

# Sindromul Cornelia de Lange

## Cornelia de Lange Syndrome

Cristina Dragomir<sup>1</sup>, Iuliana Jucuți<sup>2</sup>, Lorica Gabriela Gheorghiu<sup>3</sup>, Cristina Enache<sup>4</sup>, Silvia Popescu<sup>4</sup>, Axinia Corcheș<sup>5</sup>

### REZUMAT

Sindromul Cornelia de Lange este o boală genetică foarte rară caracterizată prin sindrom plurimalformativ, cu incidența de 1/10000-30000 (1/10000-50000) nou-născuți vii.

Studiul de caz s-a efectuat pe o pacientă în vârstă de 15,4 ani, din mediul urban, care se internează în Clinica de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului pentru un episod de pierdere de conștientă de aspect lipotimic, cefalee și dureri toraco-lombare, fiind la prima internare într-o secție de neuropsihiatrie.

Diagnosticul de Sindrom Cornelia de Lange formă ușoară s-a stabilit pe baza datelor clinice (fenotip particular) și genetice. Pacienta are un QI=120 (test Raven).

Prognosticul și evoluția sindromului Cornelia de Lange la această pacientă sunt favorabile.

În SCdL ușor, cu un fenotip mai blând, care păstrează multe dintre trăsăturile faciale caracteristice, a fost descris în mod constant și este mai tipic indivizilor cu o variantă patogenă heterozigotă în SMC3 sau RAD21 sau o variantă patogenă homozigotă în HDAC8 sau SMC1A.

**Cuvinte cheie:** fenotip, genă, Sindrom Cornelia de Lange.

### ABSTRACT

The Cornelia de Lange Syndrome is a rare genetic disease characterized plurimalformative syndrome, with the incidence 1/10000-30000 (1/10000-50000) of live births.

The case study was performed on a patient in aged 15.4 years from urban areas, who are hospitalized in Clinic of Neurology and Psychiatry for Childrens and Adolescents for an episode of loss of consciousness with faintness aspect, headache and thoraco-lumbar pain, being the first hospitalization a neuro-psychiatric ward.

The mild Cornelia de Lange Syndrome diagnosis was established based on clinical data (particular phenotype) and genetic. The patient has an IQ = 120 (Raven test).

The prognosis and the evolution of the Cornelia de Lange syndrome in this patient are favorable.

In the easily CdLS with a milder phenotype, which retains many characteristic facial features, was described consistently and is typical of individuals with a pathogenic variant in SMC3 heterozygous or homozygous RAD21 or a pathogenic variant in HDAC8 or SMC1A.

**Keywords:** phenotype, gene, Cornelia de Lange syndrome.

### INTRODUCERE

Sindromul Cornelia de Lange (SCdL) este o boală genetică foarte rară, reprezentând o tulburare heterogenă clinică de dezvoltare caracterizată prin malformații care afectează mai multe sisteme.

Incidența SCdL este de 1/10000-30000 (1/10000-50000) nou-născuți vii [1].

Diagnosticul se axează pe date clinice și/sau genetice (identificarea unei variante patologice heterozigote a genei NIPBL, RAD21 sau SMC3 sau a unei variante patologice homozigote a genei HDAC8 sau SMC1A), prin testarea genetică moleculară secvențială, prin teste de serie pe genă unică, utilizarea unui panou multi-genă și testarea genomică mai cuprinzătoare [2].

1 Medic specialist neonatologie și rezident pediatrie, doctorad neonatologie – Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

2 Medic specialist psihiatrie pediatrică, Clinica de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Timișoara

3 Psiholog clinician, Clinica de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Timișoara

4 Medic rezident psihiatrie pediatrică, Clinica de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Timișoara

5 Medic primar neurologie și psihiatrie pediatrică, șef Clinica de Neurologie Pediatrică, Timișoara

Adresa de corespondență:

Cristina Dragomir, e-mail: dr.cristinadragomir@yahoo.com

1 Neonatology MD and pediatric fellow, PhD student Neonatology -, Victor Babeș University of Medicine and Pharmacy, Timișoara

2 Pediatric psychiatry MD, Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Timișoara

3 Psychologist clinician, Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Timișoara

4 Pediatric psychiatric fellow, Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Timișoara

5 MD PhD, Pediatric neurology and psychiatry, head of department Pediatric Neurology Clinic, Timișoara

Corresponding Address:

Cristina Dragomir, e-mail: dr.cristinadragomir@yahoo.com

Criteriile de diagnostic pentru SCdL au fost create de Fundația SUA pentru SCdL, în colaborare cu membrii Consiliului Consultativ Clinic al fundației SCdL și Comitetul consultativ științific al Federației Mondiale a SCdL.

