

Hallazgos clínicos y moleculares en el síndrome de Cornelia de Lange. Serie de casos

Clinical and molecular findings in Cornelia de Lange syndrome. Case series

Gustavo Keilhold^a, Antonio Cárdenas Tadich^a, Carmen Ludeña^a, Maykol Araya Castillo^b,
Martina Keilhold^c, Michele Callea^{d,e}, Francisco Cammarata-Scalisi^a

^aServicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

^bLaboratorio Clínico. Hospital Regional de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

^cInterna de Medicina, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^dPostgraduate Program in Oral Surgery, University of Florence. Florence, Italy.

^eDoctoral Program in Molecular Genetics and Biotechnology, Graduate School, University of Nova Gorica, Nova Gorica, Slovenia.

Recibido: 2 de diciembre de 2024; Aceptado: 16 de marzo de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno genético congénito, poco frecuente que presenta un fenotipo clínico muy heterogéneo, por lo que es necesario reconocerlo de forma precoz para garantizarle un abordaje multidisciplinario e individualizado, además de brindar un oportuno asesoramiento genético familiar.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Caracteriza la forma de presentación clínica de seis pacientes diagnosticados con el SCdL, originarios y procedentes en su totalidad de la Región de Antofagasta, resaltando la importancia en su seguimiento clínico. Describe, además su principal causa etiopatogénica, el cual destaca tres variantes en heterocigosis en el gen *NIPBL* y una en el gen *SMC3*, no descritas previamente en la literatura.

Resumen

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno genético poco frecuente causado por variantes patogénicas en los genes relacionados con la regulación de la transcripción de la cohesina. Presenta un fenotipo clínico muy heterogéneo, con amplia variabilidad en su severidad. **Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos y moleculares en pacientes con el diagnóstico de SCdL. **Pacientes y Método:** Estudio observacional y descriptivo realizado en pacientes con SCdL evaluados entre el 01 de abril de 2020 y 01 de abril de 2024 en la Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta. Se utilizó el algoritmo diagnóstico sugerido por la primera declaración del consenso internacional para el SCdL, y los resultados de los estudios genéticos fueron analizados. **Resultados:** Se incluyeron seis pacientes entre 0 a 17 años, cuatro varones. El retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual, la presencia de sinofris, alteraciones en nariz, labios e hipertrichosis, se confirmó en todos los pacientes. Las variantes en heterocigosis en el gen *NIPBL* fue

Palabras clave:

Cornelia de Lange;
Sinofris;
NIPBL;
Asesoramiento
Genético

encontrada en 5/6 pacientes (83.33%), clasificadas todas como patogénicas y asociadas a casos de SCdL clásico. Cuatro de las variantes descritas en este estudio, no se encuentran informadas previamente en la literatura. **Conclusiones:** Las alteraciones neurológicas, dismorfia facial e hipertrichosis estuvieron presente en la totalidad de pacientes estudiados. Las variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *NIPBL* representaron la primera causa etiopatogénica, lo cual nos permite un oportuno asesoramiento genético familiar.

Abstract

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare genetic disorder caused by pathogenic variants in genes related to the regulation of cohesin transcription. It presents a very heterogeneous clinical phenotype, with wide variability in severity. **Objective:** To describe the clinical and molecular findings in patients diagnosed with CdLS. **Patients and Method:** Observational and descriptive study conducted in patients with CdLS evaluated between April 1, 2020, and April 1, 2024, at the Clinical Genetics Unit, Pediatrics Service, of the *Hospital Regional de Antofagasta*. The diagnostic algorithm suggested by the first international consensus statement for CdLS was used, and the results of the genetic studies were analyzed. **Results:** Six patients aged 0–17 years were included; 4 were male. Global developmental delay and/or intellectual disability, the presence of synophrys, abnormalities of the nose and lips, and hypertrichosis were confirmed in all patients. Heterozygous variants in the *NIPBL* gene were found in 5/6 patients (83.33%), all classified as pathogenic and associated with cases of classic CdLS. Four of the variants described in this study have not been previously reported in the literature. **Conclusions:** Neurological alterations, facial dysmorphism, and hypertrichosis were present in all patients studied. Heterozygous pathogenic variants in the *NIPBL* gene represented the main etiopathogenic cause, allowing for timely family genetic counseling.

