

Bayi dengan Sindrom Kornelia **Sulaiman** Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom Cornelia adalah gangguan perkembangan multisistem secara genetik heterogen ditandai dengan terlambatnya pertumbuhan dan kognitif, kelainan tungkai atas, disfungsi gastroesophageal, diafragma, jantung, mata, palatum, dan anomali genitourinari, hirsutisme, dan gambaran khas kraniofasial. Studi ini merupakan studi kualitatif berupa laporan kasus yang dilakukan pada tanggal 21 Agustus hingga 25 Agustus 2013 di Ruang Perinatologi RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Neonatus perempuan, umur 3 hari, keluhan tidak mau menyusu, mulut mencucu, merintih, hipoaktif. Bayi dikandung selama 35 minggu, spontan pervaginam dengan presentasi kepala, dan tidak langsung menangis. Panjang badan 42 cm, berat badan 1800 gr, berat badan lahir 1800 gr, dan lingkar kepala 27 cm. Pada pemeriksaan fisik ditemukan mikrocefal, hirsutisme dahi, alis synophrys, bulu mata panjang, hidung kecil dan menengadiah, philtrum yang panjang, dan protrusi rahang atas, konjungtiva anemis, telapak tangan lebih kecil dibandingkan dengan ukuran lengan, hirsutisme punggung, retraksi substernal, ronkhi kasar di kedua paru dan murmur sistolik. Pasien didiagnosis dengan Sindrom Cornelia dengan Klinis sepsis neonatorum dan respiratory distress syndrom (RDS). Diberikan penatalaksanaan dengan mempertahankan suhu bayi 36,50 -37,50 C, IVFD D10% 10 cc/jam, O2 0,5 L/m, injeksi ceftazidime 90 mg/12 jam, Ampisilin 90 mg/12 jam, gentamicin 4 mg/12 jam, aminofilin loading 10,8 mg dan rumatan 4,5 mg/12 jam, aminofusin 108 cc/hari, KCL 10% 1,8cc/hari drip dalam D10, NaCl 3% 7,2cc/hari drip dalam D10, Ca Glukonas 1,8cc/hari drip dalam D10, Transfusi PRC 40 cc dibagi dalam 2 kali pemberian, OGT no.5. Pasien dengan Sindrom Cornelia membutuhkan pendekatan tim dari multidisiplin ilmu untuk hasil yang maksimum karena berbagai malformasi yang timbul dapat menyebabkan keterlambatan perkembangan umum bahkan kematian.

Kata kunci: Malformasi kongenital, sepsis, syndrome cornelia de lange

Babies With Cornelia Syndrom

Abstract

Syndrom Cornelia de Lange is a multisystem developmental disorder is genetically heterogeneous, characterized by delayed growth and cognitive, upper limb disorders, gastroesophageal dysfunction, diaphragm, heart, eyes, palate, and genitourinary anomalies, hirsutism, and distinctive craniofacial picture. This case report conducted on August 21th till August 25th 2013 in Perinatology Unit of Abdul Moeloek Hospital Lampung. Female neonates, 3 days of ages, with the chief complaint of feeding problem, pouty mouth, moaning, hypoactive. History of 35 weeks gestasional age, spontaneous vaginal with the presentation of the head, and absence of grimace. Length 42 cm, Weight 1800 gr, head circumference 27 cm. On physical examination found microcephaly, hirsutism forehead, eyebrows synophrys, long eyelashes, small and upturned nose, long philtrum, and protrusion of the upper jaw, conjunctival pallor, palms smaller than the size of the arm, back hirsutism, substernal retraction, rugged ronkhi in both of lungs and a systolic murmur. Patients diagnosed with Syndrome Cornelia de Lange in clinical sepsis neonatorum and respiratory distress syndrome (RDS). Management by maintaining the temperature 36,50 -37,50 C, IVFD D10% 10 cc/h, O2 0.5 L/m, ceftazidime injection of 90 mg/12h, ampicillin 90 mg/12h, Gentamicin 4 mg/12h, 10.8 mg aminophylline loading, maintenance 4.5 mg/12h, Aminofusin 108 cc/day, 10% KCL 1,8cc/day drip in D10, 3% NaCl 7,2cc/day drip in D10, Ca gluconate 1, 8cc/day drip in D10, PRC transfusion 40 cc, OGT no.5. Management for Cornelia Syndrome needs multidisciplinary team approach for maximum outcome and prevent global development delay or even death.