Dacă testarea moleculară a identificat o mutație într-una dintre genele asociate, individul are SCdL. În caz contrar, rezultatele clinice trebuie să îndeplinească criteriile faciale, precum și criteriile pentru două până la trei din șase alte categorii de sisteme. Pentru stabilirea diagnosticului sunt utile: mutația pozitivă la testarea genetică pentru SCdL sau criteriile faciale și criteriile îndeplinesc două din categoriile majore (creștere, dezvoltare sau comportament) sau constatări și criteriile care întrunesc cel puțin una din categoriile majore și alte două categorii faciale (majore sau minore).

a) Trăsăturile faciale - sprâncenele unite pe linia mediană și trei sau mai multe dintre următoarele variante: gene lungi, nas scurt, lat și deprimat, nările în anteversie, zona proeminentă între buza superioară, micrognație sau bărbie pătrată, buze subțiri, comisurile bucale coborâte, palat înalt, dinți rari sau absenți.

b) Criterii majore: creșterea (două sau mai multe dintre următoarele variante): greutatea sub percentila a 5-a pentru vârstă, talia sub percentila a 5-a pentru vârstă, circumferința capului sub percentila a 5-a pentru vârstă; dezvoltarea (una sau mai multe dintre următoarele): întârzieri de dezvoltare sau dizabilități intelectuale, cu vorbire mai afectate decât abilitățile motorii, dificultăți de învățare; comportamentul (două sau mai multe): tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, plus caracteristicile obsesiv-compulsive, anxietate, agresiune, comportamentul autodistructiv, timiditate extremă sau de retragere și caracteristici autistic-like.

c) Criterii minore - musculo - scheletice (una sau mai multe dintre următoarele): absența brațelor sau a antebrățelor; trei sau mai multe dintre următoarele criterii: mâini și picioare mici și sau absența acestora și două sau mai multe criterii din următoarele: degetul 5 curbat, plică simiană, cot dislocat/prelungit anormal, haluce „în ciocan”, edeme declive, chingi parțiale între degetele 2 și 3 de la picioare, scolioză, stern deformat, luxație sau displazie de șold.

Anomalii neurosenzoriale/cutanate (trei sau mai multe dintre următoarele criterii): ptoză palpebrală, malformații de canal lacrimal sau edem al pleoapelor,

miopie, malformații oculare majore, hipoacuzie sau surditate, convulsii, tegumente marmorate, hirsutism, mameleane mici.

d) Alte sisteme majore (trei sau mai multe dintre următoarele): malformație gastro-intestinală, hernie diafragmatică, reflux gastro-esofagian, palatoschizis sau cheilopalatoschizis, boli cardiace congenitale, micropenie, hipospadias sau pseudohipospadias și criptorhidie [3].

Analiza secvenței NIPBL se efectuează inițial. Dacă nu s-a identificat varianta NIPBL patogenă, iar persoana afectată are caracteristici fizice mai blânde ale SCdL, se analizează secvența SMC1A. Rezultatul negativ și SCdL este foarte suspectat mai ales la un individ cu caracteristici mai blânde, se consideră SMC3, RAD21 și HDAC8 [4].

Mozaicism somatic pentru NIPBL a fost raportat într-un procent mic de persoane; obținerea unei probe bucale și a unei probe de sânge periferic pot fi utile [4].

Testarea genomică mai cuprinzătoare, inclusiv secvența întregului exom (WES), a întregului genom (WGS), și a etapelor mitocondriale întregi (WMito-Seq) pot fi luate în considerare în cazul în care testarea unei singure gene de serie (sau a unui panou de multigene care include NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3 și RAD21) nu confirmă diagnosticul la un individ cu caracteristici de SCdL [2].

Sindromul Cornelia de Lange 1 (SCdL 1, SCdL, typus degenerativus amstelodamensis, Sindromul De Lange, CDL, Sindromul Brachmann- de Lange, BDL) este cauzat de o mutație heterozigotă în gena NIPBL, care codifică o componentă a complexului de coenzimă, pe cromozomul 5p13.

Sindromul Cornelia de Lange 2 (SCdL 2, Sindromul Cornelia de Lange X-linkat, SCdL X-linkat) este cauzat de o mutație în gena SMC1A, care codifică o subunitate a complexului coenzimă de pe cromozomul Xp11.

