



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE MEDICINA



PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DE SAÚDE – PRAPS/FAMED/UFU

COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – COREMU/UFU

RAFAEL CORREA DE FARIA

Abordagem odontológica de indivíduos com Síndrome Cornélio de Lange: uma série de casos

Uberlândia

2020

RAFAEL CORRREA DE FARIA

Abordagem odontológica de indivíduos com Síndrome Cornélio de Lange: uma série de casos

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Residência em Pacientes com Necessidades Especiais.

Área de concentração: Atenção Integral ao Paciente com Necessidades Especiais

Orientadora: Késia Lara dos Santos Marques

Uberlândia

2020



Hospital de Clínicas
de Uberlândia

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE (UNI E MULTIPROFISSIONAL) – PRAPS/FAMED/UFU
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – COREMU/UFU

APENDICE VII

ATESTADO DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE PROGRAMA

Atesto para os devidos fins que Rafael Correa de Faria defendeu o Trabalho de Conclusão de Residência - TCR do PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA DA SAÚDE (UNI E MULTIPROFISSIONAL) DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – PRAPS/FAMED/UFU com o título *“ABORDAGEM ODONTOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME CORNÉLLA DE LANGE: UMA SÉRIE DE CASOS”*, às 8 horas do dia 5 de fevereiro de 2020, frente à banca composta pelos membros

Titulares:

Profa. Me. Késia Lara dos Santos Marques

Unidade: FOUFU.

Prof. Dr. Alex Moreira Hérvai

Unidade: FOUFU.

Profa. Dra. Érica Rodrigues M. de A. Rezende

Unidade: FAMED/UFU.

Suplente:

Profa. Dra. Fabiana Sodré de Oliveira

Unidade: FOUFU.

tendo sido:

- ☒ APROVADO(A)
☐ REPROVADO(A)

Por ser verdade firmo o presente.

Uberlândia, 5 de fevereiro de 2020.

Eliane Maria de Carvalho
Profa. Dra. Eliane Maria de Carvalho

Presidente da CO-TCR

Jadiane Dionísio
Profa. Dra. Jadiane Dionísio

Presidente da COREMU – Coordenadora PRAPS/FAMED/UFU

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente, por todas as adversidades e oportunidades que me levaram a vivenciar esse momento.

Minha gratidão à Universidade Federal de Uberlândia, com todo o corpo docente e servidores, que me permitiram cursar e aprender a profissão que escolhi para minha vida. Especialmente, ao Setor de Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia, onde pude aprender muito mais que Odontologia, mas também respeito, amor ao próximo e admiração à todos que fizeram parte da minha formação.

Agradeço à minha orientadora Késia Lara dos Santos Marques, pela paciência e suporte demonstrado durante esses anos de parceria, além da amizade que eu espero levar para vida e todos os nossos próximos estudos.

Agradeço aos pais que participaram deste estudo e, além disso, a todos os responsáveis e cuidadores de pessoas com deficiência que mostram diariamente o quão fortes e batalhadoras as pessoas podem ser.

Deixo o meu muito obrigado aos pacientes que eu tive o prazer de atender durante toda residência. Em particular, ao Lucas, que nos proporcionou uma lição de vida e hoje está morando com Deus.

Meus agradecimentos aos meus pais e irmã, por todo amor e incentivo que me proporcionaram durante esses anos, bem como o apoio e suporte necessário para a conclusão desse estudo.

Agradeço aos meus amigos e colegas de residência pela parceria e assistência propiciada ao longo dessa fase da vida acadêmica.

Em suma, a todos que fizeram parte da minha formação direta ou indiretamente deixo o meu muito obrigado.

RESUMO

A Síndrome Cornélia de Lange (SCdL) é uma anomalia congênita rara com características dismórficas, deficiência intelectual, microcefalia, hipertricose, anormalidades nos membros, retardo no crescimento, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e outras malformações associadas. O objetivo do presente estudo foi descrever quatro casos de pacientes com SCdL e investigar os aspectos clínicos da síndrome, com ênfase no ponto de vista odontológico e multidisciplinar desses indivíduos. Os relatos de casos são relevantes, uma vez que agrupar pessoas com distúrbios específicos facilita a troca de informações e conhecimento científico entre profissionais, familiares e cuidadores, da mesma forma que identificar diferenças é importante para adequar os cuidados à esses indivíduos. Logo, infere-se que a equipe odontológica desempenha um papel importante na saúde dos pacientes com SCdL, visto que o acompanhamento específico das condições bucais destes indivíduos pode refletir positivamente no estado de saúde geral dos mesmos. Contudo, o manejo e condutas para o paciente com essa deficiência requer uma maior atenção com relação às suas condições sistêmicas e individuais.

