

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE: ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE 33 PACIENTES EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

CORNELIA DE LANGE SYNDROME: ANALYSIS OF A SERIES OF 33 PATIENTS IN AN EXCELLENCE CENTER

Gustavo Henrique Torraca Larangeira¹ , Laila Maria Silveira Gallo de Souza¹ , Julia Valeriano de Almeida¹ , Yuri Costa de Araujo Moraes¹ , Patricia Santana Correia¹ , Dafne Dain Gandelman Horovitz¹ , Juan Clinton Llerena Junior¹ 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(1):66-73

¹ Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Autor correspondente:

Gustavo Henrique Torraca Larangeira
gustorraca@hotmail.com
Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. Avenida Rui Barbosa, 716. 22.250-020, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Introdução: A Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) (OMIM: 122470) é uma doença genética rara com quadro clínico e fenótipo variáveis, compreendendo um grupo de doenças denominado coesinopatias. Entre suas principais características: deficiência intelectual (DI), baixa estatura, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), hipertrichose, dismorfismos faciais e anomalias em membros superiores. O diagnóstico pode ser dificultado nos quadros atenuados. O objetivo do estudo foi determinar os principais achados clínicos e moleculares em uma série de pacientes com o diagnóstico clínico de CdLS.

Métodos: Foram avaliados 33 pacientes com diagnóstico clínico e/ou molecular de CdLS (18 sexo feminino e 15 masculino) com idades entre 1 mês e 43 anos. Aplicou-se um escore clínico visando a categorização dos pacientes baseado em Kline et al. (2018). Esta ferramenta utiliza sinais clínicos para determinar as formas clássicas (n: 23), não clássicas (n: 6) e os casos que, apesar de não se enquadrarem nestas categoriais, também deveriam ser testados molecularmente para a síndrome (n: 4).

Resultados: Atraso do desenvolvimento/DI, distúrbios de comportamento, déficit de crescimento e DRGE foram as comorbidades mais prevalentes. Entre as dismorfias: sinofris, micrognatia, narinas antevertidas e comissura labial desviada para baixo. Os achados moleculares nos pacientes submetidos ao sequenciamento completo do exoma revelaram 6 variantes em *NIPBL* (46%), 2 variantes em *SMC1A* (15%), 1 variante em *SMC3*, 1 variante em *HDAC8*, 1 variante em *AHDC1* e 2 resultados negativos.

Conclusões: Os dados obtidos revelaram uma grande heterogeneidade de apresentação da síndrome. A utilização de escores clínicos podem auxiliar no diagnóstico de CdLS.

Palavras-chave: Síndrome de Cornelia de Lange; Sinais e sintomas; Heterogeneidade genética

ABSTRACT

Introduction: Cornelia de Lange syndrome (CdLS) (OMIM: 122470) is a rare genetic disease with variable clinical presentation and phenotype, part of a group of disorders termed cohesinopathies. Intellectual disability, growth retardation, gastroesophageal reflux disease, hypertrichosis, facial dysmorphisms, and anomalies of the upper limbs are the most common clinical characteristics. Diagnosis may be difficult, especially in attenuated presentations. The aim of this study was to determine the main clinical and molecular findings in a series of patients with clinical diagnosis of CdLS.

Methods: Thirty-three patients with typical clinical and/or molecular diagnosis of CdLS (18 female and 15 male) aged between 1 month and 43 years were evaluated. A clinical score was applied to categorize patients. This tool uses clinical signs to determine the classic (n: 23) and nonclassic (n: 6) forms, in addition to a category to suggest which cases should be molecularly tested for the syndrome (n: 4).

Results: Developmental delay/intellectual disability, behavioral disorders, growth retardation, and gastroesophageal reflux disease were the most prevalent comorbidities.

Dysmorphic features included synophrys, micrognathia, anteverted nostrils, and labial commissure turning downwards. Molecular findings in those who underwent whole exome sequencing revealed 6 variants in *NIPBL* (46%), 2 variants in *SMC1A* (15%), 1 variant in *SMC3*, 1 variant in *HDAC8*, 1 variant in *AHDC1*, and 2 negative results.

Conclusions: The data revealed a great heterogeneity in the presentation of the syndrome. The use of clinical scores can help in the diagnosis of CdLS.