Sindromul Cornelia de Lange 3 (SCdL 3) este cauzată de o mutație heterozigotă în gena SMC3 de pe cromozomul 10q25 [2].

Sindromul Cornelia de Lange 4 (SCdL 4) este cauzat de o mutație heterozigotă în gena RAD21, care codifică o componentă a complexului coenzimă de pe cromozomul 8q24.

Sindromul Cornelia de Lange 5 (SCdL 5) este cauzat de o mutație în gena HDAC8 de pe cromozomul Xq13 [5].

## RECOMANDĂRI DE MANAGEMENT PENTRU PERSOANELE CU SINDROMUL CORNELIA DE LANGE

Odată ce diagnosticul clinic a fost stabilit, se recomandă o serie de investigații: ecocardiogramă, ecografie renală, evaluare oftalmologică pediatrică cu refracție cicloplegică, evaluarea auzului (emisii otoacustice, sau auditive de trunchi cerebral evocate de răspuns în cazul în care audiologic este anormal), explorarea tractului gastrointestinal superior pentru a exclude malrotație și reflux [7].

Evaluarea se face la fiecare trei ani. Au fost inițiate servicii de intervenție timpurie; sunt utile asistență medicală specifică și informații despre organizațiile de sprijin.

Evaluarea creșterii se face folosind graficele de creștere adecvate bolii. Tratamentul cu formule hipercalorice poate ajuta la creșterea în greutate.

Se mai efectuează: teste repetate la 18 luni băieților cu criptorhidie, consult de stomatologie, evaluare oftalmologie pediatrică, audiologie, rezolvarea problemelor de plasament școlar și terapie individualizată, terapie fizică la locul de muncă și de vorbire, folosirea limbajului semnelor, monitorizarea creșterii [7].

## CONSILIEREA GENETICĂ

SCdL legate de RAD21, NIPBL și SMC3 sunt moștenite în mod autozomal dominant; SCdL legate de HDAC8 și SMC1A sunt moștenite X-likat. Majoritatea persoanelor afectate au o variantă patogenă heterozigotă de novo în NIPBL. Testarea prenatală pentru sarcinile cu risc crescut este posibilă pentru familiile în care a fost identificată varianta patogenă.

Sindromul Cornelia de Lange trebuie să fie suspectat la persoanele cu următoarele caracteristici clinice: aspectul craniofacial (> 95%): microbrahicefalie, sinofris, gene groase și lungi, urechi jos implantate, sprâncene groase, păr jos implantat pe față, buze subțiri, colțuri ale gurii coborâte, palatului arcuit cu breșe, micrognatie, gât scurt [6],[7].

În SCdL ușor, cu un fenotip mai blând, care păstrează multe dintre trăsăturile faciale caracteristice, a fost descris în mod constant și este mai tipic la indivizi cu o variantă patogenă heterozigotă în SMC3 sau RAD21 sau o variantă patogenă homozigotă în HDAC8 sau SMC1A.

Deficitul de creștere (> 95%), eșecul prenatal al creșterii și dizabilitatea intelectuală (> 95%) pot fi

prezente. Întârzierea creșterii constituționale poate fi secundară refluxului gastro-esofagian și altor probleme legate de hrănire [6],[7].

În SCdL severă, întârzierea profundă de dezvoltare este omniprezentă și caracteristică.

QI-ul global în SCdL variază de la sub 30 la 102, cu un QI mediu de 53, dar există cazuri cu QI normal.

Deficiențele membrelor superioare variază de la defecte severe, cu absența completă a antebrățelor, la diverse forme de oligodactilie, ce apar la aproximativ 30% [6]. În absența deficitului de la nivelul membrelor, micromelie (mâini mici), degetele plasate proximal, iar al cincilea deget cu clinodactilie la aproape toate persoanele [7].

Extremitățile inferioare sunt mai puțin implicate decât extremitățile superioare. Picioarele sunt adesea mici și sindactilie la degetele al doilea și mijlociu. Hirsutismul este prezent de obicei.

Consilierea genetică oferă informații și sprijin pentru persoanele care au risc pentru tulburări genetice. Consilierea poate fi utilă când se planifică sau se așteaptă un copil. Există mai multe motive pentru a căuta consiliere genetică: antecedente personale sau familiale ale unei boli genetice sau ale unei malformații congenitale, sarcina peste 35 de ani, un copil cu o tulburare genetică sau cu o malformație, două sau mai multe sarcini pierdute sau un copil care a murit, ecografie sau teste de screening care sugerează o posibilă problemă.