Keywords:

Cornelia de Lange;
Synophrys;
NIPBL;
Genetic Counseling

Introducción

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL; OMIM# 122470, 300590, 610759, 614701, 300882, 620568)¹⁻⁵, es un trastorno genético poco frecuente causado por variantes patogénicas en los genes relacionados con la regulación de la transcripción de la cohesina (tabla 1)^{1,6}. Presenta un fenotipo clínico muy heterogéneo y con amplia variabilidad en su severidad^{1-3,6,7}, caracterizado por presentar retraso en el crecimiento prenatal y/o posnatal¹⁻⁵, trastorno del desarrollo e intelectual^{1-5,7}, epilepsia², trastorno del espectro autista^{1,2}, trastornos de conducta¹⁻⁴, ansiedad, hiperactividad con déficit de atención¹, conductas autolesivas^{1,2}, miopía, pérdida de audición y dificultad para la alimentación². Las malformaciones craneofaciales son distintivas e incluyen microbraquicefalia^{2,3,5}, cejas arqueadas³, sinofris, pestañas largas, puente nasal deprimido, nariz corta con fosas nasales antevertidas, *filtrum* largo, labio superior delgado^{2,3}, comisuras labiales hacia abajo², erupción dental tardía³, dientes pequeños, muy espaciados o ausentes, paladar alto y micrognatia^{2,3}. Otros hallazgos comunes incluyen defectos de reducción de las extremidades superiores que van desde la ausencia total de los antebrazos hasta anomalías falángicas sutiles^{1-3,5,7}, hipertrichosis², y alteraciones multisistémicas como cardiopatía congénita (defectos del tabique)², anomalías gastrointestinales⁸, renales,⁹ y genitales². La historia na-

tural de la enfermedad incluye múltiples alteraciones crónicas, por lo que es fundamental planificar y abordar adecuadamente el seguimiento de los individuos afectados⁵.

El SCdL fue descrito por la pediatra Cornelia de Lange en 1933 en dos niñas no relacionados con características clínicas similares¹⁰. Por su parte, Meinecke y Hayek en 1990,¹¹ informaron que Vrolik en 1849 y Brachmann en 1916, describieron casos con fenotipo similar^{12,13}. El primer caso en Chile fue publicado en 1968, aunque anteriormente Núñez y Urrizola habían presentado un caso en la Sociedad de Pediatría de Concepción¹⁴. Broitman y col¹⁵ en 1980 presentaron una serie de cuatro casos clínicos. La incidencia estimada es de entre 1 en 10.000 - 30.000 nacidos vivos²⁻⁵, y puede ser posiblemente mayor debido a casos leves no detectados².

El SCdL es causado por variantes haploinsuficientes de genes que codifican componentes del complejo de cohesina o proteínas que regulan su carga y reciclaje⁸. Se encuentra asociado a variantes patogénicas en el gen *NIPBL* (OMIM *608667), en 60-70% de los casos aproximadamente y cursan con un fenotipo clásico^{1,2,4}. Por su parte, las variantes en los genes *SMC1A* (OMIM *300040), *SMC3* (OMIM *606062), *RAD21* (OMIM *606462), *HDAC8* (OMIM *300269)^{1,4}, y *MAU2* (OMIM *614560)⁹, son responsables de 10-15% de los casos^{1,4}, y en 15% de los casos no se cuenta con diag-

Tabla 1. Patrón de herencia, genes y locus descritos según el tipo de SCdL¹⁻⁶

Tipo	Patrón de herencia	OMIM	Gen	Locus	OMIM
SCdL 1	AD	122470	<i>NIPBL</i>	5p13.2	608667
SCdL 2	XLD	300590	<i>SMC1A</i>	Xp11.22	300040
SCdL 3	AD	610759	<i>SMC3</i>	10q25.2	606062
SCdL 4	AD	614701	<i>RAD21</i>	8q24.11	606462
SCdL 5	XLD	300882	<i>HDAC8</i>	Xq13.1	300269
SCdL 6	AD	620568	<i>BRD4</i>	19p13.12	608749