Keywords: Congenital malformation, cornelia de lange syndrome, sepsis

Korespondensi : Sulaiman, alamat Jl. Pulau Bangka Perum Karunia Indah Blok f1 No 01 Sukabumi Bandar Lampung, HP 082289714632, email sulaimangayo121291@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Cornelia adalah gangguan perkembangan multisistem yang ditandai dengan gangguan pertumbuhan, gangguan kognitif, malformasi struktural eksternal dan internal, dan gambaran wajah yang khas.¹ Dr Cornelia de Lange, seorang dokter spesialis anak di Belanda, menggambarkan dua anak

dengan gambaran serupa, satu anak berusia 17 bulan dan yang lainnya 6 bulan, dirawat beberapa minggu di Rumah Sakit Anak Emma. Cornelia de Lange sekarang dikenal dengan kumpulan gejala yang terdiri dari sindrom yang menyandang namanya.²

Sindrom Cornelia de Lange adalah gangguan perkembangan multisistem secara

genetik heterogen yang ditandai dengan terlambatnya pertumbuhan dan kognitif, kelainan tungkai atas, disfungsi gastroesophageal, diafragma, jantung, mata, palatum, dan anomali genitourinari, hirsutisme, dan gambaran khas kraniofasial. Gambaran wajah termasuk synophrys dengan alis melengkung tinggi, bibir tipis dengan penonjolan rahang atas, philtrum panjang dan halus, hidung kecil dengan cuping hidung anteversi, bulu mata panjang, telinga rendah dan angulasi ke posterior, dan micrognathia.¹

Kelainan ekstremitas dimulai tangan yang kecil dengan perubahan halus dalam falang dan tulang metakarpal, keparahan dapat mencapai oligodaktili, sindaktili, dan kontraktur tungkai dan separah tidak lengkapnya dari ekstremitas atas. Defek jantung kongenital dan hernia diafragma umum terjadi dan telah dilaporkan dalam diagnosis Sindrom Cornelia prenatal. Intrauterine growth restriction (IUGR) hampir terjadi pada semua Sindrom Cornelia klasik, tapi sering tidak terjadi dalam kasus yang lebih ringan. Fungsi neurologis yang abnormal, termasuk variabel derajat ketidakmampuan secara intelektual, masalah perilaku, keterlambatan atau tidak adanya kemampuan berbicara.¹ Angka kelahiran bayi dengan Sindrom Cornelia diperkirakan 1 dari 10.000-30.000 kelahiran.³

Kasus

Neonatus perempuan, umur 3 hari, dirujuk ke bagian Perinatologi Rumah Sakit Abdul Moeloek dengan keluhan tidak mau menyusu, mulut mencucu, merintih, hipoaktif. Bayi dikandung selama 35 minggu, lahir di rumah, ditolong oleh dukun secara spontan pervaginam pada 28 Juli 2013 dengan presentasi kepala, dan tidak langsung menangis. Panjang badan 42 cm, berat badan 1800 gr, berat badan lahir 1800 gr, dan lingkar kepala 27 cm.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan mikrocefal, tumbuh rambut yang berlebihan di dahi (hirsutisme), alis melengkung, bertemu dan menyambung di tengah (synophrys), bulu mata panjang, hidung kecil, dan menengadahkan, philtrum yang panjang, dan protrusi rahang atas, konjungtiva anemis, ukuran tangan tidak proporsional (telapak tangan tampak kecil bila dibandingkan dengan ukuran lengan), hirsutisme pada punggung, terdapat retraksi substernal, ronkhi kasar di kedua paru, dan murmur sistolik pada auskultasi jantung.

Pemeriksaan neurologis neonatus ditemukan rooting reflek (-), reflek menghisap (-), reflek moro (-), refleksi plantar dan palmar grasp (+), reflek withdrawl (+), refleksi tonic neck (-). Hasil laboratorium Hb 7,9 gr/dl, leukosit 4.200 sel/ul, hitung jenis 0/0/0/76/17/7, GDS 77 mg/dl, dan CT-Scan menunjukkan adanya atrofi cerebri.

