



El síndrome de Cornelia de Lange: principales características cognitivas-conductuales

Cornelia de Lange syndrome: main cognitive-behavioral features

Katherine de la Caridad Garrido-Benítez¹ , Nordys Margarita Morales-Llopiz¹ ,
Yunior Meriño-Pompa¹ .

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley. Manzanillo, Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo infrecuente. Debido a la poca incidencia de estos casos y, por ende, al escaso conocimiento al respecto, se hizo necesario realizar esta revisión para que contribuya a elevar el nivel de conocimiento sobre el tema, permita la detección de algunos rasgos clínicos de pacientes con este síndrome y así mejore su cuidado. **Objetivo:** describir las principales características cognitivas-conductuales del síndrome de Cornelia de Lange, teniendo en cuenta su definición, etiología, síntomas y signos, diagnóstico, tratamiento y esperanza de vida de los pacientes que lo padecen. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica de las ediciones de los libros clásicos de Genética, Embriología y Obstetricia, además de bases de datos online como: Medline, Scielo, Scopus, Ebescio, Google académico; se revisaron un total de 45 bibliografías, de las cuales se seleccionaron 26 para la confección del artículo. **Desarrollo:** las causas de este síndrome son genéticamente heterogéneas. El diagnóstico prenatal está limitado a la detección de anomalías mayores, por tanto resulta difícil identificar los rasgos fenotípicos de esta patología. Su tratamiento varía según los signos y síntomas presentes en cada persona. Para mejorar su calidad de vida, el niño puede ser sometido a terapias de lenguaje. **Conclusiones:** a nivel cognitivo este síndrome está asociado a discapacidad intelectual y retraso psicomotor. Entre las alteraciones conductuales se destacan: la hiperactividad, la heteroagresividad, la autoagresividad y conductas obsesivas-compulsivas.

ABSTRACT

Introduction: Cornelia de Lange syndrome is an uncommon developmental disorder. Due to the low incidence of these cases and therefore the limited knowledge about them, it was necessary to carry out this review in order to help raise the level of knowledge on the subject, allow the detection of some clinical features of patients with this syndrome and thus improve their care. **Objective:** describe the main cognitive-behavioral characteristics of Cornelia de Lange syndrome, taking into account its definition, etiology, symptoms and signs, diagnosis, treatment and life expectancy of patients suffering from it. **Method:** a bibliographical review of the editions of the classic books of Genetics, Embryology and Obstetrics was carried out, in addition to online databases such as: Medline, Scielo, Scopus, Ebescio, Google academic; a total of 45 bibliographies were reviewed, of which 26 were selected for the preparation of the article. **Development:** the causes of this syndrome are genetically heterogeneous. Prenatal diagnosis is limited to the detection of major abnormalities, therefore it is difficult to identify the phenotypic features of this pathology. Treatment varies depending on the signs and symptoms in each person. To improve their quality of life, the child may undergo language therapy. **Conclusions:** at the cognitive level this syndrome is associated with intellectual disability and psychomotor retardation. Among the behavioral alterations are: hyperactivity, heteroaggressiveness, self-aggressiveness and obsessive-compulsive behaviors.

Citación:

Garrido Benítez KC, Morales Llópiz NM, Meriño Pompa Y. El síndrome de cornelia de lange: principales características cognitivas-conductuales. Revdosdic [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso];7(4): e445 [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/445>



Correspondencia a:

Katherine de la Caridad Garrido-Benítez
kgarrido226@gmail.com

Revisado por:

Annier Jesús
Fajardo Quesada
Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Robin
Fajardo Alcalá
Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Editora correctora:

Lic. Annia Yanet
Vázquez Ponce
Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Palabras clave:

Desarrollo cognitivo,
Desarrollo conductual,
Desarrollo psicomotor;
Enfermedades genéticas;
Mutaciones genéticas;
Síndrome de Cornelia de Lange.