SCdL: Síndrome de Cornelia de Lange; OMIM: Por sus siglas en inglés, herencia Mendeliana en el hombre en línea; AD: Autosómico dominante; XLD: Ligado al cromosoma X dominante.

nóstico molecular⁹. Los portadores de variantes en los genes *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4* (OMIM *608749) y *ANKRD11* (OMIM *300269), se presentan en gran medida con la forma no clásica o atípica¹, mientras que las variantes patogénicas en el gen *HDAC8* se han relacionado con formas clásicas y no clásicas^{1,2}. El objetivo de este estudio es describir los hallazgos clínicos y moleculares de los pacientes con el diagnóstico de SCdL.

Pacientes y Método

Estudio observacional y descriptivo realizado en pacientes con diagnóstico clínico y con confirmación

molecular de SCdL evaluados en el Policlínico de Genética Clínica en el Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, desde el 01 de abril de 2020 a 01 de abril de 2024. A través de un instrumento de recolección de datos previamente revisado y aprobado por dos expertos, se registraron los antecedentes familiares, personales y se construyó la genealogía en cada caso. Se utilizó el algoritmo diagnóstico sugerido por la primera declaración del consenso internacional para el SCdL¹⁶, el cual se le asigna un puntaje de acuerdo con la presencia de las características cardinales o sugestivas en el paciente, y cuya sumatoria asignará la clasificación correspondiente (tabla 2). Los resultados de los estudios genéticos (panel para SCdL y trastor-

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico sugerido por la declaración de consenso¹⁶, en los pacientes estudiados

	Puntaje	1	2	3	4	5	6
<i>Características cardinales</i>							
Sinofris y/o cejas gruesas	2	+	+	+	+	+	+
Nariz corta, puente nasal cóncavo, y/o punta nasal respingada	2	+	+	+	+	+	+
Filtrum largo y/o liso	2	+	+	-	-	+	+
Labio superior fino y/o comisuras labiales hacia abajo	2	+	+	+	+	+	+
Oligodactilia y/o adactilia	2	+	+	-	-	+	-
Hernia diafragmática congénita	2	-	-	-	-	+	-
<i>Características sugestivas</i>							
Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual	1	+	+	+	+	+	+
Retraso del crecimiento prenatal	1	+	+	+	+	+	-
Retraso del crecimiento postnatal	1	+	+	+	+	+	-
Microcefalia (prenatal y/o posnatal)	1	+	+	-	+	+	-
Manos pequeñas y/o pies	1	+	-	+	-	+	-
Quinto dedo corto	1	-	-	-	-	-	-
Hipertricosis	1	+	+	+	+	+	+
Total	-	16	15	11	11	18	10

SCdL clásico: ≥ 11 puntos, de los cuales al menos 3 son características cardinales. CdLS no clásico: 9 o 10 puntos, de los cuales al menos 2 son características cardinales. 4 a 8 puntos, de los cuales al menos 1 es cardinal: se indican pruebas moleculares para SCdL. < 4 puntos: insuficiente para indicar pruebas moleculares para CdLS. *Unilateral izquierda.

Tabla 3. Variantes génicas encontradas en los pacientes estudiados.

Paciente	Sexo	Gen	Variante	Cigocidad	Clasificación	Referencia
1	M	<i>NIPBL</i>	c.3406G>T (p.Glu1136*)	Heterocigoto	Patogénica	-
2	M	<i>NIPBL</i>	Delección (Exones 2-32)	Heterocigoto	Patogénica	17
3	F	<i>NIPBL</i>	c.3316C>T (p.Arg1106*)	Heterocigoto	Patogénica	18
4	M	<i>NIPBL</i>	c.64+1G>A (sitio donante de empalme)	Heterocigoto	Patogénica	-
5	F	<i>NIPBL</i>	c.6249+5G>A (Intrónica)	Heterocigoto	Patogénica	-
6	M	<i>SMC3</i>	c.2752_2754del (p.Asp918del)	Heterocigoto	Variante de significado incierto	-

F: Femenino; M: Masculino.

nos relacionados o secuenciación de exoma) fueron igualmente analizados. Se cuenta con aprobación de los tutores legales, para la realización de los estudios genéticos, obtención análisis y presentación de datos, mientras se resguarde la identificación de los pacientes estudiados.