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang, pasien didiagnosis dengan Cornelia de Lange Syndrome + Klinis sepsis + RDS. Diberikan penatalaksanaan pertahankan suhu bayi 36,5-37,5°C, IVFD D10% 10 cc/jam - O2 0,5 L/m, injeksi ceftazidime 90 mg/12 jam, ampicilin 90 mg/12 jam, gentamicin 4 mg/12 jam, aminofilin loading 10,8 mg-rumatan 4,5 mg/12 jam, aminofusin 108 cc/hari, KCL 10% 1,8cc/hari drip dalam D10, NaCl 3% 7,2 cc/hari drip dalam D10, Ca Glukonas 1,8 cc/hari drip dalam D10, transfusi PRC 80 cc dibagi dalam 2 kali pemberian dan pemberian nutrisi dengan OGT No. 5. Rencana tindakan selanjutnya adalah memperbaiki keadaan umum, pencegahan komplikasi dan evaluasi pertumbuhan bayi serta terapi terhadap kelainan medis yang dibutuhkan. Evaluasi dan tindakan yang dilakukan pada pasien ini kurang maksimal disebabkan oleh pada perawatan hari ke 14, keluarga pasien meminta pulang paksa



Gambar 1. Neonatus perempuan dengan Sindrom Cornelia. Tampak synophris, hirsutisme dahi, protusi rahang atas, hidung kecil menengadiah, bagian tengah hidung tertekan (A). Tampak telapak tangan tampak kecil bila dibandingkan dengan ukuran lengan (B). Hirsutisme punggung (C). Mikrocefal (D)

Pembahasan

Berdasarkan anamnesis pasien datang dengan keluhan tidak mau menyusu, bayi muntah jika diberi minum lebih dari 2 sendok teh. Bayi terlihat pucat, tidak banyak bergerak, merintih, dan riwayat persalinan dibantu oleh dukun. Pada pasien ditemukan beberapa kelainan sejak lahir, kelainan tersebut mengarah pada suatu sindrom dengan beberapa anomali kongenital yang ditandai dengan penampilan wajah yang khas, defisiensi pertumbuhan prenatal dan postnatal, kesulitan makan, keterlambatan psikomotor, dan malformasi terutama pada ekstremitas atas.

Pasien ini memberikan petunjuk yang relevan dengan diagnosis Sindrom Cornelia, seperti riwayat kehamilan ibu dan persalinan. Kelahiran prematur tercatat pada sekitar 30% kasus. Berat badan dan panjang badan yang kurang merupakan akibat dari kesulitan makan, bersamaan dengan perkembangan psikomotor yang terlambat. Menurut ceklist kriteria diagnostik Sindrom Cornelia oleh Sindrom Cornelia Foundation, temuan kelainan pada wajah ditambah dengan setidaknya 1 kategori

mayor dan 2 tambahan kategori mayor atau minor sudah cukup untuk mendiagnosis Sindrom Cornelia, sedangkan pasien ini memiliki 7 temuan pada wajah, 1 kriteria mayor dan 3 kriteria minor sehingga pasien ini dapat didiagnosis dengan Sindrom Cornelia.⁴

Dengan hanya menggunakan foto wajah, rata-rata 24 kasus (75%) dapat didiagnosis secara akurat oleh dokter. Diagnosis benar dibuat pada 90% kasus Sindrom Cornelia klasik dan 87% kasus yang bukan Sindrom Cornelia, namun hanya 54% dari Sindrom Cornelia ringan atau varian yang benar didiagnosis oleh responden.⁵

Manajemen seseorang dengan Sindrom Cornelia yang direkomendasikan pada bayi dan saat diagnosis sebaiknya penetalaksanaan pada kasus ini dapat berupa echocardiogram, USG ginjal dan abdomen, evaluasi pendengaran, pemeriksaan audiologi, oftalmologi, perkembangan bayi, evaluasi gastroesophageal reflux disease (GERD) termasuk pemeriksaan pH dan atau endoskopi, dan jika ditemukan ditangani secara medis (misalnya prokinetics) atau jika gagal, pembedahan dilakukan

(misalnya Nissan fundoplication, gastrostomy tube), penilaian perkembangan pada masa bayi dilakukan terus setiap satu sampai tiga tahun, disarankan pengobatan dengan formula berkalori tinggi, penggunaan kartu perawatan medis, serta pengujian molekuler sesuai kebutuhan.^{3,6}