Key words:

Cognitive development,
Behavioral development,
Psychomotor development;
Genetic diseases;
Genetic mutations;
Cornelia de Lange syndrome.

Recepción: 2023/08/29

Aceptación: 2024/03/15

Publicación: 2024/10/19



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas constituyen un amplio grupo entre las que afectan a la población pediátrica, incrementan de forma constante la mortalidad infantil en países desarrollados y en vías de desarrollo, además de ser también responsables de gran parte de los ingresos en hospitales pediátricos ⁽¹⁾.

Dentro de las enfermedades genéticas se encuentra un síndrome muy característico y poco conocido: el síndrome de Cornelia de Lange (SCdL), debe su nombre a la doctora Cornelia de Lange, una pediatra holandesa nacida en 1871 que fue pionera de la medicina y se convirtió en una erudita clásica y una autoridad decisiva en la pediatría de la primera mitad del siglo veinte. En el año 1933 describió y publicó dos casos con apariencia clínica notable y con sorprendente semejanza entre sí ^(2,3). El síndrome de Cornelia de Lange constituye un trastorno poco frecuente, genéticamente heterogéneo que afecta el desarrollo físico e intelectual del paciente, se aprecia un desorden multisistémico marcado por retraso en el crecimiento. Es producido por una hipoplasia del mesénquima embrionario debido a una anomalía cromosómica que genera alteraciones en el sistema nervioso, musculoesquelético y gastrointestinal junto a malformaciones craneofaciales y de las extremidades, caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, rasgos faciales distintivos, sinofris, hirsutismo, retraso mental y micromelia, entre otros ⁽³⁻⁶⁾.

En 2004, investigadores de un Hospital Infantil de Filadelfia descubrieron el primer gen mutado, el gen NIPBL localizado en la región 5p13.2, responsable de más de la mitad de los casos con este síndrome. Dos años después, científicos italianos encontraron un segundo gen mutado relacionado con este síndrome, el gen SMC1A, en la región Xp11.22 ⁽⁶⁾.

En el 2007, el mismo equipo de investigación de Filadelfia que descubrió el primer gen causante del síndrome, encontró un tercer gen mutado, el gen SMC3 localizado en la región 10q25, el cual parece correlacionarse con una forma más suave del síndrome, de conjunto con el gen SMC1A. En 2012 estos investigadores de Filadelfia localizaron otros dos genes mutados que se relacionan con este trastorno genético, el gen RAD21, en la región 8q24.11 y el gen HDAC8 del cromosoma X; interviene al igual que los tres primeros genes encontrados, en el llamado complejo de cohesinas ⁽⁶⁾.

El SCdL no discrimina por raza u origen étnico y afecta por igual a ambos sexos, existe un ligero predominio del sexo

femenino. Aunque son esporádicos los casos con este síndrome, se ha descrito en varias familias y en gemelos, por consanguinidad entre los padres y con anomalías cromosómicas, además de declararse algunos aspectos epidemiológicos en ciertas series. Las investigaciones a nivel mundial al respecto, están relacionadas con el favorecimiento del desarrollo psicomotor a través de estrategias de intervención fisioterapéutica ⁽⁷⁻⁹⁾.

Actualmente se estima que su prevalencia a nivel mundial se encuentra entre 1:10 000 y 1:30 000 nacimientos y se relaciona genéticamente con alteraciones en la cohesión cromosómica. En Europa, la prevalencia al nacimiento de este síndrome se ha estimado en 1:80 000. En Cuba existen pocas investigaciones sobre este síndrome, debido a los pocos casos diagnosticados o producto a los pocos casos. En el centro de rehabilitación Julio Díaz se aplicó tratamiento fisioterapéutico a dos casos y se lograron avances en su desarrollo motor. En la provincia de Granma (municipio de Manzanillo), existe un caso diagnosticado al que se le realizó una evaluación a los cuatro meses de edad, publicado en la revista Correo Científico Médico de Holguín, lo cual constituye un referente para el presente estudio ⁽⁶⁻⁹⁾.