Keywords: *De Lange Syndrome; Signs and symptoms; Genetic heterogeneity*

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cornelia de Lange (OMIM: 122470) é uma doença rara, geneticamente e clinicamente heterogênea, caracterizada por dismorfismo facial, déficit cognitivo e de crescimento, anomalias de membros superiores, sinofris, hirsutismo, distúrbios gastrointestinais e malformações congênitas variáveis¹.

As formas clássicas da síndrome são reconhecíveis ao nascimento diante do aspecto facial associado à restrição de crescimento e defeitos dos membros. Em função da grande heterogeneidade clínica presente na síndrome e da sobreposição fenotípica com outras patologias, as formas atenuadas tendem a não ser suspeitadas. Entre os diagnósticos diferenciais, podemos citar a síndrome alcoólica fetal, que apresenta dismorfismos faciais similares, déficit de crescimento e microcefalia; entre as anomalias cromossômicas a duplicação parcial de 3q e a deleção em 2q31; e, entre as doenças monogênicas as síndromes de Fryns, e Coffin-Siris, ambas exibindo déficit cognitivo e de crescimento².

Apenas no ano de 2004, foi possível atribuir uma causa genética à CdLS, quando variantes em heterozigose no gene *NIPBL*, mapeado em 5p13.2, foram relacionadas à forma clássica da síndrome³. A partir de então, a CdLS passou a ser classificada dentro do grupo das doenças denominadas coesinopatias. A coesina é um complexo proteico responsável pela manutenção da estrutura cromossômica e pela regulação da transcrição gênica. A proteína é composta por quatro subunidades: *SMC1*, *SMC3*, *SCC1* e *SCC3*, que atuam na segregação das cromátides irmãs durante a replicação do DNA⁴.

A CdLS possui heranças autossômica dominante com mutações nos genes *NIPBL*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4* e *ANKRD11* e ligada ao cromossomo X em *SMC1A* e *HDAC8*; cada gene contribuindo para o espectro fenotípico da patologia⁵.

A prevalência de CdLS é estimada entre 1 a cada 10 000 até 1 a cada 30 000 nascidos vivos², contudo é provável que casos atípicos ou atenuados sejam subdiagnosticados. Com o avanço da medicina genômica e o sequenciamento de nova geração

(NGS), novos genes são associados às síndromes clássicas previamente conhecidas, ampliando o espectro fenotípico. Neste cenário, o reconhecimento ou suspeita de uma síndrome genética são essenciais para o seu diagnóstico, acompanhamento clínico específico e para o aconselhamento genético das famílias.

O objetivo do estudo foi descrever os achados clínicos e moleculares de 33 pacientes com suspeita diagnóstica de CdLS em um centro de referência para Doenças Raras no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trinta e três pacientes com diagnóstico clínico da CdLS foram recrutados para o estudo a partir da Associação Brasileira Síndrome Cornélia de Lange (CdLS Brasil), organização não governamental atuando na divulgação da síndrome e na busca de direitos para seus integrantes.

Os pacientes foram reavaliados clinicamente e submetidos a um protocolo clínico por equipe médica da genética e neurologia do Instituto Nacional Fernandes Figueira (Fiocruz – RJ) credenciado como serviço de referência em Doenças Raras no Rio de Janeiro⁶.

Para a categorização dos pacientes utilizou-se um escore clínico baseado no 1º Consenso Internacional sobre CdLS (Figura 1)⁴. Esta ferramenta utiliza sinais cardinais e sugestivos, previamente estabelecidos pelo consenso para estabelecer um valor preditivo associado às formas clássicas e não clássicas de CdLS; assim como, categorizar de acordo com o consenso quais pacientes deveriam ser testados molecularmente para a síndrome.

Todos os pacientes foram submetidos ao cariótipo em banda G e nos casos com exame molecular disponibilizado pelo plano de saúde ou subvencionado pela família correlacionou-se o resultado ao quadro clínico do paciente e a pontuação do escore proposto. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ (Parecer: 3.619.872 de 8 de outubro de 2019).