Prezentăm cazul unui adolescent în vârstă de 15,4 ani, din mediul urban, care se internează în Clinica de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți Timișoara, pentru un episod de pierdere de conștientă de aspect lipotimic, cefalee și dureri toraco-lombare, fiind la prima internare într-o secție de neuropsihiatrie.

Antecedentele personale patologice sunt marcate de diagnosticul de Sindrom Cornelia de Lange prin teste genetice la vârsta de 5 ani; testele genetice au fost efectuate în timpul unei internări în secția pediatrică pentru o pneumonie trenantă și au fost impuse de fenotipul particular al pacientei.

Antecedentele heredo-colaterale nu evidențiază date semnificative. Familia trăiește într-un climat conflictual permanent, cu violență în familie, tatăl feței agresându-și constant soția.

Pe baza datelor clinice, paraclinice și a testelor genetice s-a stabilit diagnosticul de Sindrom Cornelia de Lange forma ușoară.

Examenul neurologic evidențiază: ortostatismul și mersul posibil, mers pe vârfuri posibil, mers pe călcâie cu dificultate, dureri spontane toraco-lombare (nevralgie intercostală). ROT rotuliene și achiliene prezente simetric normal bilateral. Probe de coordonare și probe cerebeloase corect efectuate. RCP- flexie plantară. Semne meningeene absente. Fără fenomene extrapiramidale. Nervii cranieni perechile I-XII în relații normale.

Examenul psihiatric evidențiază: câmp de conștientă clar, nemodificat. Orientată temporo-spațial, auto - și allopsihiic. Mimica și gestică în concordanță cu trăirile afective. Contactul psihic se realizează facil. Menține contactul vizual. Fără tulburări calitative sau cantitative în sfera percepției sau a gândirii de tipul halucinațiilor sau ideilor delirante. Flux ideo-verbal coerent. Normomnezie și normoprosexie. Liniștită, cooperantă. Comportament adecvat situațional. Fără tulburări în sfera somnului. Apetit alimentar capricios.

Examenul psihologic nivel mintal: QI=118 MPS Raven; serioasă, cooperantă. Afirmativ, se adaptează greu într-un colectiv nou. Se înțelege mai bine cu cele două surori mai mari. Afirmativ, a fost afectată de tensiunile din familie („sora mea, din cauza bătăilor primite de la tată, a ajuns handicapată”, declară adolescenta). Părinții s-au despărțit, dar nu au divorțat legal. Probele proiective Rorschach și Szondi relevă trăiri disforice semnificative, supraeu care funcționează excesiv, tendința de a reacționa în mod emotiv, în ciuda efortului de control afectiv. Sentimente de neputință; tendința de somatizare. Trăirile de tip disforic, depresiv, în care lucrurile par limitate, grele (pictează unghiuri, spirale unghiulare) sunt limitate de o linie albă simbolică, urmată de o deschidere spre viitor pusală (folosește culoarea roșie). Apare deschiderea spre o relație, având luciditatea de a privi lucrurile din exterior. Arborele simbolizează deschiderea spre viață (Figura 1).

Electroencefalograma este necaracteristică, cu traseu cu ritm de fond teta-alfa, cu tendință de modulare în fusuri, iritativ la hiperpnee. CT cerebral evidențiază lărgirea spațiilor lichidiene extracerebrale frontale. Șanțuri intergurale adânci care ajung până în vecinătatea peretelui ventriculilor laterali, secundar pierderilor de substanță albă. Ușoară ectazie a corpului ventriculilor laterali în porțiunea posterioară. Oasele calotei craniene sunt cu grosimea crescută difuz pe seama diploei osoase (grosime de aproximativ 1,3 cm la nivel

