língua fissurada (Figura 2).

Figura 2: Aspecto clínico inicial intrabucal



Fonte: Caso clínico pesquisado

Foi realizada radiografia panorâmica, (Figura 3) para diagnóstico e planejamento cirúrgico. Devido ao quadro agitado do paciente, a radiografia não estava dentro dos padrões de qualidade, entretanto foi possível diagnosticar apinhamento dental severo, mal posicionamento de diversas unidades, doença periodontal generalizada e múltiplos dentes cariados.

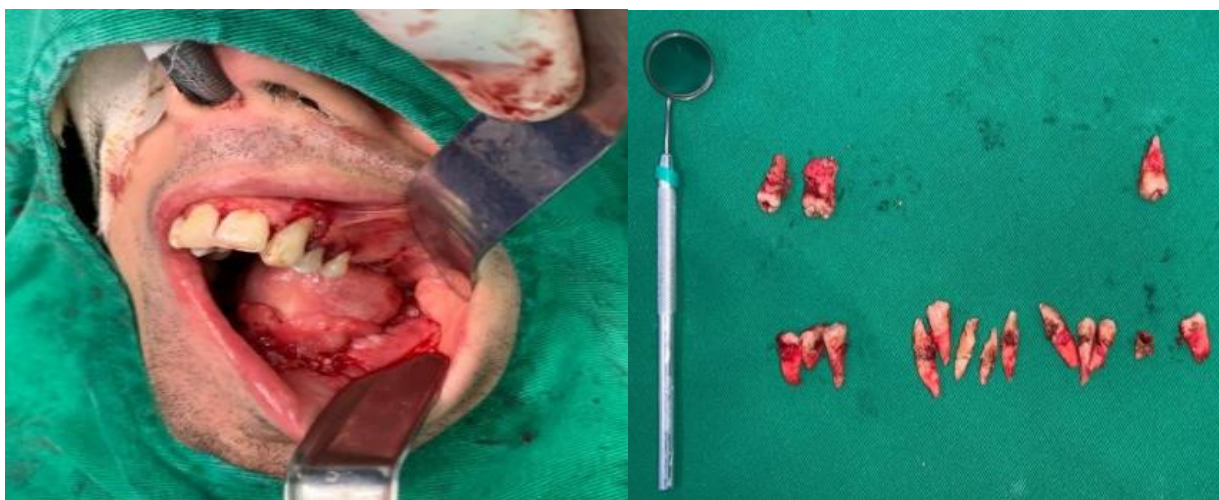
Figura 3: Radiografia panorâmica.



Fonte: Caso clínico pesquisado

Em se tratando de um paciente com comportamento negativo não permissivo, no consultório odontológico e a necessidade de múltiplos procedimentos clínicos, o tratamento do paciente foi realizado em ambiente hospitalar, sob anestesia geral. Após a intubação nasotraqueal, foram realizadas as extrações das unidades dentárias necessárias, restaurações com resina composta nas unidades 11 e 21, raspagens dos cálculos sub e supra gengival, bem como aplicação tópica de flúor. Fios reabsorvíveis foram utilizados na sutura, devido à falta de cooperação, visando um melhor prognóstico e bem-estar. Paciente permaneceu em internação por 01 dia, sem queixas e sem complicações (Figuras 4 e 5).

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



Fonte: Caso clínico pesquisado

Figura 5: Aspecto clínico após restauração nas unidades 11 e 21.



Fonte: Caso clínico pesquisado

Foi realizado acompanhamento do paciente, o qual não apresentou nenhuma complicação pós-operatória. Paciente manteve comportamento não colaborativo, e o exame intra oral adequado no pós-operatório de 07 dias não pode ser realizado (Figura 6). Permanece em acompanhamento ambulatorial sem queixas, com retornos a cada 03 meses.

Figura 6: Avaliação pós-operatória. Paciente não cooperando com a avaliação.



Fonte: Caso clínico pesquisado

4 DISCUSSÃO

A síndrome de Cornelia de Lange (SCL) é uma síndrome de malformação múltipla bem descrita, tipicamente envolvendo estatura pequena proporcional, atraso no desenvolvimento, características faciais específicas, malformações importantes e anormalidades comportamentais (KLINE et al., 2007). Mesmo com o crescente número de casos publicados e as extensivas pesquisas efetuadas, o diagnóstico da SCL ainda é puramente clínico (JUSTE; MOLINA; URIOL, 2009).

