

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E GENÉTICAS DA SÍNDROME DE CORNÉLIA DE LANGE

## CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CORNELIA DE LANGE SYNDROME

Diurianne Caroline Campos **FRANÇA**<sup>1</sup>  
 Alex **BIANCARDINI**<sup>2</sup>  
 Eucenia de S. **PINHEIRO**<sup>2</sup>  
 Arlindo Tadeu **ABURAD**<sup>3</sup>  
 Sandra Maria Herondina Coelho Ávila de **AGUIAR**<sup>4</sup>

### RESUMO

A Síndrome Cornélia de Lange é uma anomalia congênita rara, caracterizando-se por aparência facial típica, atraso do crescimento e desenvolvimento, deficiência psicomotora, problemas comportamentais e anomalias estruturais dos membros. Este trabalho apresenta um caso desta síndrome em paciente de 9 anos, atendida em um centro odontológico especializado, apresentando como características físicas fácies típica, baixa estatura com retardo do crescimento generalizado, clinodactilia e hipertricosose. Em relação às características orais observamos atraso na erupção dentária, diastema, palato ogival e biprotusão. O tratamento odontológico foi realizado a nível ambulatorial, sem anestesia geral, após sessões de condicionamento. A paciente encontra-se em acompanhamento, com boa saúde geral e bucal. Uma equipe multiprofissional deve estar envolvida na assistência à criança com Síndrome de Cornélia de Lange, de forma interdisciplinar, seguindo-se um protocolo clínico individualizado a cada caso, atendendo às necessidades do indivíduo especial e proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

**UNITERMOS:** Síndrome de Lange; Insuficiência de crescimento; Deficiências do desenvolvimento.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome Cornélia de Lange (SCdL), também conhecida como Síndrome de Brachmann de Lange é uma anomalia congênita rara caracterizada por restrição de crescimento intra-uterino, anormalidades nos membros, atraso de desenvolvimento pós-natal, retardo mental e características faciais típicas com sinofre, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, um filtro longo e lábio superior fino, baixa implantação dos cabelos e das orelhas, prognatismo maxilar e micrognatia<sup>8</sup>. Podem estar presentes disfunção gastroesofágicas, cardíacas, oftalmológicas e anomalias genitourinárias. Estenose pilórica, hérnia

diafragmática congênita, defeitos nos septos cardíacos, perda auditiva, autismo e tendências a auto-agressão também ocorrem com frequência<sup>4</sup>. Epidemiologicamente a prevalência de nascidos vivos com a SCdL varia de 1:62.000 a 1:45.000. 70% dos nascidos após a trigésima semana de gestão pesavam menos de 2.500g e isso pode indicar uma manifestação mais grave da doença<sup>1</sup>.

Van Allen et al.<sup>12</sup> propuseram um sistema de classificação para SCdL em três tipos. Tipo I ou clássico possui a característica de alteração do esqueleto facial, deficiência do crescimento intra-uterino, moderado a profundo retardo psicomotor e as principais malformações que

1 - Doutoranda em Odontopediatria – Unesp/Araçatuba. Professora da Disciplina de Diagnóstico em Odontologia do Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG, Estomatologista do CEOPE – Centro Estadual de Odontologia para Pacientes Especiais.

2 - Cirurgiões dentistas, discentes do Curso de Especialização em Saúde Coletiva com ênfase em Odontologia para pacientes especiais/ CEOPE/ESP/SES?MT

3 - Doutor em Patologia Bucal do CEOPE- Centro Estadual de Odontologia para Pacientes Especiais,

4 - Professora Adjunto do Departamento de Clínica Infantil e Social, Universidade Paulista Júlio Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Unesp.

resultam em incapacidade grave ou morte. No tipo II ou leve os pacientes tem características faciais semelhantes e menores anormalidades que na clássica, porém essas mudanças podem desenvolver com o tempo ou serem parcialmente expressas.

Normalmente há um ligeiro retardo psicomotor e a restrição do crescimento pré e pós-natal bem como a ausência de más formações maiores. Problemas comportamentais têm grande importância clínica. O tipo III inclui pacientes que apresentam manifestações fenotípicas que estão relacionadas com alterações cromossômicas ou exposições teratogênicas.

A maioria dos pacientes apresenta cariótipo normal<sup>8</sup>, mas numerosos casos foram documentados com alterações no cromossomo 3, então alguns autores sugerem que o gene que provoca a SCdL está localizado na região 3q26.3.

Em 2004, foi identificado e caracterizado um novo gene, NIPBL, localizado na banda 5p13.1 que está mutado em indivíduos com SCdL<sup>7,11</sup>.

Até o momento, alterações em dois genes (NIPBL e SMC1L1) foram identificadas causando o SCdL como fenótipo, no entanto, uma proporção considerável de indivíduos possui SCdL e não possui mutação nesses genes, sugerindo que outros genes em potenciais devem ser considerados como causadores de SCdL<sup>10</sup>. Mutações no gene NIPBL estão presentes em cerca de 50% dos indivíduos afetados, mas também identificaram mutações no SMC1L1 ligado ao X em indivíduos com SCdL<sup>9</sup>.