Kelainan ini adalah beberapa anomali genetik bawaan langka. Ciri klinis sindrom ini adalah fitur wajah.^{7,8} Diagnosis didasarkan pada temuan fenotipik disusun berdasarkan konsensus di antara beberapa anggota Clinical Advisory Board of syndrom cornellia de lange Foundation USA (CAB) and the Scientific Advisory Committee of the Worldsyndrom cornellia de lange Federation (SAC).^{3,9,10}

Sindrom ini mempengaruhi hampir semua sistem organ umum perkembangan saraf, kraniofasial, gastrointestinal, dan muskuloskeletal. Beberapa sistem organ membutuhkan protokol manajemen awal selama hari pertama kehidupan seperti anomali struktur kraniofasial dapat mempengaruhi kelangsungan hidup neonatus karena dampaknya terhadap jalan napas atau menelan.¹¹ Jadi pasien dengan sindrom ini membutuhkan tim terpadu segera terdiri dari spesialis dari berbagai disiplin ilmu, etika medis, dan kerja sosial untuk memberikan perawatan holistik untuk hasil yang maksimal.¹²

Manajemen dan pengobatan Sindrom Cornelia didasarkan pada konsensus CAB dan SAC, yang berfokus pada pencegahan komplikasi dapat diobati, dan optimalisasi kemampuan perkembangan. Evaluasi medis rutin untuk kondisi kelainan yang dibutuhkan dan masing-masing kelompok usia memiliki masalah tertentu sendiri.¹

Dalam kasus ini, suhu pasien tetap dipertahankan 36,5-37,5°C, pasien dipasang OGT untuk melihat adanya residu dari saluran pencernaan atau tidak untuk melihat adanya gangguan pencernaan, dilakukan pemberian injeksi ceftazidime 90 mg/12 jam karena dapat mempengaruhi mikroorganisme dalam spectrum yang luas. Selain itu ceftazidime sangat stabil terhadap sebagian besar beta-laktamase, plasmid, dan kromosomal yang secara klinis disebabkan oleh bakteri.¹³ Dosis yang diberikan 50-100 mg/kgbb/kali pemberian tiap 12 jam.¹⁴

Pemberian Aminofilin 10,8 mg loading dose dan 4,5 mg/12 jam sebagai dosis rumatan.

Aminofilin berguna sebagai bronkodilator, memiliki 2 mekanisme aksi utama di paru yaitu dengan cara relaksasi otot polos dan menekan stimulan yang terdapat pada jalan nafas (*suppression of airway stimuli*).¹³ Pasien diberikan cairan IVFD D10% 10 cc/jam untuk mencukupi kebutuhan glukosa di dalam darah antara 50-120 gr/dl atau GIR dipertahankan antara 4-6 untuk BBLR. Pemberian Aminofusin 108 cc/hari dapat memberikan protein pembangun, elektrolit, vitamin, dan air pada kasus ketika pemberian peroral pada penderita tidak cukup atau tidak memungkinkan.

Aminofusin dapat dihentikan pemberiannya bila bayi sudah minum ASI/PASI sebanyak 30-50 cc/kgbb/hari. Transfusi PRC 40 cc (Hb diharap (15) - Hb sekarang (7,1) x 3 x BB = 40 cc) dibagi dalam dua kali pemberian. Diberikan PRC atas indikasi Hb 7,9 g/dl. Pada bayi diberikan juga elektrolit seperti KCL, Ca Glukonas, NaCl untuk mempertahankan elektrolit dalam tubuh bayi.¹⁴

Pada pasien ini, pemeriksaan lainnya belum sempat dilakukan karena keluarga pasien memutuskan pulang paksa dan gejala-gejala yang terjadi pada bayi ini seperti adanya gangguan gastrointestinal, kejang, atau yang lainnya ditatalaksana sesuai gejalanya yang secara klinis menunjukkan adanya tanda-tanda sepsis neonatorum. Diagnosis didasarkan pada temuan klinis. Gen NIPBL, SMC1A, dan SMC3 adalah satu-satunya gen yang mutasinya saat ini diketahui menyebabkan Sindrom Cornelia. Mutasi pada NIPBL menyebabkan 60% dari Sindrom Cornelia, mutasi pada SMC1A dan SMC3 memiliki persentase yang kecil.¹⁵ Ada dua fenotipe yang dapat dibedakan yakni Sindrom Cornelia klasik dan Sindrom Cornelia yang lebih ringan. Pada tipe I, atau Sindrom Cornelia klasik, pasien memiliki perubahan wajah dan rangka sesuai gambaran dari kriteria diagnostik, mereka memiliki kekurangan pertumbuhan prenatal, keterlambatan psikomotor sedang sampai berat, dan malformasi besar, yang mengakibatkan ketidakmampuan yang berat atau kematian.¹⁶ Tipe II, atau Sindrom Cornelia ringan, pasien memiliki wajah yang mirip dengan tipe I, mereka memiliki keterlambatan psikomotor ringan sampai perbatasan, defisiensi pertumbuhan pra-dan postnatal kurang berat, dan tidak adanya (atau kurang beratnya) tingkat malformasi. Tipe III,