O caso relatado apresenta as características comuns da SCL, apesar do paciente ter sido encaminhado ao neurologista aos três anos de idade devido apenas ao atraso de desenvolvimento. Ele apresentava déficit cognitivo, os membros superiores com deformações e outras características fenotípicas típicas da síndrome, o que não determinou um diagnóstico ao nascimento. No presente caso não pode se determinar a classificação da severidade da síndrome (forma clássica ou tipo I que é mais severa ou tipo II, que é mais branda) (MONTES; SALDARRIAGA; ISAZA, 2006). Essa síndrome é ligeiramente mais frequente no sexo feminino (Proporção 1,3:1), assim o caso descrito não corrobora com a literatura (LEITE et al., 2011).

Existem relatos descritos sobre alterações bucais consideráveis nos pacientes de SCL (CARBÓ, 2007). O paciente relatado apresentava um comprometimento odontológico bem significativo, com a presença de deformidade dentofacial, múltiplas cáries dentárias e doença periodontal. Em relação ao comprometimento cognitivo, paciente do presente relato, assim como relatado na literatura (PARISI; DI FILIPPO; ROCCELLA, 2015), apresentava alterações de comportamento significativas (não comunicação verbal e dificuldade de compreensão, sem agressividade) e não colaborou com o tratamento odontológico em ambiente ambulatorial, assim foi submetido à anestesia geral para realização dos procedimentos necessários. A colaboração do paciente é indispensável para melhor resultado, considerando necessidades de

manipulações orais invasivas (extrações dentárias) (MOSCHINI; AMBROSINI; SOFI, 2000).

A melhor conduta de tratamento depende das necessidades odontológicas de cada caso. Viguera e Matas (2019) relataram caso de paciente com SCL, com múltiplos problemas odontológicos e dentre deles, diversas cáries. Além da intervenção clínica, recomendou-se o seguinte plano preventivo: consultas a cada três meses, com uso de flúor a cada revisão e em casa escovação três vezes ao dia com 1100 ppm de pasta de fluoreto de sódio, mesmo protocolo utilizado para controle do paciente do caso relatado.

Uma das complicações subestimada nesta síndrome é a dificuldade de alimentação, frequentemente secundária a refluxo gastroesofágico. Este pode provocar problemas dentários como, cáries, doenças gengivais, microdontia e erosão dentária (MAIA, 2008). Contudo o paciente exposto, não descreveu alterações gástricas, nem erosões dentárias, apesar do alto índice de cárie ocasionado pela alimentação mais pastosa. Dentes com macrodontia foram detectados no paciente, o que pode não ser verdadeira devido à grande micrognatia maxilar. Os problemas dentários também podem contribuir para dificuldades alimentares, por isso a necessidade de cada vez maior da preservação da saúde bucal, prevenção e correção desses problemas (KLINE et al., 2018).

Além das características relatadas no paciente, outros achados são comuns nesses pacientes com SCL, como por exemplo, problema cardiovascular, respiratório, geniturinário, neurológico, endócrino, auditivo, refluxo gastrointestinal e comportamental, necessitando de um acompanhamento multiprofissional (MORA-BAUTISTA et al, 2017). Apesar de déficit cognitivo evidente, com dificuldade de comunicação (não fala), compreensão, dificuldade de aprendizagem, paciente não utiliza medicação, apenas acompanhamento neurológico anual.

Não há um programa de reabilitação único e ideal para esses pacientes, no entanto, a maioria das crianças com SCL consegue caminhar. Nas crianças que apresentam defeitos nos membros, as próteses não parecem benéficas e os pacientes não toleram usá-las. Paciente relatado, apesar dos membros superiores atrésicos e dismórficos, não era acompanhado pela ortopedia, discordando com os relatos da literatura (WIERZBA et al., 2015; MIKOŁAJEWSKA, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

6 REFERÊNCIAS

1. AOI, H. et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. **Journal of Human Genetics**, v. 64, n. 10, p. 967–978, out. 2019.
2. BASILE E, VILLA L, SELICORNI A, MOLTENI M. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome: a study of 56 individuals. **J Intellect Disabil Res** 2007; 51: 671–81
3. BARISIC I, TOKIC V, LOANE M; EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. **Am J Med Genet A** 2008;146A:51–59
4. BERGERON, M.; CHANG, K.; ISHMAN, S. L. Cornelia de lange

- manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. **The Laryngoscope**, v. 00, p. 1–12, 13 jul. 2019.
5. CARBÓ, J. G. et al. Cornelia de Lange syndrome: A case report. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 12, n. 6, p. E445-8, 2007.
 6. Cornelia de Lange Foundation. www.CdLSusa.org. Last accessed June 20, 2017.
 7. ELIASON, M. J.; MELZER, J. M.; GALLAGHER, T. Q. Cornelia de Lange syndrome: What every otolaryngologist should know. **Ear, Nose and Throat Journal**, v. 96, n. 8, p. E6, 1 ago. 2017.
 8. FRANÇA, D. C. C. et al. Características clínicas, morfológicas e genéticas da Síndrome de Cornélia de Lange. **Rev. Odontol. Araçatuba (Online)**, v. 30, n. 1, p. 55–58, 2009.
 9. GOODBAN MT. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange Syndrome. **Am J Med Genet** 1993; 47: 1059–63.
 10. GROVES, L. et al. Lifespan trajectory of affect in Cornelia de Lange syndrome: Towards a neurobiological hypothesis. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 11, n. 1, 7 jun. 2019.
 11. JUSTE, J. P.; MOLINA, M. P. R.; URIOL, B. P. Síndrome de cornelia de lange. **Revista Espanola de Pediatria**, v. 65, n. 1, p. 66–73, jan. 2009.
 12. KLINE A.D. , Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in the Brachmannde Lange syndrome. **Am J Med Genet**;47:1042–1049, 1993.
 13. KLINE, A. D. et al. Cornelia de Lange syndrome: Clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance **American Journal of Medical Genetics**, 2007.
 14. KLINE, A. D. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement **Nature Reviews Genetics** **Nature Publishing Group**, , 1 out. 2018.
 15. KINJO, T. et al. A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. **Case Rep Obstet Gynecol.**, p. 1–3, 2019.
 16. KRAWCZYNSKA, N.; WIERZBA, J.; WASAG, B. Genetic mosaicism in a group of patients with Cornelia de Lange syndrome. **Frontiers in**

- Pediatrics**, v. 7, n. MAY, 2019.
17. LEITE, A. L.; REAL, M. V.; SANTOS, F. Síndrome Cornelia de Lange e Disgenesia Cerebral. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 20, n. 4, p. 270-273, 2011.
 18. MAIA MMC. 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**; 2008
 19. MONTES, M. L.; SALDARRIAGA, W.; ISAZA, C. Descripción de un caso de síndrome de Cornelia de Lange. Aporte para un mejor diagnóstico pre- y post-natal. **Colombia Medica**, v. 37, n. 4, p. 323–327, nov. 2006.
 20. MIKOŁAJEWSKA, E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome - Review of the literature. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, jul. 2013.
 21. MORA-BAUTISTA, V. M.; MENDOZA-ROJAS, V.; CONTRERAS-GARCÍA, G. A. Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 115, n. 03, p. e170–e174, 1 jun. 2017.
 22. MOSCHINI, V.; AMBROSINI, M. T.; SOFI, G. Anesthesiologic considerations in Cornelia de Lange syndrome. **Minerva anestesiológica**, v. 66, n. 11, p. 799–806, 2000.
 23. NELSON L, MOSS J, OLIVER C. A longitudinal follow-up study of affect in children and adults with Cornelia de Lange Syndrome. **Am J Intellect Dev Disabil** 2014; 119: 235–52.
 24. OLIVER C, ARRON K, SLONEEM J, HALL S. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome: case-control study. **Br J Psychiatry** 2008; 193: 466–70.
 25. OPITZ JM. The Brachmann-de Lange syndrome. **Am J Med Genet A** 1985;22: 89–102.
 26. PARISI, L.; DI FILIPPO, T.; ROCCELLA, M. Behavioral phenotype and autism spectrum disorders in Cornelia de Lange syndrome. **Mental Illness**, v. 7, n. 2, p. 32–35, 2015.

27. SANTANA HERNÁNDEZ, E. E.; TAMAYO CHANG, V. J.; PUPO ZALAZAR, O. Síndrome de Cornelia de Lange. Presentación de un paciente. **Medicentro Electrónica**, v. 19, n. 4, p. 253–257, 2015.
28. TAQUA R., B. et al. Diagnóstico 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, fev. 2018.
29. TOKER, A. S. et al. Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. **Yonsei Medical Journal**, v. 50, n. 2, p. 289–292, 2009.
30. VAN ALLEN MI, FILIPPI G, SIEGEL-BARTELT J, YONG SL, MCGILLIVRAY B, ZUKER RM. et al. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system. **Am J Med Genet**. 1993;47(7):947-58.
31. VIGUERAS, B. E. N.; MATA, D. G. S. Tratamiento odontopediátrico bajo anestesia general de un paciente con síndrome de Cornelia de Lange. **Revista Dentista y Paciente**, v. 1, 2019.
32. WIERZBA, J. et al. Challenges of caring for a patient with a rare disease—as demonstrated by Cornelia de Lange Syndrome. **Developmental period medicine**, v. 19, n. 4, p. 511–515, 1 out. 2015.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA USO DE IMAGEM
TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, Josefa Menezes dos Santos, portador do C.I nº 304550, faço uso deste bastante documento a fim de garantir o uso das imagens do meu filho Emanuel Menezes de Andrade (Incapaz) em publicações ou em apresentações de caráter científico, de maneira a contribuir com o desenvolvimento técnico-científico.

Sem mais subscrevo