Algumas características orais podem ser identificadas no indivíduo com SCdL, tais como palato ogival, com fissuras palatinas associadas ou não, atraso na erupção dos dentes, má posição dentária, doença periodontal, erosão dentária produzida por freqüente refluxo gástrico e micrognatia<sup>5</sup>.

Este artigo tem por objetivo descrever um caso de Cornélia de Lange e contribuir para compreensão dos aspectos clínicos da doença, apontando a variabilidade do conjunto das características clínicas, morfológicas e genéticas e proporcionando melhor atuação dos profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e atendimento desses pacientes.

## RELATO DO CASO

Paciente de 9 anos de idade, sexo feminino, com diagnóstico clínico de SCdL foi atendida no Centro Estadual de Odontologia para Pacientes Especiais (CEOPE/Cuiabá/MT) onde a queixa principal foi de sangramento gengival e odontalgia. Na anamnese foi relatado que a paciente nasceu a termo em hospital no interior de Mato Grosso, de parto normal, pesando 2,05 kg, sem intercorrências. Exames laboratoriais realizados aos três meses de idade incluindo hemograma completo, parâmetros bioquímicos e urinálise mostraram-se normais. A análise cromossômica, de acordo com técnicas convencionais (Cariótopo com bandas - cultura temporária de

linfócitos) revelou um cariótipo normal do sexo feminino (46, XX).

Durante o exame físico geral, observou-se fácies típica (Figura 1), baixa estatura com retardo do crescimento generalizado; clinodactilia (Figura. 2) e hipertricosose (Figura 3). As principais características deste caso estão resumidas na Tabela 1.

Na história médica observamos hospitalização por pneumonia, desidratação e infecção de ferimentos na face devido à auto-agressão. Não faz uso de quatro medicações. A paciente aprendeu a andar somente aos cinco anos de idade, freqüente escola regular, porém não fala, e começou a balbuciar recentemente.

Atualmente, apresenta-se com 14 Kg e 98 cm de altura. Nos exames de imagem, eletroencefalograma do crânio e ultrassonografia das estruturas abdominais nada digno de nota foi constatado.

Tabela 1 - Resumo das características fenotípicas do paciente. Sinal positivo (+) presente e negativo (-) ausente.

Baixo peso ao nascer	+	Hipertricosose	+
Baixa implantação da orelha	+	Retardo do crescimento	+
Pescoço curto e rígido	+	Hipertrofia muscular	+
Sinofíndria	+	Hipertonía muscular	+
Pestanas longas	+	Diminuição da amplitude de movimento do cotovelo e joelho	+
Ponte nasal baixa	+	Pés em dorso flexão bilateral	+
Lábios finos	+	Clinodactília do quinto dedo	+
Filtro do lábio superior longo	+	Auto-agressão	+
Comissura labial inclinada para baixo	+	Problemas cardíacos	-
Narinas antivertidas	+	Problema na genitália	-
Atraso na erupção dentária	+	Surdez	-
Diastema	+	Refluxo gastroesofágico	-
Palato ogival	+	Hipoplasia e displasia renal	-
Fissura palatina	-	Déficit no desenvolvimento neuropsicomotor	+
Biprotusão	+	déficit ponderoestatural	+
Dificuldade na alimentação ao nascer	+		

Os achados bucais incluem diastema, atraso na erupção dentária, palato ogival sem fissura palatina e biprotusão (Figura.4). Foram solicitados exames laboratoriais, que se apresentaram sem alterações e radiografia panorâmica, porém esta não foi possível realizar pelo comportamento não colaborador da paciente.

O tratamento odontológico, incluindo restaurações e exodontias, foi realizado em ambulatório após sessões de condicionamento, e orientações sobre higiene buco-dental feita aos seus cuidadores. Atualmente a paciente se encontra em acompanhamento multidisciplinar no centro de especialidades odontológicas, com retornos regulares a cada três meses, para manutenção e controle.



Figura 1 – Características faciais típicas da Síndrome Cornélia de Lange, incluindo sinofidria, pestanas longas, ponte nasal baixa, nostrilos antevertidos, filtro longo, lábio superior fino e prognatismo maxilar.



Figura 2 - Clinodactilia do quinto dedo da mão.



Figura 3 – Hipertricose



Figura 4 - Diastema e atraso na erupção dentária

## DISCUSSÃO

A genética molecular e a identificação do gene NIPBL auxiliam o diagnóstico etiológico da Síndrome Cornélia de Lange e sugerem que as hipóteses relativas a mecanismos patogênicos associados aos fenótipos clássicos e leves são puramente especulativos<sup>6</sup>.