Escore clínico da Síndrome Cornelia de Lange
Sinais cardinais (2 pontos se estiver presente)
• Sinofris e/ou sobrancelhas grossas • Nariz pequeno, ponte nasal côncava e/ou ponta nasal desviada para cima • Filtro longo e/ou apagado • Lábio superior fino e/ou comissura labial desviada para baixo • Oligodactilia em mãos e/ou adactilia • Hérnia diafragmática congênita
Sinais sugestivos (1 ponto se estiver presente)
• Atraso global do desenvolvimento e/ou deficiência intelectual • Déficit de crescimento pré-natal • Déficit de crescimento pós-natal • Microcefalia pré-natal e/ou pós-natal • Mãos e/ou pés pequenos • Quinto dedo da mão pequeno • Hirsutismo
Escore clínico
• > 11 pontos com pelo menos 3 sinais cardinais: CdLS clássica • 9-10 pontos com pelo menos 2 sinais cardinais: CdLS clássica • 4-8 pontos com pelo menos 1 sinal cardinal: indicação de teste molecular para CdLS • < 4 pontos: pontuação insuficiente para indicar teste molecular para CdLS

Figura 1: Escore clínico da Síndrome Cornelia de Lange.

Fonte: Kline et al.⁴

RESULTADOS

Foram avaliados 33 pacientes com idades entre 1 mês e 43 anos (média: 11,8 anos, mediana: 10,0 anos e moda: 5,0 anos), com um predomínio de lactentes e crianças (n = 28) sobre os adultos. (> 18 anos; n = 5). A idade média ao diagnóstico foi 1 ano e 7 meses. O resumo dos resultados obtidos nas avaliações clínico-morfológicas encontra-se nas Tabelas 1, 2 e 3.

Não houve consanguinidade parental ou história familiar positiva para CdLS na amostra. O escore clínico classificou 23 pacientes como CdLS forma clássica; 6 pacientes como CdLS não clássica; e, apenas 4 pacientes na categoria indicação de investigação molecular para CdLS. Todos os pacientes apresentavam cariótipo em banda G sem alterações; 13 foram submetidos ao sequenciamento completo do exoma (Tabela 4). Os achados moleculares revelaram 10 variantes ligadas à CdLS, sendo 6 variantes em *NIPBL* (46%), 2 variantes em *SMC1A* (15%), 1 variante em *SMC3* (8%) e 1 variante em *HDAC8* (8%). Além disso, foi detectada 1 variante em *AHDC1* (8%) ligada à Síndrome de Xia-Gibbs e 2 exames foram negativos. Casos ilustrativos da

variabilidade fenotípica encontrada no estudo são apresentados na Figura 2.

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes analisados (n = 33).

Variável	n	(%)
Sexo		
Masculino	15	45,4
Feminino	18	54,5
Dados antropométricos e neonatais		
Baixo peso ao nascer	21	63,6
Intercorrências perinatais	19	57,6
Baixa estatura	22	66,6
Baixo peso	19	57,6
Microcefalia	19	57,6
Idade ao diagnóstico		
0 a 11 meses	21	63,6
1 a 3 anos	05	15,1
4 a 6 anos	07	21,2

Tabela 2: Sinais clínicos dos pacientes analisados (n = 33).

Variável n (%)		
Hirsutismo		
Sinofris	32	97
Pelo facial/corporal	23	69,7
Cílios longos	18	54,5
Anomalias craniofaciais		
Micrognatia	26	78,8
Narinas antevertidas	25	75,7
Boca curvada para baixo	25	75,7
Filtro longo	24	72,7
Queixo quadrado	20	60,6
Ponte nasal plana	16	48,5
Fenda palatina	04	12,1
Anomalias esqueléticas		
Mãos pequenas	21	63,6
Braquiclinodactilia	20	60,6
Pés pequenos	18	54,5
Sindactilia 2º/3º pododáctilos	10	30,3
Pectus excavatum	09	27,3
Prega palmar única	08	24,2
Escoliose	07	21,2
Defeitos de redução de membros	07	21,2

Tabela 3: Comorbidades dos pacientes analisados (n = 33).