En la actualidad, existen grupos de apoyo y organizaciones de ayuda que son de gran utilidad para que los diagnosticados con esta enfermedad puedan relacionarse con otros pacientes y familias. Gran parte de ellos proporcionan información centrada en el paciente, e impulsan la investigación para desarrollar mejores tratamientos y para encontrar posibles curas ^(6,8).

Estas organizaciones son de gran ayuda para realizar estudios investigativos, utilizar recursos y servicios relevantes, pues muchas de ellas tienen asesores médicos expertos o pueden proporcionar listas de médicos y/o clínicas. En Cuba aún no existe un equipo multidisciplinario organizado para el manejo de estos pacientes, por lo que el diagnóstico temprano resulta esencial para ubicar recursos en el manejo multifacético de los enfermos ^(8,9).

A pesar de ser una enfermedad genética poco frecuente, el hecho de que el único caso diagnosticado históricamente en Manzanillo ⁽⁹⁾ pertenezca a la misma área de salud de las autoras, constituyó la motivación para realizar una revisión de las causas de este trastorno, así como el tratamiento y esperanza de vida, entre otros aspectos, para contribuir de cierta forma a elevar el nivel de conocimiento sobre el tema, colaborar para que las personas puedan detectar algunos rasgos clínicos de pacientes con este síndrome y ayude a mejorar el

cuidado de ellos, ya que la dificultad para el diagnóstico precoz de pacientes con el síndrome de Cornelia de Lange continúa siendo un problema práctico⁽⁸⁾.

Por tal motivo, el objetivo de esta investigación es describir las principales características cognitivas-conductuales del síndrome de Cornelia de Lange, teniendo en cuenta su definición, etiología, síntomas y signos, diagnóstico, tratamiento y esperanza de vida de los pacientes que lo padecen.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica electrónica y manual de las ediciones de los libros clásicos de Genética, Embriología, Obstetricia que se encontraron vigentes en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Granma y de las bases de datos online como: PubMed, SciELO, Scopus, Ebsco y Google académico, de artículos sobre el síndrome de Cornelia de Lange publicados en el período comprendido de 2018-2023 principalmente; se revisaron un total de 45, de las cuales se seleccionaron 26 para la confección del artículo. Se utilizaron como palabras clave: Síndrome de Cornelia de Lange, Desarrollo psicomotor, Mutaciones genéticas, Enfermedades genéticas.

DESARROLLO

El síndrome de Cornelia de Lange consiste en un conjunto de anomalías del desarrollo que afectan múltiples partes del cuerpo. No se conoce el porcentaje exacto de la población afectada con este trastorno, pero se estima que la condición afecta a 1 en cada 10 000 a 30 000 niños recién nacidos⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Etiología del síndrome de Cornelia de Lange

Las causas del síndrome Cornelia de Lange son genéticamente heterogéneas, se descubrieron hasta la actualidad un total de 7 genes relacionados con este trastorno, y que difieren en los hallazgos clínicos que presentan: NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11 y BRD4. Al existir una alteración en uno de estos genes, se afecta al llamado 'complejo de cohesinas', lo que significa que este complejo proteico no funciona adecuadamente en las células del organismo, alterando así, el desarrollo normal del ser humano^(6,8,11,12).

La principal alteración genética que ocasiona el síndrome de Cornelia de Lange es una mutación (o variante

patogénica) en el gen NIPBL. No obstante, existen otros casos causados por mutaciones en los genes SMC1A, SMC3, HDAC8 y RAD21, aunque las mutaciones de estos últimos se encuentran en menor proporción^(8,11,12). Al gen NIPBL, se le concede gran importancia en el desarrollo humano, ya que es el encargado de codificar la proteína delangina, la cual controla la actividad de los cromosomas durante la división celular e interviene en las tareas de otros genes encargados del desarrollo normal del feto^(12,13).