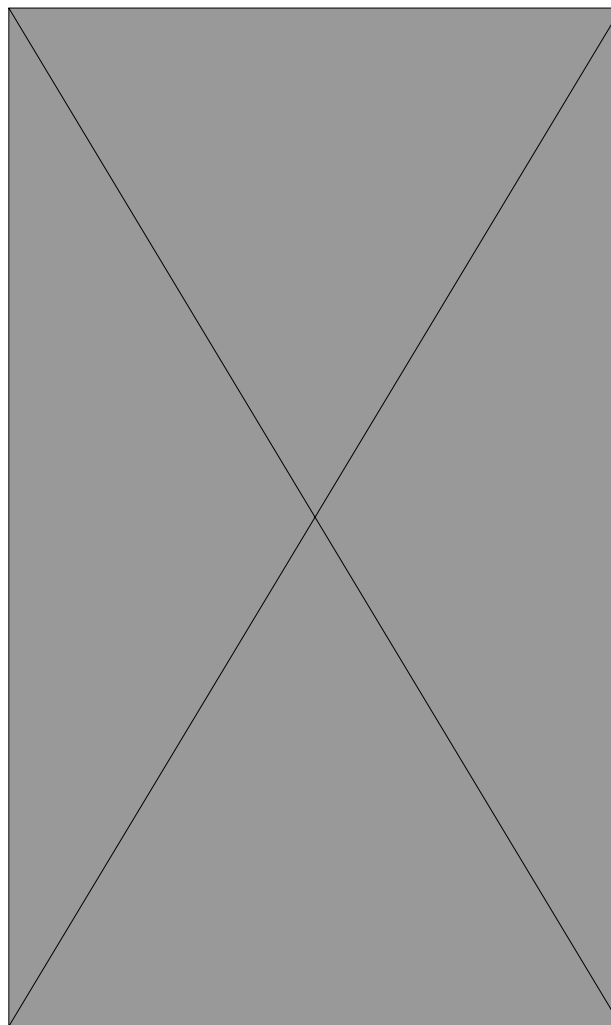


Figura 1. Pictură a pacientei după trei ședințe de psihoterapie

frontal). RMN cerebral evidențiază un chist arahnoidian cu diametrul de 0,5 cm. Consultul oftalmologic evidențiază hipermetropie mică și recomandarea de a purta corecție optică și control periodic în ambulator.

Pe parcursul internării a urmat tratament anxiolitic, antiinflamatorii nesteroidiene, miorelaxant și vitamine de grup B, cu evoluție favorabilă.

Prognosticul și evoluția sindromului Cornelia de Lange la această pacientă sunt favorabile.

## CONCLUZII

Sindromul Cornelia de Lange este o boală genetică foarte rară, cu o incidență de 1/10000-30000 de nou-născuți vii, caracterizată prin prezența unui sindrom plurimalformativ în formele severe și moderate de boală și modificări fenotipice în formele ușoare, asociate cu anomalii genice.

Fundația Americană pentru SCdL în colaborare cu membrii Consiliului Consultativ Clinic al

Fundatiei CdLS și Comitetul consultativ științific al Federației Mondiale a SCdL au stabilit criteriile de diagnostic pentru această afecțiune genetică. Din punct de vedere genetic, SCdL a fost clasificat în: SCdL 1, SCdL 2, SCdL 3, SCdL 4 și SCdL 5, cu substrat genetic, expresie clinică, evoluție și prognostic diferite.

Cazul studiat este o formă ușoară de SCdL, caracterizată prin fenotip particular specific bolii,

teste genetice pozitive și intelect normal (QI = 118 Raven).

Putem lua în considerare, consilierea genetică la persoanele cu: antecedente personale/familiale de boli genetice/malformații congenitale, sarcina peste vârsta de 35 de ani, părinții au deja un copil cu o boală genetică/malformație congenitală, un copil decedat, două sau mai multe pierderi de sarcini, o ecografie/ teste de screening care sugerează o posibilă boală.

\*

\*

\*

## INTRODUCTION

The Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a very rare genetic disease, representing a clinically heterogeneous disorder characterized by malformations of development affecting multiple systems.

The CdLS incidence is 1/10000-30000 (1/10000-50000) live births [1].

The diagnosis is based on clinical and/or genetic (identifying a pathogenic heterozygous variant of gene NIPBL, RAD21 or SMC3 or variants of pathogenic homozygous gene HDAC8 or SMC1) by testing sequential molecular genetics, tests of serial single gene, use of a multi-gene panel and more comprehensive genomic testing [2].

Diagnostic criteria for CdLS were created by US CdLS Foundation, in collaboration with the Board members Clinical Advisory CdLS Foundation and the Advisory Scientific Committee of the CdLS World Federation.