Variável n (%)		
Patologias concomitantes		
Atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual	29	87,9
Doença do refluxo gastroesofágico	24	72,7
Infecções de repetição	18	54,5
Epilepsia	09	27,3
Déficit auditivo	06	18,2
Malformações		
Trato genitourinário	09	27,3
Cerebral	06	18,1
Canal lacrimal	06	18,2
Cardíaca	05	15,1
Distúrbios comportamentais		
Autoagressão	22	66,7
Agitação	18	54,5
Ansiedade	17	51,5
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade	06	18,1
Perda de interesse	04	12,1
Transtorno obsessivo compulsivo	03	9
Depressão	01	3
Total	28	84,8

Tabela 4: Pacientes submetidos a sequenciamento completo do exoma com classificação pelo escore clínico e variante detectada.

Paciente	Sexo	Escore clínico	Gene	Variante
1	Feminino	CdLS clássico	SMC1A	c.2497-13C > G
2	Feminino	Testar CdLS	AHDC1	c.809delA
3	Masculino	CdLS clássico	SMC3	c.1942A > G
4	Feminino	CdLS clássico	NIPBL	c.6275T > G
5	Masculino	CdLS clássico	NIPBL (VUS)	c.64 + 5G > A
6	Masculino	CdLS clássico	NIPBL	c.226delC
7	Masculino	Testar CdLS	Sem alterações detectadas	-
8	Masculino	CdLS clássico	NIPBL	c.3060_3063delAGAG
9	Masculino	CdLS clássico	NIPBL (VUS)	c.3797_3799delTAA;
10	Feminino	CdLS clássico	Sem alterações detectadas	-
11	Feminino	Testar CdLS	SMC1A	c.802_804delAAG
12	Feminino	CdLS clássico	HDAC8	c.1122delA
13	Masculino	Testar CdLS	NIPBL	c.5329-15A > G

VUS: variante de significado incerto.



Figura 2: Pacientes submetidos a exame molecular. Visão frontal, lateral e membros superiores.

DISCUSSÃO

O subdiagnóstico da CdLS é o principal obstáculo para o adequado seguimento clínico dos pacientes. Este cenário é explicado pelo desconhecimento da síndrome por muitos clínicos e pediatras. Mesmo os quadros clássicos, mediante ausência de defeitos de redução de membros, são raramente suspeitados. Kline et al.⁷ reportaram que apenas 57% dos casos em uma coorte com 49 pacientes CdLS foram diagnosticados ao nascimento. O subdiagnóstico retarda o encaminhamento para as terapias de apoio e médicos especialistas, além de limitar o aconselhamento genético das famílias. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes foram diagnosticados nos primeiros meses de vida, o que pode ser explicado pelo alto número de pacientes com a forma clássica de CdLS, especialmente pela face típica e defeitos congênitos dos membros.

O crescimento na CdLS usualmente encontra-se abaixo dos parâmetros para estatura, peso e perímetro cefálico relativos à população geral. Desde o período pré-natal, estudos ultrassonográficos de segundo trimestre já demonstram crescimento intrauterino muito restrito e microcefalia⁵, explicando a alta porcentagem de baixo peso ao nascimento e, consequentemente o grande número de intercorrências no período neonatal verificado em nosso estudo.

Da mesma forma, a maioria dos pacientes com confirmação molecular de CdLS encontrava-se com estatura abaixo do percentil 3 para a população em geral. O déficit de crescimento é observado em CdLS independente dos genes envolvidos; contudo, nos pacientes com mutações em *SMC1A* a associação

mostrou ser mais atenuada quando comparado àqueles com mutação em *NIPBL*⁸. Em geral, os adultos apresentam baixa estatura; porém, cerca de 15% dos pacientes evoluem com sobrepeso e 15% com obesidade⁷.

Em nosso estudo, déficit cognitivo e distúrbios comportamentais foram prevalentes, com destaque para autoagressão e agitação, já relatados em outros estudos^{4,7}. Outras características como perda de interesse, transtorno obsessivo compulsivo e depressão apareceram em menor escala, tendo em vista que são habitualmente encontradas em adultos⁷. O desempenho cognitivo e o atraso de fala na CdLS são fatores determinantes na síndrome e devem ser abordados em todos os casos de CdLS para que tenham acesso às terapias de reabilitação o mais precocemente possível. A deficiência intelectual (DI) é comum entre os pacientes, variando desde apenas dificuldade escolar até comprometimento cognitivo grave. Este cenário muitas vezes é agravado por distúrbios comportamentais como ansiedade, depressão, agressividade e transtorno obsessivo compulsivo, que podem ser justificados pela dificuldade de comunicação dos pacientes⁵.