atau fenokopi Sindrom Cornelia, termasuk pasien yang memiliki manifestasi fenotipik Sindrom Cornelia yang penyebabnya berkaitan dengan perubahan kromosom atau paparan teratogen.¹⁷⁻²¹

Beberapa anak dengan Sindrom Cornelia tidak dapat hidup lebih dari 2 tahun dan penyebab utama kematian adalah pneumonia dengan kelainan jantung, pernapasan, dan kelainan pencernaan. Perawatan medis termasuk intervensi dini untuk kesulitan makan, pendengaran dan gangguan penglihatan, penyakit jantung bawaan, dan kelainan sistem kemih dapat memperbaiki kondisi.

Pada studi kohort yang dilakukan oleh Schrier dkk., sebagian besar pasien Sindrom Cornelia meninggal karena penyakit pernapasan. Berbeda dengan kematian yang diduga penyakit gastro-intestinal, infeksi pernapasan paling terlihat jelas sebelum kematian, dan pasien umumnya menunjukkan gejala demam dan gejala pernapasan yang khas. Sementara banyak dari peristiwa ini dapat dikaitkan dengan reflux dan aspirasi terkait dengan Sindrom Cornelia, pasien lebih rentan terhadap infeksi pernafasan yang mengancam jiwa. Banyak laporan dalam literatur menunjukkan bahwa pasien Sindrom Cornelia lebih rentan terhadap infeksi yang sering resisten terhadap antibiotik. Namun, anomali timus yang tercatat pada 9/38 dari otopsi yang dilakukan pada populasi penelitian, mulai dari penipisan kortikal ringan untuk menyelesaikan adanya timus. Temuan ini meningkatkan kemungkinan kelainan imunologi yang mendasari sebagai penyebab kontribusi, dan penelitian lebih lanjut jelas diperlukan mengenai hal ini. Selain itu, beberapa dari otopsi melaporkan kelainan pada paru-paru meningkatkan kemungkinan bahwa kelainan anatomi dapat menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.²³

Penatalaksanaan pasien tersebut dapat ditatalaksana dengan pendekatan tim termasuk ahli genetika, ahli jantung, ahli gizi dan pencernaan, ahli ginjal, ahli mata, dan THT.²⁴ Kebanyakan kematian tercatat terjadi pada masa bayi, terutama pada pasien yang mengalami kelainan kongenital yang berat. Aspirasi pneumonia atau apnea, cacat jantung atau kelainan gastrointestinal dilaporkan sebagai penyebab kematian yang paling sering. Prognosis untuk pasien Sindrom Cornelia

dengan bentuk ringan jauh lebih baik daripada pasien dengan bentuk klasik.²⁵

Keluarga pasien meminta pulang paksa dikarenakan pasrah dengan kondisi anaknya, 1 minggu setelah kepulangan pasien kami menghubungi keluarga pasien untuk mengetahui kondisi dan keadaan pasien, namun saat dikonfirmasi keluarga pasien mengatakan bahwa pasien telah meninggal setelah 3 hari pulang dari rumah sakit. Kami tidak memiliki cukup data untuk mengetahui penyebab kematian pada pasien tersebut.

Simpulan

Penatalaksanaan pasien dengan Sindrom Cornelia membutuhkan multidisiplin ilmu untuk mencapai hasil yang maksimum dan mencegah keterlambatan perkembangan umum bahkan kematian. Dibutuhkan evaluasi medis rutin untuk mengetahui kondisi medis dan ditatalaksana sesuai dengan kelompok usia. Dengan mengetahui fitur khas wajah pada sindrom ini, petugas kesehatan akan sangat terbantu untuk mengenali sindrom ini lebih awal dan melakukan penatalaksanaan dini untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.