If molecular testing identified a mutation in one of the genes associated individual has CdLS. Otherwise, clinical outcomes must qualify facial and criteria for two to three systems in six other categories. For diagnosis are useful: mutation positive genetic testing for CdLS or facial criteria and criteria meet two of the major categories (growth, development or behavior) or findings and criteria that meet at least one of the major categories and two categories facial (major or minor).

a) features faciale- eyebrows joined in the midline and three or more of the following: long eyelashes, short nose, broad and depressed nostrils in anteversion, prominent area between the upper lip, micrognathia or square chin, thin lips, corners of the mouth lowered, high palate, teeth rare or absent.

b) major criteria: growth (two or more of the following): 5th percentile underweight for age, height under percentile 5 for age, head circumference below the 5th percentile for age; development (one or more of the following): developmental delays or intellectual disabilities with speech more affected than motor skills, learning difficulties; behavior (two or more): hyperactivity, attention deficit plus the characteristics of obsessive compulsive disorder, anxiety, constantly roaming, aggression, self-injurious behavior, extreme shyness or withdrawal and autistic-like features.

c) Criteria minore- musculoskeletal (one or more of the following): no arms or forearms; three or more of the following criteria: small hands and feet or absence of two or more of the following criteria: 5 finger curved envelope simian, dislocated elbow/prolonged abnormal „the hammer toe“ latch edema, partial webbing between 2 and 3 toes of the feet, scoliosis, stem deformed, dislocation or hip dysplasia.

Neurosensory abnormalities/skin (three or more of the following criteria): ptosis, or tear duct malformation of eyelid edema, myopia, major eye malformations, hearing loss or deafness, seizures, skin marbled, hirsutism, small nipples.

d) Other major systems (three or more of the following): gastrointestinal malformation, diaphragmatic hernia, gastroesophageal reflux or cheilopalatoschizis, cleft palate, congenital heart disease, microclamps, pseudohipospadias or hypospadias and cryptorchidism [3].

NIPBL sequence analysis is performed initially. Unless identified NIPBL pathogenic variant, and the affected person has the physical characteristics of CdLS milder, SMC1 sequence analyzes. The negative result is very suspect and CdLS especially in an

individual with softer features, it is considered SMC3, RAD21 and HDAC8 [4].

Somatic mosaicism for NIPBL has been reported in a small percentage of people; obtaining a sample of the mouth and a peripheral blood sample can be useful [4].

Testing genomic more comprehensive, including sequence the entire exome (WES), the entire genome (WGS), and sequencing of mitochondrial whole (WMitoSeq) can be taken into account when testing single gene number (or a panel of multigene which includes NIPBL, SMC1, HDAC8, SMC3 and RAD21) confirms the diagnosis in an individual with characteristics CdLS [2].

The Cornelia de Lange syndrome 1 (CdLS 1, CdLS, *typus degenerativus amstelodamensis*, De Lange syndrome, CDL, Brachmann- de Lange syndrome, BDLS) is caused by heterozygous mutation in the gene NIPBL, which encodes a component of coezina complex on chromosome 5p13.

The Cornelia de Lange Syndrome 2 (CdLS 2, Cornelia de Lange Syndrome X-linked, CdLS X-linked) is caused by a mutation in the gene SMC1, which encodes a subunit of the complex on chromosome coenzina Xp11.

The Cornelia de Lange Syndrome 3 (CdLS 3) is caused by a heterozygous mutation in the gene on chromosome 10q25 SMC3 [2].

The Cornelia de Lange syndrome 4 (CdLS 4) is caused by heterozygous mutation in the gene RAD21, which encodes a component of the complex on chromosome 8q24 coezina of.

The Cornelia de Lange syndrome 5 (CdLS 5) is caused by a mutation in the gene on chromosome Xq13 HDAC8 [5].

### MANAGEMENT RECOMMENDATIONS FOR PEOPLE WITH CORNELIA DE LANGE SYNDROME

Once the clinical diagnosis was established, it recommended a series of investigations: echocardiogram, renal ultrasound, assessment ophthalmologic pediatric refractive cycloplegics, assessment hearing (otoacoustic emissions or auditory brainstem evoked response if audiology is abnormal), exploration gastrointestinal tract to exclude malrotation and reflux [7].

The assessment is made every three years. They were initiated early intervention services; are specific and useful health information support organizations.

The growth assessment is done using appropriate growth charts suitable disease. The treatment with high calorie formulas can help to increase weight.

It is also carried out: repeat testing to 18 months boys with cryptorchidism, consult a dental evaluation, pediatric ophthalmology, audiology, troubleshooting school placements and individualized therapy, physical therapy workplace and speech, use of sign language, growth monitoring [7].

### GENETIC COUNSELING

CdLS related RAD21, NIPBL and SMC3 are inherited in autosomal dominant; CdLS related HDAC8 and SMC1 are inherited X-linked. Most affected individuals have a *de novo* heterozygous pathogenic variant in NIPBL. Prenatal testing for pregnancies at increased risk is possible for families in which the pathogen was identified variant.