As alterações esqueléticas, frequentemente encontradas na síndrome, apresentam acometimento preferencial dos membros superiores, sendo que anomalias graves, como defeitos de redução estão presentes geralmente em pacientes com mutações no gene *NIPBL*. Outras características como mãos pequenas e clinodactilia de 5º quirodáctilos ocorrem na maioria dos pacientes e podem auxiliar o diagnóstico em casos com fenótipos faciais compatíveis⁵. No presente estudo, braquiclinodactilia e mãos pequenas

foram as alterações esqueléticas mais frequentes; enquanto, os defeitos de redução de membros superiores estavam presentes em poucos pacientes, os quais exibiam fenótipo facial típico de CdLS como esperado. O estudo molecular não estava disponível para estes pacientes, impossibilitando uma provável associação com variantes em *NIPBL*.

Em relação aos distúrbios gastrointestinais, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é sem dúvida a enfermidade mais importante. Trata-se da principal patologia associada à CdLS⁹, manifestando-se desde a infância, onde colabora com a dificuldade de alimentação e consequente déficit pondero-estatural dos pacientes, até a idade adulta, aumentando a morbimortalidade pelo alto risco de aspiração e pneumonias¹⁰. Nosso estudo demonstrou a alta prevalência da doença em crianças e adultos e sua presença nas diversas apresentações de CdLS. O quadro de DRGE pode manifestar-se com sintomas atípicos como hiperatividade, autoagressão, vômitos, bruxismo e sono agitado, passando despercebido ao clínico⁹.

As malformações cardíacas em nosso estudo estavam pouco representadas, quando comparadas a outras coortes que investigaram um maior número de pacientes. Casas et al.¹⁰ avaliaram a prevalência de cardiopatia em 149 pacientes com CdLS, estando presente em 34,9% dos pacientes.

Atualmente o gene *NIPBL* é responsável por cerca de 70% dos casos⁵, presente na maioria das vezes como uma mutação *de novo*, isto é, primeiro caso na família com pais não afetados. Os achados moleculares de nosso estudo reforçam essa proeminência de variantes no gene *NIPBL* em relação aos demais genes integrantes da via da coesina.

Embora, a transmissão familiar já tenha sido descrita em casos cujos pais exibiam manifestações atenuadas da síndrome², também já foram relatados exemplos de recorrência de CdLS na irmandade, sem que houvesse evidência de mutação em sangue periférico dos progenitores, sendo atribuído a um provável mosaicismo germinativo⁵.

O fenótipo é determinado pelo efeito das mutações na proteína coesina, sendo que mutações com perda de função provocam apresentações clínicas mais graves quando comparadas a mutações de sentido trocado. Além disso, mosaicismo somático é encontrado em cerca de 15% dos pacientes com variantes no gene *NIPBL*, inclusive nas apresentações clássicas de CdLS¹¹, dificultando a confirmação molecular diagnóstica. Esta alta taxa de mosaicismo somático poderia explicar o achado de estudo molecular negativo em pacientes com fenótipo clássico da CdLS dentro de nosso estudo, uma vez que as análises moleculares foram efetuadas em sangue periférico. Para a confirmação nesses casos específicos seriam necessárias outras análises como biópsia de pele e swab de mucosa oral, que não foram realizadas.

Aoi et al.¹² realizou NGS com sequenciamento completo do exoma em 57 pacientes com CdLS diagnosticados clinicamente, encontrando variantes patogênicas em 63,2%: 23 pacientes com variantes em *NIPBL*, 2 pacientes *SMC1A* e 1 paciente *ANKRD11*; os demais pacientes apresentaram variantes patogênicas em genes não relacionados à CdLS: *EP300*, *KMT2A*, *SETD5*, *ZMYND11*, *MED13L*, *PHI* e *EHMT1*. Portanto, indicando que outras síndromes genéticas podem apresentar sobreposição fenotípica com CdLS. Em nossa casuística, a maioria dos pacientes testados apresentaram variantes em *NIPBL*, sendo que 2 pacientes possuíam variantes de significado incerto, que podem futuramente virem a ser reclassificadas. Em uma paciente categorizada no grupo com indicação para teste molecular para CdLS foi detectada uma variante patogênica no gene *AHDC1*, caracterizando a Síndrome de Xia-Gibbs (OMIM:615829). Trata-se de uma síndrome rara, composta por DI com atraso de fala, hipotonia, apneia do sono, epilepsia e dismorfismos faciais, o que sugere um novo diagnóstico diferencial para CdLS¹³.