Sin embargo, Ballesta en su capítulo de enfermedades genéticas del libro Genética Médica, plantea que la causa de este síndrome es desconocida, pero la diversidad de anomalías que presenta hace pensar que la intervención del agente patógeno tiene lugar en fase muy precoz del desarrollo embrionario⁽²⁾.

Principales síntomas y signos que conllevan a su diagnóstico y tratamiento

En este síndrome existen diversos defectos congénitos que pueden afectar a los miembros superiores y a los aparatos: digestivo, cardiovascular, genitourinario, auditivo y oftalmológico. Las bases patogénicas del síndrome no están claras, pero, parecen relacionarse con problemas de regulación de la expresión génica y de la cohesión cromosómica⁽¹⁴⁾.

El SCdL clásico puede ser reconocido fácilmente por un genetista clínico o un pediatra desde el momento del nacimiento, debido a que estos pacientes suelen presentar algunos rasgos faciales característicos, alteraciones del crecimiento y malformaciones en extremidades que configuran el fenotipo SCdL clásico, aunque esto no significa que una persona diagnosticada con el SCdL vaya a mostrar todas las características descritas dentro del síndrome, ya que pueden existir diferentes grados de afectación en la cara o en las extremidades⁽⁸⁾.

El síndrome de Cornelia de Lange se caracteriza comúnmente por:

- Bajo crecimiento antes o después de nacimiento (> 95%): dificultad de crecimiento que comienza cuando el bebé crece dentro del útero, lo que resulta en una altura y peso muy bajos durante toda la vida además de dificultad para ganar peso debido al reflujo gastroesofágico y otros problemas con la alimentación.
- Baja estatura.
- Retraso del desarrollo intelectual (> 95%) que puede ser de leve o severo, aunque usualmente es severo.
- Cabeza pequeña y plana (microbraquicefalia).



- Cejas gruesas y muy arqueadas que se juntan en la frente (sinofris) (en 98% de los casos).
- Pestañas largas y gruesas.
- Trastornos visuales que incluyen una variedad de niveles de pérdida de la visión.
- Orejas en posición baja con el borde (hélice) grueso.
- Pérdida de la audición.
- Nariz pequeña con la punta hacia arriba y agujeros de la nariz (narinas) que se pueden ver fácilmente (narinas antevertidas).
- Espacio largo entre la nariz y los labios superiores.
- Labios delgados y vueltos hacia abajo.
- Dientes pequeños y muy espaciados.
- Paladar alto y arqueado con hendiduras (30% de los casos).
- Mandíbula muy pequeña (micrognatia) en el 80% de los casos y con espuelas (42% de los casos).
- Cuello corto.
- Defectos del corazón.
- Trastornos del sistema digestivo.
- Anormalidades de extremidades (> 95%). Antebrazos pequeños o ausentes y falta de algunos dedos en aproximadamente el 30% de los casos. Algunas personas tienen micromelia (brazos y manos pequeñas), pulgares en posición anormal, y clinodactilia (desviación permanente de uno o varios dedos de la mano o del pie, en sentido lateral o medial con respecto a su eje medio). La fusión de los huesos del antebrazo (sinostosis radiocubital) es común y puede resultar en defectos en los codos. Pies pequeños y con algunos de los dedos unidos (sindactilia) en más del 80% de los casos.
- Hirsutismo en la cara, espalda y brazos en más del 80% de los casos.
- Convulsiones.
- Problemas de comportamiento similares al de los niños con autismo ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Clínicamente se distinguen tres fenotipos: leve, moderado y grave, cada uno se determina por tres parámetros: nivel de desarrollo y habilidades cognitivas, percentil de crecimiento y grado de reducción de las extremidades. En el fenotipo leve no hay reducción de las extremidades, hay retraso motor <2 años, presentan capacidad de habla y comunicación y en cuanto al crecimiento, >75 percentiles. En el fenotipo moderado hay alteraciones parciales, oligodactilia (>2 dedos en cada mano), retraso motor >2 años con habla y comunicación limitadas, con