Resultados

Se incluyeron seis pacientes entre 0 a 17 años, todos procedentes de la Región de Antofagasta y de los cuales cuatro varones. En la totalidad de los casos, el propósito correspondió ser el único afectado en su familia y no se presentó el antecedente de consanguinidad parental.

En los dos casos con mayor puntuación según el algoritmo diagnóstico sugerido por la primera declaración de consenso, se realizó el diagnóstico prenatal de retraso del crecimiento y defecto de reducción en miembros superiores, sugiriendo el diagnóstico de SCdL. Entre las características cardinales, la presencia de sinofris y/o cejas gruesas, las alteraciones en nariz y en los labios y entre las características sugestivas, el retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual y la hipertriosis estuvo descrito en todos los casos (tabla 2). Adicionalmente, en cuatros casos se describió infecciones recurrentes, siendo las respiratorias las más comunes, y en 3/5 casos se describió trastorno de hiperactividad con déficit de atención, entre las alteraciones más comunes.

Las variantes en heterocigosis en el gen *NIPBL* fue encontrada en 5/6 pacientes (83,33%), clasificadas como patogénicas y dos de estas de tipo sin sentido (paciente 1 y 3). El caso con mayor puntuación según

el algoritmo diagnóstico sugerido por la declaración de consenso (paciente 5), presentó una variante intrónica que fue clasificada inicialmente como de significado incierto. Posterior a estudios de variante familiar a los progenitores sanos, el cual evidenció que se trataba una variante *de novo* en la paciente y estudios de predicción de esta se pudo reclasificar como patogénica (tabla 3). La única variante de significado incierto encontrada en estos casos fue del gen *SMC3*, y correspondió el único caso de SCdL no clásico. De las seis variantes descritas, cuatro no se encuentran previamente descrita en la literatura (tabla 3).

Discusión

Las variantes en el gen *NIPBL* correspondieron la principal causa en el presente estudio y en todos los casos correspondieron al SCdL clásico. La variante encontrada en el gen *SMC3* ha sido clasificada como de significado incierto y correspondió al único caso de SCdL no clásico, no obstante, el paciente presentó todas las características cardinales a nivel facial (Tabla 2 y 3). Los pacientes con variantes patogénicas en los genes *NIPBL*, *RAD21*, *SMC3*, *BRD4*, presentan un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que los individuos con variantes en los genes *SMC1A* y *HDAC8*, muestran un patrón de herencia ligado al cromosoma X^{3,6}. Menos del 1% de los individuos con SCdL con patrón de herencia autosómico dominante heredan la variante de un padre afectado, mientras que las variantes ligadas al cromosoma X suelen ser *de novo*³. La hipótesis de un mosaicismo en la línea germinal ha sido también descrita⁶. Todos los casos en el presente

estudio fueron nuevos en sus familias, con patrón de herencia autosómico dominante, aspecto importante a conocer el momento de impartir el asesoramiento genético familiar.

Las variantes patogénicas sin sentido en el gen *NIPBL* dan como resultado un fenotipo más severo. Las variantes cambio de sentido y deleciones sin cambio en el marco de lectura en los genes *NIPBL* y *SMC1A*, *SMC3* dan como resultado una forma más leve de la enfermedad. Las variantes patogénicas sin sentido y las deleciones en el marco del dominio HEAT de la proteína *NIPBL* dan como resultado un fenotipo grave, lo que sugiere que el gen, el tipo de variante y el dominio proteico son importantes en la determinación del fenotipo⁷. Los pacientes portadores de variantes patogénicas sin sentido en el gen *NIPBL* (1 y 3) presentaron puntuaciones de 16 y 11 puntos según el algoritmo diagnóstico sugerido por la declaración de consenso, por su parte la paciente (5) con mayor puntuación presentó una variante intrónica que fue reclasificada como patogénica (Tabla 2 y 3). La literatura está dominada por información de genotipo y fenotipo de grupos de población de América del Norte y Europa⁷, por lo que la descripción local de las características clínicas-moleculares del SCdL es necesaria para conocer la forma de presentación en la región y poderla comparar con posteriores estudios nacionales o de América Latina.