Além de variantes em *NIPBL* e os novos genes descritos em Aoi et al., outros seis genes foram associados às formas típicas e atípicas de CdLS: *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4*, *HDAC8* e *ANKRD11*⁴.

As mutações no gene *SMC1A*, localizado em Xp11.22, estão presentes em 5% dos pacientes com CdLS¹⁴. Estas variantes escapam parcialmente ao processo de inativação do cromossomo X, sendo, portanto, encontradas em ambos os sexos e com apresentação mais atenuada no sexo feminino. A razão 2,4 mulheres/1 homem com mutações em *SMC1A* seria explicada pelo fato de que algumas mutações de perda de função não serem toleradas no sexo masculino, levando ao óbito intrauterino. Os pacientes exibem um fenótipo mais atenuado de CdLS com menor déficit pondero-estatural, aspecto facial mais sutil, cognição menos grave, ausência de defeitos de redução de membros, porém maior propensão a epilepsia. As pacientes 1 e 11 de nosso estudo exibem quadro clínico compatível com a literatura, tendo em vista que uma das pacientes possui epilepsia e estatura adequada para a idade e ambas apresentam DI com distúrbios comportamentais e dismorfismos inespecíficos. As mutações em *SMC1A* são frequentemente identificadas como achados incidentais em pacientes em que não se suspeitava de CdLS. Um fenótipo caracterizado por encefalopatia epiléptica, DI grave e movimentos estereotipados, isto é, um quadro semelhante ao que é observado na Síndrome de Rett já foi associado às mutações em *SMC1A*¹⁴.

Variantes em *SMC3*, situado em 10q25.2, raramente estão associadas à CdLS, sendo encontradas apenas em indivíduos com formas atípicas da síndrome. Entretanto, mutações neste gene já foram relatadas

em pacientes com baixa estatura, DI e malformações¹⁵. O paciente 3 de nosso estudo apresenta estas características e, apesar da classificação como CdLS forma clássica pelo escore, não apresenta fenótipo facial sugestivo para CdLS, indicando uma falha na categorização dos pacientes pela ferramenta.

O gene *HDAC8* engloba tanto apresentações clássicas como não clássicas da CdLS, sendo descrito em cerca de 65 pacientes até o momento¹⁶. Esta variação no fenótipo é principalmente observada no sexo feminino, o que é explicado pelo fato do gene estar também localizado no cromossomo X em q13.1; portanto, sua expressão é influenciada pelo processo de inativação do cromossomo X. Embora os achados clínicos possam ser variáveis e até semelhantes àqueles encontrados em mutações de *NIPBL*, características como: fontanela anterior ampla, hipertelorismo ocular e personalidade amável são características clínicas próprias destes pacientes¹⁶. A paciente 12 exemplifica uma forma clássica de CdLS ligada ao gene *HDAC8* e revela as comorbidades da síndrome na idade adulta. Trata-se de uma mulher com déficit de crescimento, DI grave acompanhada por apatia e malformações: microcefalia, malformação de canal lacrimal, fenda palatina, hérnia diafragmática e hipoplasia renal. O quadro clínico é composto por infecções de repetição, DRGE, dismotilidade intestinal e dificuldade de deambulação.

As comorbidades encontradas na CdLS interferem tanto na qualidade de vida como no prognóstico dos indivíduos afetados. A expectativa de vida na doença está relacionada à gravidade e as patologias associadas, sendo estimada em 10-20 anos a menos quando comparada à população em geral¹⁷. Schrier et al.¹⁷ a partir de um estudo retrospectivo, avaliaram a causa mortis em um grupo de 295 pacientes com CdLS autopsiados no período de 1966 a 2007. Destacaram-se as causas respiratórias com 31% dos óbitos, doenças gastrointestinais em 19% e malformações congênitas 15%.