Apesar do cariótipo normal, as características clínicas confirmam o diagnóstico de SCdL. Diferentemente da maioria dos pacientes estudados por Barisic et al.<sup>1</sup>, quando o mesmo relaciona baixo peso ao nascer com fenótipo mais grave, a paciente em questão pesou 2,05 kg ao nascer e não apresentou grandes deformidades.

O caso relatado neste artigo vai ao encontro do trabalho de Berney et al.<sup>2</sup> que estudando o comportamento em 49 indivíduos com SCdL verificou a ocorrência de 40% de hiperatividade, 44% de auto-agressão, 49% com agressão diária e 55% com distúrbios do sono. E este caso também coincide<sup>5</sup>

com os resultados encontrados por Ellaithi et al.<sup>4</sup>, quando se trata de rigidez muscular. Esta paciente apresenta hipertrofia e hipertonia muscular, havendo uma diminuição da amplitude de movimentos do cotovelo e joelho, além de pés em dorso flexão bilaterais.

Del Gaudio et al.<sup>3</sup> em seus achados recentes de má formação na coluna vertebral na região cervical alertam para cuidados na manipulação de pacientes com SCdL. Isto se justifica pelo fato de que pequenos traumas podem trazer conseqüências irreversíveis, devendo-se atentar para manobras de intubação e posicionamento do paciente também durante o atendimento odontológico, visto que esses pacientes são de difícil manejo. No entanto, nosso caso ilustra a possibilidade de condicionamento desses pacientes, possibilitando seu atendimento com tranquilidade, em âmbito ambulatorial.

O tratamento odontológico foi realizado sem necessidade de sedação ou anestesia geral e a paciente está em acompanhamento pela equipe multidisciplinar do CEOPE para monitoramento do crescimento e desenvolvimento craniomaxilofacial.

## CONCLUSÕES

Apesar da heterogeneidade das manifestações clínicas, morfológicas e genéticas e da complexidade do caso, concluímos que uma equipe multiprofissional deve estar envolvida na assistência à criança com Síndrome de Cornélia de Lange, de forma interdisciplinar, seguindo-se um protocolo clínico individualizado a cada caso, atendendo às necessidades do indivíduo especial e proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

## ABSTRACT

*The Cornelia de Lange Syndrome is a rare congenital anomaly, characterized by typical facial appearance, delayed growth and development, psychomotor disabilities, behavioral problems and structural defects of the limbs. This paper presents a case of this syndrome in a patient with 9 years old, assisted in a specialized dental center, and showing physical characteristics with typical facies, short stature with generalized growth retardation, clinodactyly and hypertrichosis. Regarding the oral characteristics it was observed delayed tooth eruption, diastema, ogival palate and biprotrusion. The dental treatment was performed in ambulatory level without general anesthesia, after sessions of conditioning. The patient is under monitoring, with oral and general good health. A team should be involved in assisting the child with Cornelia de Lange Syndrome, in a interdisciplinary way, following a clinical protocol for each individual case, taking into account the special needs of the individual and giving him a better quality of life.*

**UNITERMS:** *Cornelia de Lange Syndrome; Insufficient growth; Development deficiencies*

## REFERÊNCIAS

- 1 - Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E. et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A*. 2008;1(1):51-9.
- 2 - Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):333-6.
- 3 - Del Gaudio A, Varano L, Perrotta F, Sorrentino E, Pagano A. Tretraplegia and respiratory failure following mild cervical trauma in a child with Cornelia De Lange syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(3):169-70.
- 4 - Ellaithi M, Gisselsson D, Nilsson T, Elagib A, Fadl-Elmula I, Abdelgadir M. A case of Cornelia de Lange syndrome from Sudan. *BMC Pediatr*. 2007; 7:6.
- 5 - Grau-Carbó J, López-Jiménez J, Giménez-Prats MJ, Sánchez-Molins M. Cornelia de Lange Syndrome: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(6):445-8.
- 6 - Kalal GI, Raina VP, Nayak VS, Teotia P, Gupta BV. Cornelia de Lange syndrome: a case study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(1):15- 18.
- 7 - Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L et al: Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet*. 2004; 36:631-5.
- 8 - Montes ML, Saldarriaga W, Isaza C. Description of a case of Cornelia de Lange syndrome: Contribution to better ante-natal and post-natal diagnoses. *Colomb Med*. 2006; 37(4): 323-7.
- 9 - Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, Vezzoni P, Larizza L. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet*. 2006; 38:528-30.
- 10 - Schoumans J, Wincent J, Bárbaro M, Djureinovic T, Maguire P, Forsberg L. et al. Comprehensive mutacional analysis of a cohort of Swedish Cornelia de Lange syndrome patients. *European J Hum Gen*. 2007; 15:143-9.
- 11 - Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet*. 2004; 36: 636-41.
- 12 - 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.

### Endereço para correspondência

**Sandra Maria H. Coelho Ávila de Aguiar**

Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba,  
Unesp - Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mendonça  
CEP 16015-050 - Araçatuba, SP

Tel: (18) 36363235 / e-mail. saguiar@foa.unesp.br