El SCdL clásico se presenta más comúnmente a partir de variantes que forman unidad estructural y/o reguladora en el funcionamiento del complejo multiproteico profundamente conservado de cohesina^{1-4,6}, una maquinaria celular que realiza numerosos procesos biológicos que son esenciales para la supervivencia celular, como regulación en el emparejamiento de las cromátidas hermanas, reparación del ADN^{2-4,6}, replicación del ADN, duplicación del centrosoma², mantenimiento de la estabilidad y organización genómica^{4,9}, y la regulación de la expresión génica^{1-3,6,9}. Por su parte, los fenotipos de SCdL no clásico o más leves a menudo se atribuyen a variantes en genes que codifican unidades estructurales del complejo de cohesina (*SMC1A*, *RAD21*, *SMC3*) o proteínas asociadas a cohesina (*ANKRD11*, *BRD4*, entre otras)^{1,6}. Sin embargo, las líneas celulares de los individuos con SCdL no presentan defectos de cohesión, pero se observa una desregulación global de la expresión genética y puede ser considerada responsable de la aparición del fenotipo de la enfermedad⁴.

Recientemente, también se han identificado variantes en los genes *STAG1* (OMIM *604358), *KMT2A* (OMIM *159555), *SETD5* (OMIM *615743), *HDAC2* (OMIM *605164), *MAU2*, (OMIM *614560), *ZMYND11* (OMIM *608668), *MED13L* (OMIM *608771), *PHIP* (OMIM *612870) y *EP300* (OMIM *602700), causan SCdL o un fenotipo similar⁷. Se han

identificado variantes patogénicas en *ANKRD11* que previamente se sabía que causaban el síndrome KBG en pacientes con fenotipo similar al CdLS, por lo que se seguirán identificando genes causantes y mecanismos epigenéticos adicionales dentro del espectro².

La mayoría de los casos de SCdL se diagnostican clínicamente al momento del nacimiento. Sin embargo, ciertas características fenotípicas permiten una detección prenatal durante la ecografía del segundo y tercer trimestre, como retraso del crecimiento en el segundo trimestre, un aumento de la translucidez nucal en el primer trimestre, además perfil facial típico que incluye micrognatia, un labio superior prominente y un puente nasal deprimido con fosas nasales antevertidas². En dos casos de esta serie se sugirió el diagnóstico prenatal de SCdL ante la presencia de retraso del crecimiento intrauterino y defecto de reducción en miembros superiores.

En el 2018, se publicó la primera declaración de consenso internacional que describe un sistema de puntuación para clasificar la gravedad del síndrome¹⁶, basándose en un algoritmo diagnóstico detallado basado en la combinación de características cardinales y sugestivas, y puede ser seguido fácilmente por los pediatras ante la sospecha del diagnóstico⁹. Una puntuación ≥ 11 confirma el diagnóstico clínico de SCdL clásico, incluso en ausencia de un diagnóstico molecular⁴. En esta descripción de casos se usó esta declaración para describir la variabilidad fenotípica de los pacientes estudiados (Tabla 2). El seguimiento clínico debe ser multidisciplinario, temprano e individualizado en estos pacientes, ante la afectación de diferentes sistemas y severidad del fenotipo.

En particular, la mayoría de estos genes asociados previamente con trastornos del desarrollo neurológico que comparten una superposición fenotípica parcial con el SCdL, como el síndrome de Rubinstein-Taybi (OMIM #180849, #613684), el síndrome KBG (OMIM #148050), el síndrome de Coffin-Siris (OMIM #135900), el síndrome de Wiedemann-Steiner (OMIM #605130) Kabuki (OMIM #147920, #300867)^{3,4}, y síndrome de CHOPS (OMIM #616368)⁹, constituyen los principales diagnósticos diferenciales.