The Cornelia de Lange syndrome should be suspected in individuals with the following clinical features: appearance craniofacial (> 95%): microbrachicephalie, unibrow, eyelashes thick and long ears down implanted, thick eyebrows, hair down implanted face, thin lips, corners of lowered mouth, arched palate with breaches, micrognathia, short neck [6], [7].

In CdLS easily with a milder phenotype, which retains many characteristic facial features, was described consistently and is typical of individuals with a pathogenic variant in SMC3 heterozygous or homozygous RAD21 or a pathogenic variant in HDAC8 or SMC1.

The growth failure (> 95%), the failure prenatal growth and intellectual disability (> 95%) may be present. The constitutional growth delay may be secondary to other gastro-oesophageal reflux and feeding problems [6], [7].

In CdLS severe developmental delay is deep and pervasive feature.

IQ global CdLS ranging from below 30-102, with an average IQ of 53, but there are cases with normal IQ.

Upper limb deficiencies vary from severe defects, with complete absence of forearms, the various forms of oligodactyly, which occur in approximately 30% [6]. In the absence of limb deficiency, micromelia (small hands), the fingers proximal and fifth finger clinodactilie almost all people [7].

Lower extremities are less involved than the upper extremities. Feet are often small and sindactilie

the second and middle fingers. Hirsutism is usually present.

The genetic counseling provides information and support for people who are at risk for genetic disorders. Counseling can be helpful when planning or expecting a baby. There are many reasons to seek genetic counseling: personal or family history of a genetic disease or birth defects, pregnancy over 35 years, you already have a child with a genetic disorder or malformation, two or more pregnancy losses or a child who died, ultrasound or screening tests that suggest a possible problem.

We present the case of a 15.4 years age old teenager from urban areas, hospitalized in Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Timișoara, for an episode of loss of consciousness, faintness aspect, headache and thoraco-lumbar pain, being the first hospitalization in a neuropsychiatry ward.

The Previous medical history are marked by genetic testing for diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome at 5 years age; genetic tests were performed during a hospitalization for pneumonia in pediatric train station and were imposed by particular phenotype of the patient.

A family history does not show significant data. The family lives in a permanent climate of conflict, violence in the family, her father and constantly assaulting his wife.

Based on clinical data, laboratory and genetic tests was diagnosed with Cornelia de Lange Syndrome mild. The neurologic exam shows: orthostatism and possible riding, walking on tiptoe as possible, with difficulty heel walking, thoraco-lumbar spontaneous pain (intercostal neuralgia). Rotuliene and achiliene reflexes are presents normal bilateral and symmetrical. Probe cerebellar coordination and evidence properly carried out. Plantar flexion. Meningeene signs absent. Without extrapyramidal phenomena. I-XII pairs of cranial nerves in normal relations.

Psychiatric examination highlights: clear conscious field unchanged. Temporo-spatial oriented, self and allopsihic. Mimics and gestures consistent with emotional experiences. Psychic contact is made easy. Maintain eye contact. Quiet cooperative. Without qualitative or quantitative disorders in the sphere of thought or perception of hallucinations or delusions type. Ideo-verbal flow coherently. Situationally appropriate behavior. Normomnezie and normopro-

sexie. Without sleep disorders in scope. Capricious appetite.

Psihilogic examination indicates IQ = 118 MPS Raven, serious cooperative. So, get hardly a new team. Insight supports with two older sisters. So, it was affected by family tensions („, my sister from beatings received from the father, came a disability“ says a teenager). The parents were separated but not legally divorced. Rorschach and Szondi Projective Tests: dysphoric experiences significant operating superego excessive tendency to react emotionally, despite the effort of emotional control. Feelings of helplessness; somatization trend. Type experiences dysphoric, depressed, things appear limited, heavy (painted angles, angular spiral) are limited by a white token, followed by an opening to the future pusionala (using red). It appears open to a relationship, compared with lucidity to look at things from the outside. The tree symbolizes openness to life (Figure 1).