percentil entre 25-75. En cuanto al fenotipo grave, hay presencia de alteraciones graves en las extremidades, retraso motor profundo, pérdida significativa de la comunicación, con percentil < 25 ⁽¹⁰⁾. En la mayoría son casos esporádicos, aunque algunos presentan herencia de tipo autosómica dominante. Aunque hay variabilidad en la expresión clínica y en la intensidad de los rasgos, este síndrome es reconocible por el fenotipo, se observa cierto parecido físico entre los pacientes afectados. El diagnóstico del síndrome de Cornelia de Lange se basa en el reconocimiento de los hallazgos físicos y se confirma por estudio cromosómico ⁽¹²⁾.

Principales características cognitivas-conductuales

Las mutaciones presentes en el gen NIPBL son responsables de la presencia de malformaciones congénitas en el sistema nervioso central de algunos pacientes diagnosticados con este síndrome. Estas anomalías estructurales pueden afectar tanto al cerebro, al cerebelo y al tronco encefálico ^(8,18).

En cuanto al nivel cognitivo, este síndrome está vinculado con discapacidad intelectual y retraso psicomotor. De acuerdo al grado de afectación intelectual, el nivel de inteligencia puede ser inferior a 30, en los casos con discapacidad severa, hasta puntuaciones similares a la media poblacional, vinculadas a déficit del aprendizaje. Se le ha atribuido mayor relevancia al lenguaje, el cual tiene una relación directa con el grado de limitación intelectual, y varía desde la no comprensión de este hasta un mayor grado de la capacidad para comprenderlo que para expresarlo, además de su poco uso una vez aprendido ^(18,19).

Esta falta de comunicación junto con el malestar provocado por algunas de las condiciones médicas descritas anteriormente, así como el reflujo gastroesofágico, fomentan los cambios de humor y comportamiento repentinos que pueden presentar las personas con este síndrome. Así, las alteraciones conductuales del SCdL son bastante comunes y se dan con más frecuencia en los casos de mayor discapacidad intelectual, entre ellas se destacan: la hiperactividad, la heteroagresividad y la autoagresividad, la rigidez ante el cambio, las conductas obsesivas-compulsivas y la depresión ⁽¹⁹⁾.

Asimismo, se ha encontrado asociación entre rasgos autistas y el SCdL, los cuales también son más pronunciados a menor nivel intelectual. Algunos de



ellos son: estereotipias, evitación de la interacción social y el contacto físico y balanceos. La amplitud de las alteraciones descritas requiere una atención multidisciplinar temprana que englobe las actuaciones dirigidas a la mejora y seguimiento de las condiciones médicas, al desarrollo y/o mantenimiento de las capacidades cognitivas individuales, que incidan en la posibilidad de comunicación y lenguaje, y a la modificación de las manifestaciones conductuales futuras ⁽¹⁹⁾.

Con la edad, las características conductuales, cognitivas y emocionales del SCdL pueden variar, algunos estudios sugieren una relación entre un mayor número de limitaciones conductuales en pacientes con este síndrome y la edad ⁽⁸⁾. Se ha informado que estos cambios afectan a la memoria verbal funcional, síntomas de trastorno del espectro autista (TEA), ansiedad, bajo estado de ánimo, comportamiento autolesivo e impulsividad. La agresión, la hiperactividad y las dificultades para el sueño en el SCdL no tienen porqué hacerse más frecuentes con la edad ⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal de este síndrome está limitado a la detección de anomalías mayores, ya que sus rasgos fenotípicos no son fácilmente detectables, aunque podría sospecharse mediante ultrasonido durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Suele cursar con aumento de la translucencia nuchal, higroma quístico y valores de PAPP-A bajos en el primer trimestre de la gestación; retraso del crecimiento intrauterino, retromicrognatia, anomalías con grado variable de severidad de las extremidades superiores y otras anomalías cardiovasculares, gastrointestinales o genitourinarias que condicionan el pronóstico fetal. El diagnóstico se sospecha cuando están presentes las características anteriormente referidas ⁽²⁰⁻²²⁾.