Palavras-chave: Síndrome Cornélia de Lange. Doenças Raras. Saúde Bucal.

ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a rare congenital anomaly with dysmorphic characteristics, intellectual disability, microcephaly, hypertrichosis, skeletal limb abnormalities, growth disturbance, neuropsychomotor development delay and other associated malformations. The aim of this study was to describe four cases of patients with CdLS and to investigate the clinical aspects of the syndrome, with emphasis on the dental and multidisciplinary point of view of these individuals. The case reports are relevant, since grouping people with specific disorders facilitates the exchange of information and scientific knowledge between professionals, family members and caregivers, in the same way that identifying differences is important to tailor care to these individuals. Therefore, it is inferred that the dental team plays an important part in the health of patients with CdLS, as the specific monitoring of the oral conditions of these individuals can reflect positively on their general health status. However, the management and conduct for patients with disabilities requires greater attention in relation to their systemic and individual conditions.

Keywords: Cornelia de Lange Syndrome. Rare Diseases. Oral Health.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVO.....	11
3	METODOLOGIA.....	12
4	DESENVOLVIMENTO.....	13
5	DISCUSSÃO.....	19
6	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Cornélia de Lange (SCdL, OMIM: 122470, 300590, 300882, 610759, 614701) é uma anomalia congênita rara com características dismórficas, restrição de crescimento intrauterino, deficiência intelectual, microcefalia, hipertricrose, anormalidades nos membros, retardo no crescimento, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e outras malformações (BARISIC et al., 2008; BERGERON; CHANG; ISHMAN, 2019; ZAMBRELLI et al., 2016). Inicialmente, a SCdL foi relatada pelo médico Winfried R. C. Brachmann em 1916, porém foi descrita pela primeira vez em 1933 pela médica pediatra Cornelia Catharina de Lange a quem atribuiu-se o nome da síndrome (SZTAJNBERG et al., 1973; WERNECK; MARÇALLO, 1972).

Os distúrbios específicos relatados na SCdL podem estar associados a alterações clínicas de vários órgãos ou sistemas que interferem na condição de saúde geral dos indivíduos, tais como manifestações cardiovasculares, gastrointestinais, musculoesqueléticas, craniofaciais, neuropsiquiátricas oftalmológicas e anomalias geniturinárias (BERGERON; CHANG; ISHMAN, 2019; FRANÇA et al., 2009). A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a disfagia, frequentemente observadas, são capazes de causar dificuldades significativas na alimentação (FRANÇA et al., 2009; KLINE et al., 2007; MARIANI et al., 2016).

A prevalência precisa da SCdL é desconhecida, mas estima-se que seja de 1-10/100.000 nascidos vivos (KINJO et al., 2019). Segundo Barisic et al., (2008) a prevalência da forma clássica de SCdL é de 1,24/100.000 nascimentos ou 1: 81.000 nascimentos e a prevalência geral de SCdL em 1,6-2,2/100.000, conforme dados extraídos do banco de dados da Vigilância Europeia de Anomalias Congênicas (EUROCAT). No Brasil, não há dados oficiais sobre a prevalência da SCdL, porém a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, do Ministério da Saúde, utiliza a estimativa e os parâmetros mundiais que a enquadram como rara (BRASIL, 2014).

O termo Doença Rara (DR) designa qualquer doença que acomete uma pequena porcentagem da população, além da ampla variedade de sinais e sintomas que dependem da doença e de suas expressões individuais (SOUZA et al., 2019). Os parâmetros brasileiros consideram que DRs são aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100 mil habitantes, ou seja, 1,3 pessoas a cada duas mil (BRASIL, 2014).

A SCdL é causada por mutações em genes envolvidos no desenvolvimento e na função de uma rede de proteínas que regula a separação de cromátides irmãs durante a divisão celular, chamado complexo de coesina (GRADOS; ALVI; SRIVASTAVA, 2017; ZAMBRELLI et al.,

2016). Até o momento foram identificadas mais de 300 mutações potencialmente causais em genes relacionados à coesina, incluindo o gene principal de coesina NIPBL localizado no cromossomo 5, bem como SMC1A e SMC3 no cromossomo 10, RAD21 e HDAC8 (MANNINI et al., 2013). Assim, a maioria dos casos das mutações são esporádicas com um amplo espectro de anomalias fenotípicas (AVAGLIANO; BULFAMANTE; MASSA, 2017).