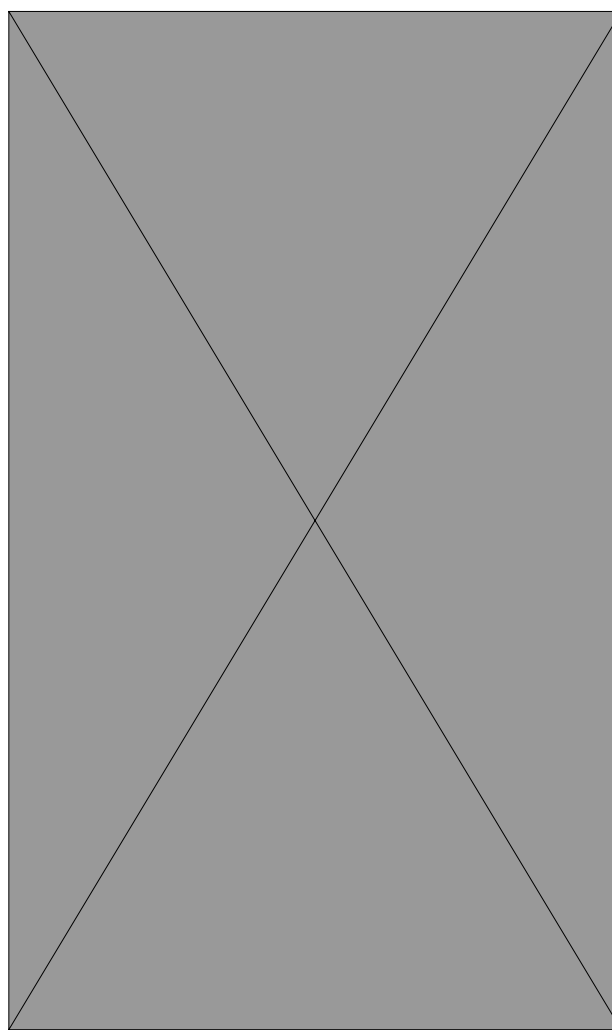


Figure 1. Painting the patient after 3 sessions of psychotherapy

EEG is uncharacteristic, with background rhythm track with theta-alpha, tending modular spindles, irritating at hyperpnoea. CT brain fluid spaces extracerebral highlights widening front. Intergirale deep grooves that extend up the wall near the lateral ventricles secondary to loss of white matter. Mild swelling of the body in the rear portion of the lateral ventricles. The bones are thick skull cap increased on account Diplo diffuse bone (about 1.3 cm thick at the front). Cis arachnoid brain MRI shows a diameter of 0.5 cm. Hyperopia highlights ophthalmologic consultation and recommendation to wear small optical correction and regular outpatient control.

During hospitalization followed treatment with anxiolytic, NSAID, miorelaxant and group B vitamins, with favorable development.

The prognosis and the evolution of Cornelia de Lange syndrome in this patient are favorable.

## CONCLUSIONS

The Cornelia de Lange Syndrome is a rare genetic disorder, with an incidence of 1/10000-30000 live

births, a syndrome characterized by the presence of plurimalformative in severe and moderate forms of the disease and phenotypic changes in mild forms associated with abnormal gene .

The US Foundation for CdLS in collaboration with members of Advisory Board of CdLS Clinical Foundation and The Scientific Advisory Committee of the World Federation of CdLS established the diagnostic criteria for this genetics condition. Genetically speaking, CdLS was classified in: CdLS 1, CdLS 2, CdLS 3, CdLS 4 and CdLS 5 with different genetic substrate, clinical expression, evolution and prognosis different.

The study case is a mild form of CdLS characterized by specific particular disease phenotype, with positive genetic testing and normal intellect (IQ = 120 Raven).

We consider genetic counseling that people with: a history/familial genetic disease/birth defects, pregnancy over the age of 3, parents already have a child with a genetic/malformation, one child dead, two or many miscarriages, an ultrasound/screening tests suggesting a possible disease.

## BIBLIOGRAFIE/ REFERENCES:

1. Roșca I, Ristea A, Șerban M, Tocariu R, Tudor V, Nanea M, Miștan M- Sindrom Cornelia de Lange asociat cu anomalie congenitală de cord. Prezentare de caz, 3/2015, Nr. 9
2. Deardorff M, Noon S, Krantz I- Cornelia de Lange Syndrome, GeneReviews® [Internet], January 28, 2016
3. Lista de verificare a criteriilor de diagnosticare <http://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/CdLSWorld/topicDiagnosisCriteria>
4. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
5. Cornelia de Lange sindrom, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cornelia-de-lange-syndrome#resources>
6. Mătrăgună N, Bichir L, Ciobani N, Procolii V- Modificările sistemului cardiovascular în sindromul Cornelia de Lange (caz clinic), Artă Medică, 2006, Nr.6 (21)
7. Kline A. Management și ghidurile de tratament pentru CdLS, American Journal of Medical Genetic, AD Kline și colab., 2007, 143A: 1287-1296, <http://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/CdLSWorld/TreatmentGuidelinesPreventiveCare>