As terapias de desenvolvimento são essenciais para o aprimoramento das funções motoras e cognitivas, contribuindo para a adaptabilidade social e para uma vida mais saudável e independente. A abordagem clínica a partir de uma equipe multidisciplinar é a melhor estratégia no acompanhamento desta patologia.

Até o momento, não existem tratamentos específicos para a síndrome, embora estudos recentes sugiram que a CdLS seja expressa a partir de uma combinação de fatores como: desregulação na expressão gênica, acúmulo de dano celular e envelhecimento celular precoce, indicando que terapias que interfiram neste processo celular, como agentes antioxidantes, poderiam minimizar alguns aspectos clínicos da CdLS⁹. A conduta terapêutica atual é baseada no conduta expectante e preventiva mediante conhecimento das potenciais complicações clínicas e no manejo de condições pré-existentes¹⁸.

A CdLS possui numerosas comorbidades e manifesta-se de diversas formas, conforme a idade e os genes envolvidos. Contudo, sinais clínicos como déficit de crescimento, DI, DRGE e sinofris são frequentemente encontrados, inclusive nas apresentações atípicas. Em função do número restrito de exames moleculares em nosso estudo, não foi possível estabelecer a correlação genótipo-fenótipo, assim como abordar diagnósticos diferenciais para CdLS. Para isso, novas coortes com disponibilidade de recursos para investigações moleculares mais abrangentes são necessárias. A utilização de escores clínicos e a divulgação da CdLS e suas principais características podem auxiliar na suspeita diagnóstica desta síndrome tão heterogênea.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaur M, Mehta D, Noon SE, Deardorff MA, Zhang Z, Krantz ID. NIPBL expression levels in CdLS probands as a predictor of mutation type and phenotypic severity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(2):163-70.
2. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID, Musio A. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1589-96.
3. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B. *Nat Genet*. 2004;36(6):631-5.
4. Piché J, Van Vliet PP, Pucéat M, Andelfinger G. The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all! *Cell Cycle*. 2019;18(21):2828-48.
5. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-66.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014: institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema

- Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União* [Internet]. 12 fev 2014 [citado em 25 mar 2022];1:44-53. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
7. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, Schoedel C, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):248-60.
 8. Huisman S, Mulder P, Redeker E, Bader I, Bisgaard AM, Brooks A, et al. Phenotypes and genotypes in 51 individuals with SMC1A variants. *Am J Med Genet A*. 2017;173(8):2108-25
 9. Luzzani S, Macchini F, Valadè A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A*. 2003;119A(3):283-7.
 10. Ayerza Casas A, Puisac Uriol B, Teresa Rodrigo ME, Hernández Marcos M, Ramos Fuentes FJ, Pie Juste J. Cornelia de Lange syndrome: congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(7):300-2.
 11. Huisman SA, Redeker EJW, Maas SM, Mannens MM, Hennekam RCM. High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(5):339-44.
 12. Aoi H, Mizuguchi T, Ceroni JR, Kim VEH, Furquim I, Honjo RS, et al. Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome. *J Hum Genet*. 2019;64(10):967-78.
 13. Jiang Y, Wangler MF, McGuire AL, Lupski JR, Posey JE, Khayat MM, et al. The phenotypic spectrum of Xia-Gibbs syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(6):1315-26.
 14. Liu J, Feldman R, Zhang Z, Deardorff MA, Haverfield EV, Kaur M, et al. SMC1A expression and mechanism of pathogenicity in probands with X-Linked Cornelia de Lange syndrome. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1535-42.
 15. Gil-Rodríguez MC, Deardorff MA, Ansari M, Tan CA, Parenti I, Baquero-Montoya C, et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes. *Hum Mutat*. 2015;36(4):454-62.
 16. Kaiser FJ, Ansari M, Braunholz D, Gil-Rodríguez MC, Decroos C, Wilde JJ, et al. Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2888-900.
 17. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gillis L, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(12):3007-24.
 18. Sarogni P, Pallotta MM, Musio A. Cornelia de Lange syndrome: from molecular diagnosis to therapeutic approach. *J Med Genet*. 2020;57(5):289-95.

Recebido: 3 ago, 2021

Aceito: 5 out, 2021