En los países subdesarrollados, en los que no se cuenta con los estudios moleculares para establecer el diagnóstico de los pacientes con el SCdL, se hace imprescindible definir las características morfológicas del feto para brindar a las familias múltiples opciones reproductivas, un pronóstico adecuado, anticipar las necesidades del neonato e implementar con premura los tratamientos disponibles ⁽⁸⁾.

Las personas con las manifestaciones más leves del síndrome en su mayoría, presentan muchas de las características faciales, pero las limitaciones cognitivas

y de las extremidades inferiores son menos graves, y el déficit intelectual es leve (la inteligencia es normal en algunos casos) ^(22,23).

El diagnóstico del síndrome de Cornelia de Lange se establece con la presencia de las características clínicas y/o mediante la prueba genética que muestra una variante en cualquiera de los genes anteriormente descritos. Sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas afectadas por el síndrome no tienen ninguna de las variantes conocidas ⁽²⁴⁾.

Tratamiento

Hasta hace unos años, muchos de estos niños morían por problemas médicos muy severos y no se conocía la causa, ahora ya no es el caso, ya que pueden vivir mucho tiempo en el ambiente familiar si se les proporcionan buenas terapias y una buena atención médica, existen grandes logros en el tratamiento durante los últimos años ⁽²⁵⁾. El tratamiento varía según los signos y síntomas presentes en cada persona. Puede incluir ⁽⁴⁾:

- Medicamentos para controlar las convulsiones y poder prevenirlas.
- En algunos casos cirugía, para corregir las anomalías esqueléticas, problemas gastrointestinales u otros problemas de salud.
- Terapias para el lenguaje, ocupacionales y físicas.
- A veces es necesaria la colocación de tubos de gastrostomía para subsanar problemas de nutrición y evitar retraso en el crecimiento.
- Puede ser necesaria la intervención ortopédica, por contracturas, juanetes, escoliosis, etc.
- Atención dental.

El personal de salud recomienda que los niños que padecen el SCdL deben permanecer en lugares con un ambiente tranquilo, de poca excitabilidad, para evitar la hiperactividad y otros comportamientos característicos de estos pacientes, en los que puedan dañarse a sí mismos ⁽⁴⁾.

Esperanza de vida de las personas con diagnóstico de síndrome de Cornelia de Lange

Los neonatos que padecen el SCdL pueden experimentar un crecimiento pleno y feliz, ya que el síndrome en sí no amenaza la esperanza de vida de estos pacientes. La atención médica oportuna, la rehabilitación y el asesoramiento familiar son la clave para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Cada persona con este síndrome es única y dependiendo de sus características personales y evolución, se guiará su tratamiento y el



manejo terapéutico ^(8, 9, 26).

Asimismo, para mejorar su calidad de vida, el niño puede ser sometido a terapias de lenguaje y así estimular el habla y la comunicación, un retraso que se presenta en la mayoría de los casos ⁽⁹⁾.

CONCLUSIONES

El síndrome de Cornelia de Lange es una alteración genética poco frecuente que aparece en hombres y mujeres por igual, con un ligero predominio en el sexo femenino. Las características conductuales, emocionales y cognitivas del SCdL pueden cambiar con la edad. A nivel cognitivo este síndrome está asociado a discapacidad intelectual y retraso psicomotor. Entre las alteraciones conductuales se destacan: la hiperactividad, la heteroagresividad, la autoagresividad y las conductas obsesivas-compulsivas. La atención multisectorial a partir de un diagnóstico precoz de la enfermedad permitirá el crecimiento pleno del niño y reducirá en un futuro el padecimiento de complicaciones.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para la realización de la revisión bibliográfica.