Daftar pustaka

1. Clark DM, Sherer I, Deardorff MA, Byrne JLB, Loomes K, Nowaczyk MJM, et al. Prenatal profile of cornelia de lange syndrome (cdls): a review of 53 pregnancies. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(8):1848–56.
2. Cornelia de Lange Syndrome Foundation. Characteristics of CdLS [internet]. USA: CdLS Foundation; 2013 [disitasi 2013 Sep 24]. Tersedia dari: <http://www.cdlsusa.org/what-is-cdls/characteristics-ofcdls.htm>
3. Cornelia de Lange Syndrome Foundation. Treatment protocol [internet]. USA: CdLS Foundation; 2013 [disitasi 2013 Sep 24]. Tersedia dari: <http://www.cdlsusa.org/what-is-cdls/treatmentprotocols.htm>
4. Cornelia de Lange Syndrome Foundation. Diagnostic criteria checklist for cornelia de lange syndrome [internet]. USA: CdLS Foundation; 2013 [disitasi 2013 Sep 24]. Tersedia dari: <http://www.cdlsusa.org/professional-education/diagnostic-checklist.htm>.

5. Rohatgi S, Clark D, Kline AD, Jackson LG, Pie J, Siu V, et al. Facial diagnosis of mild and variant CdLS: Insights from a dysmorphologist survey. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(7):1641-53
6. Mugler U. Management recommendations for individuals with CdLS [internet]. USA: CdLS Foundation; 2009 [disitasi 2013 Sept 24]. Tersedia dari: <http://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/CdLSWorld/CdLSGuidelineForManagementAndTreatment>.
7. Selicorni A, Sforzini C, Milani D, Cagnoli G, Fossali E, Bianchetti MG. Anomalies of the kidney and urinary tract are common in de lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 132:395-7.
8. Carbó JG, Jiménez JL, Prats JG, Molins MS. Cornelia de lange syndrome: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(6):E445-8.
9. Liu J, Baynam G. Cornelia de lange syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:111-23.
10. Boog G, Sagot F, Winer N, David A, Nomballais MF. Brachmann-de lange syndrome: a cause of early symmetric fetal growth delay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 85:173-7.
11. Costelo BJ, Edwards SP. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66:1985-95.
12. Fortuna F, Kreshanti P, Handayani S, Bangun K. Incomplete cleft palate in cornelia de lange syndrome. *Jur Plast Rekonstr*. 2013; 1:21-7
13. Mycek M. *Farmakologi ulasan bergambar*. Jakarta: Widya Medika; 2001.
14. Rukmono P. *Neonatologi praktis*. Bandar Lampung: Anugrah Utama Raharja; 2012.
15. Deardorff MA, Clark DM, Krantz ID. Cornelia de lange syndrome. *GeneReviews*. 2005; Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
16. 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. *Nature Genet*. 2004; 36:631-5.
17. Johns DA, Bhonsale DL, Shivashanker VY, Johns M. Aesthetic and functional management of a patient with cornelia de lange syndrome. *Contemp Clin Dent*. 2012; (Suppl1):S86-S91
18. Tekin M. Cornelia de Lange syndrome: differential diagnoses & workup (typus amstelodamensis). *Arch Med Enfants*. 1933; 36:713-9.
19. Braddock SR, Lachman RS, Stoppenhagen CC, Carey JC, Ireland M, Moeschler JB, et al. Radiological features in brachmann-de lange syndrome. *Am J Med Genet A*. 1993; 47:1006-13.
20. Beck B, Fenger K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de-lange syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74:765-9.
21. O'Donnell D, Davis PJ, King NM. Management problems associated with cornelia de lange syndrome. *Spec Care Dentist*. 1985; 5:160-3.
22. Sakai Y, Watanabe T, Kaga K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with cornelia de lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 66:63-9.
23. Schrie SA, Shere I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gills 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; 155(12):3007-24.
24. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliewer M, Jackson LG, FitzPatrick DR, et al. Cornelia de lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A:1287-96.
25. Moretto MJ, Pereira TS, Aguiar SM. Case report: cornelia de lange syndrome (CdLS). *Arch Health Invest*. 2012; 1(1): 41-5.