Conclusiones

Se presenta una serie de seis casos de SCdL, cinco de ellos pertenecientes al tipo clásico, el cual, las alteraciones neurológicas, dismorfia facial e hipertricosis estuvo presente en la totalidad de pacientes estudiados. Todos los SCdL clásicos fueron asociados a variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *NIPBL*, correspondiendo la principal causa etiológica al igual como esta descrito en la literatura y requerida para impar-

tir un oportuno asesoramiento genético familiar. Tres variantes en este gen no habían sido descritas previamente, por lo que se resaltan los hallazgos moleculares del SCdL en los pacientes estudiados en la Región de Antofagasta y constituye la primera serie de casos en el país que cuenta con confirmación molecular.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ng R, O'Connor J, Summa D, Kline AD. Neurobehavioral and developmental profiles: genotype-phenotype correlations in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):111. doi: 10.1186/s13023-024-03104-1.
- Iftikhar A, Barnes K, Figueroa M, Francis AP. Early prenatal diagnosis of Cornelia de Lange's syndrome with whole-exome sequencing: A case report. *AJP Rep*. 2024;14(1):e31-3. doi: 10.1055/s-0043-1776149.
- Conti B, Rinaldi B, Rimoldi M, et al. Chung-Jansen syndrome can mimic Cornelia de Lange syndrome: Another player among chromatinopathies? *Am J Med Genet A*. 2023;191(6):1586-92. doi: 10.1002/ajmg.a.63164.
- Parenti I, Kaiser FJ. Cornelia de Lange syndrome as paradigm of chromatinopathies. *Front Neurosci*. 2021;15:774950. doi: 10.3389/fnins.2021.774950.
- Selicorni A, Mariani M, Lettieri A, Massa V. Cornelia de Lange syndrome: From a disease to a broader spectrum. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1075. doi: 10.3390/genes12071075.
- Tehrani Fateh S, Mohammad Zadeh N, Salehpour S, et al. Comprehensive review and expanding the genetic landscape of Cornelia-de-Lange spectrum: insights from novel mutations and skin biopsy in exome-negative cases. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):20. doi: 10.1186/s12920-024-01798-7.
- Seymour H, Feben C, Nevondwe P, et al. Mutation profiling in South African patients with Cornelia de Lange syndrome phenotype. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(1):e2342. doi: 10.1002/mgg3.2342.
- Foglia M, Guarrera L, Kurosaki M, et al. The *NIPBL*-gene mutation of a Cornelia de Lange syndrome patient causes deficits in the hepatocyte differentiation of induced Pluripotent Stem Cells via altered chromatin-accessibility. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):439. doi: 10.1007/s00018-024-05481-z.
- Ascaso Á, Arnedo M, Puisac B, et al. Cornelia de Lange spectrum. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024;100(5):352-62. doi: 10.1016/j.anpede.2024.04.012.
- de Lange C. *Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis)*. *Arch Med Enfants*. 1933;36:713-9.
- Meinecke P, Hayek H. Brief historical note on the Brachmann-de Lange syndrome: A patient closely resembling the case described by Brachmann in 1916. *Am J Med Genet*. 1990;35:449-50. doi: 10.1002/ajmg.1320350328.
- Brachmann W. A case of symmetrical monodactyly, representing ulnar deficiency, with symmetrical antecubital webbing and other abnormalities, (dwarfism, cervical ribs, hirsutism) *Jarb Kinder Phys Erzie*. 1916;84:225-35.
- Vrolik W. *Tabulae ad illustrandam embryogenesisin hominis et mammalium tam naturalem quam abnormem*. Amstelodami; London, UK: 1849.
- Oroz J, Duarte J. Síndrome Cornelia de Lange. *Pediatría (Chile)* 1968;11:125.
- Broitman H, Heredia F, Campos D. Síndrome Cornelia de Lange. *Rev Chilena Pediatr*. 1980;51(1):55-8.
- Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-66. doi: 10.1038/s41576-018-0031-0.
- Gervasini C, Parenti I, Picinelli C, et al. Molecular characterization of a mosaic *NIPBL* deletion in a Cornelia de Lange patient with severe phenotype. *Eur J Med Genet*. 2013;56(3):138-43. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.
- Nizon M, Henry M, Michot C, et al. A series of 38 novel germline and somatic mutations of *NIPBL* in Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet*. 2016;89(5):584-9. doi: 10.1111/cge.12720.