CONFLICTOS DE INTERESES

Este artículo forma parte de la memoria histórica del evento Cibamanz 2023.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

CKCGB: conceptualización, investigación, curación de los datos, análisis formal, redacción del borrador inicial, revisión y edición, aprobación de la versión final.

NMMLI: conceptualización, investigación, curación de los datos, análisis formal, redacción del borrador inicial, revisión y edición, aprobación de la versión final.

YMP: conceptualización, investigación, análisis formal, administración del proyecto, redacción del borrador inicial, revisión y edición, aprobación de la versión final.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Antecedentes e historia. En: *Genética Médica*. 2a ed. Madrid, España: *Harcourt, S.A*; 2000. p.1-5.
2. Ballesta Martínez F. Enfermedades génicas. En: Oliva Virgili R, Oriola Ambrós J, Claria Enrich J. *Genética Médica*. Madrid, España: *Ediciones Díaz de Santos, S.A*; 2008. p.59-119.
3. Aigües Pérez P. Fichas Genéticas: *Síndrome de Cornelia de Lange*. 21 Abr 2020 [citado 25 Mar 2024]. En: Genotipia [Internet]. Valencia, España: Medigene Press (Genotipia). 2020 - . [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://genotipia.com/fichas-geneticas-sindrome-de-cornelia-de-lange/>
4. Escalona Almendro RA, Laffont Noya AL, Fernández Buena I, Rodrigo Liso IM, González Micó EM, Saioa del Amo S. Síndrome de Cornelia de Lange. *Rev Ocronos* [Internet]. 2022 [citado 25 Mar 2024];5(9):34. Disponible en: <https://revistamedica.com/sindrome-cornelia-lange/>
5. Palencia Torres LR, Santaella Pantoja JB, Zamudio Acosta YC, Rondón Jiménez ND. Síndrome de Cornelia de Lange y su relación con la erupción dentaria. Análisis caso clínico. *Revista de Odontopediatría Latinoamericana*. [Internet]. 2022 [citado 25 Mar 2024];12(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revistaodontopediatria.org/index.php/alop/article/view/367/404>
6. Mujeres con ciencia [Internet]. Bilbao, España: Cátedra de Cultura Científica de la UPV/EHU; 2019 [citado 25 Mar 2024]. Angulo Pinedo E. El caso de Sare y Cornelia de Lange. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2019/06/26/el-caso-de-sare-y-cornelia-de-lange/>
7. Rodríguez Figueredo MC. Síndrome Cornelia de Lange: una aproximación a las limitaciones psicomotoras que provoca. *MULTIMED* [Internet]. 2018 [citado 25 Mar 2024];22(5):1038-44. Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1004/1417>
8. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillette PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Genét* [Internet]. 2018 [citado 25 Mar 2024];19(10):649-66. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136165/pdf/41576_2018_Article_31.pdf
9. Luis Rodríguez L, Rodríguez Conde Y, Llópiz Labrada RM, Llópiz Labrada D. Tratamiento rehabilitador a un paciente con síndrome de Cornelia de Lange. *CCM* [Internet]. 2017 [citado 25 Mar 2024];21(3):932-8. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2654/1137>
10. Almeida García NM. Caso clínico: Síndrome de Cornelia de Lange + exostosis congénita múltiple en paciente femenina [Internet]. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica de Ecuador; 2022 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: <https://repositorio.puce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/8e66e165-567e-4d46-b235-e00ddac43122/content>
11. Rincón de la Villa J del. Diagnóstico del Síndrome Cornelia de Lange mediante la utilización de un panel de secuenciación masiva [Internet]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina; 2019 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111516/files/TAZ-TFG-2019-987.pdf>
12. Garcia P, Fernandez Hernandez R, Cuadrado A, Coca I, Gomez A, Maqueda M, et al. Disruption of NIPBL/Scx2 in Cornelia de Lange Syndrome provokes cohesin genome-wide redistribution with an impact in the transcriptome. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [citado 25 Mar 2024];12(4551):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-24808-z>
13. Blázquez Henao AM. Diagnóstico del síndrome Cornelia de Lange mediante algoritmos de reconocimiento facial [Internet]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina; 2020 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111343/files/TAZ-TFG-2020-933.pdf>
14. Demir S, Gürkan H, Öz V, Yalçintepe S, Atlı Eİ, Atlı E. Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of



Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Mol Syndromol* [Internet]. 2021 [citado 25 Mar 2024];12(1):46-51. Disponible en: <https://karger.com/msy/article-pdf/12/1/46/3130536/000511971.pdf>

15. Acero Cajo LA. Envejecimiento en el Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina; 2021 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111237/files/TAZ-TFG-2021-774.pdf>

16. Dias de Souza AE, Garcia A, Lopes de Almeida Barcelos F, Alves Vaz L, Giarolla de Matos L, Giarolla Giarolla AL, et al. Cornelia de Lange syndrome: a case report. *Resid Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 25 Mar 2024];12(2):303-7. Disponible en: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v12n2aop303.pdf>

17. Arriagada Vargas C, Soto Galaz R, Rubio Ortiz A. Importancia de la adaptación del odontólogo de acuerdo con las necesidades de los pacientes: Síndrome de Cornelia de Lange, a propósito de dos casos clínicos. *Univ Odontol* [Internet]. 2019 [citado 25 Mar 2024];38(81):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/28444/23531>

18. Gállego González B. Primer estudio del sistema nervioso somático y autónomo en un paciente con Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina; 2019 [citado 25 Mar 2024]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111519/files/TAZ-TFM-2019-053.pdf>

19. Hablemos de Neurociencia [Internet]. Andalucía, España: Hablemos de Neurociencia; 2017 [citado 25 Mar 2024]. Ramos Blázquez L. ¿Qué es el Síndrome de Cornelia Lange? Disponible en: <https://hablemosdeneurociencia.com/sindrome-cornelia-lange/#:~:text=As>

20. Avagliano L, Parenti I, Grazioli P, Di Fede E, Parodi C, Mariani M, et al. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 2020 [citado 25 Mar 2024];97(1):3–11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cge.13674>

21. Kinjo T, Mekaru K, Nakada M, Nitta H, Masamoto H, Aoki Y. A case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in prenatal diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado 25 Mar 2024];2019(53049):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/crig/2019/4530491.pdf>

22. Medscape [Internet]. Estados Unidos: Web MD LLC; c.1994-2024 [actualizada 21 Jul 2023; citado 25 Mar 2024]; Morel Swols D. Cornelia De Lange Syndrome: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. *Medicine* Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/942792-overview?form=fpf>

23. Myriad [Internet]. Puerto Rico: Myriad Benefits Inc; 2022 [citado 25 Mar 2024]. Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. Disponible en: <https://www.emyriad.com/sindrome-de-cornelia-de-lange-2/>

24. Dowsett L, Porras AR, Kruszka P, Davis B, Hu T, Honey E, et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2019 [citado 25 Mar 2024];179(2):150–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367950/>

25. Calameo [Internet]. Ponthieu, París: Calaméo SAS; 2020 [citado 25 Mar 2024]. Solís Solís P. Síndrome de Cornelia de Lange. Disponible en: <https://www.calameo.com/read/001723511cb74e7094a1a>

26. Benalcázar Vivanco DR, Benalcázar Camino EY. Síndrome Cornelia De Lange. *Ecuador J Med* [Internet]. 2020 [citado 25 Mar 2024];1(1):31-9. Disponible en: <https://revistafecim.org/index.php/tejom/article/view/17/9>