Em relação a esse espectro, a associação genótipo-fenótipo é comum, dependendo do gene causador e do tipo de mutação. Entretanto, uma mutação idêntica pode estar associada a fenótipos muito diferentes, o que sugere um papel de outros fatores genéticos ou ambientais modificadores (DE GRAAF et al., 2017). Além disso, famílias com pais saudáveis mostram uma recorrência da síndrome nos filhos, sugerindo o mosaicismismo germinativo como uma possível causa da recorrência em irmãos (AVAGLIANO; BULFAMANTE; MASSA, 2017).

Em 1993, Van Allen et al. propuseram um sistema de classificação de pessoas com SCdL que consiste em três tipos: I "clássicos", II "leves" e III "fenocópias" (FRANÇA et al., 2009; TOKER et al., 2009). Os clássicos apresentam alterações faciais e esqueléticas características, deficiência de crescimento intrauterino, retardo psicomotor de moderado a profundo, além das principais malformações que resultam em incapacidade grave ou morte; já os leves têm características faciais semelhantes e anormalidades menos pronunciadas (FRANÇA et al., 2009). As fenocópias tem manifestações fenotípicas relacionadas a aneuploidias cromossômicas ou exposições teratogênicas (TOKER et al., 2009).

No entanto, de acordo com a Primeira Declaração de Consenso Internacional sobre o diagnóstico e tratamento da SCdL em 2018, os indivíduos são classificados com o fenótipo clássico ou não clássico (KLINE et al., 2018). Além das características citadas anteriormente, os indivíduos clássicos apresentam características faciais cardinais como sinofre, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, filtro labial longo e lábio superior fino, baixa implantação dos cabelos e das orelhas, micrognatia e prognatismo maxilar (MONTES; SILDARRIAGA; ISAZA, 2006). Os identificados como não clássicos apresentam síndromes com fenótipo semelhante causado por variantes patogênicas nos genes envolvidos na atividade da coesina (KLINE et al., 2018).

No que diz respeito às DRs, os relatos de caso representam um desenho de estudo relevante para o avanço do conhecimento científico em saúde (CAREY, 2010). Apesar das limitações metodológicas, a observação de pacientes pode contribuir para a compreensão de etiologia, patogênese, história natural e tratamento de doenças particularmente raras (CAREY, 2010). Pouco tem sido descrito sobre as alterações na região bucomaxilofacial, em especial de interesse odontológico, assim sendo, descrevemos neste estudo uma série de casos com SCdL

que compareceram no Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia, com o intuito de explorar características bucomaxilofaciais e as alternativas terapêuticas utilizadas no atendimento dos agravos bucais específicos desses indivíduos.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi descrever quatro casos de pacientes com SCdL e investigar os aspectos clínicos da síndrome, com ênfase no ponto de vista odontológico e multidisciplinar desses indivíduos.

3 METODOLOGIA

Os responsáveis pelos indivíduos com SCdL foram convidados para a participação do estudo após as consultas odontológicas de seus respectivos filhos no Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia, ressaltando que a não participação não acarretaria em nenhum prejuízo ou benefício deles no tratamento oferecido. Após o esclarecimento de dúvidas e assentimento dos responsáveis, foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos responsáveis para que optassem pela participação ou não no estudo proposto. Após a assinatura dos mesmos, foi realizada a pesquisa documental em prontuários médico e odontológico a fim de extrair dados sobre a saúde dos indivíduos.

Os dados gerais de saúde foram coletados por meio de tabelas com as principais características da SCdL (Tabela 1 e 2) foram elaboradas pelos próprios autores e preenchidas após a inclusão dos indivíduos no estudo. Os demais dados foram obtidos por meio de pesquisa nos prontuários destes indivíduos, a fim de comparar as expressões individuais características entre os casos desta síndrome rara.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de SCdL que compareceram em consultas odontológicas no Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia e que os responsáveis legais concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos os indivíduos que não tinham o diagnóstico confirmado de SCdL; indivíduos que os responsáveis decidiram não participar do estudo após a assinatura do TCLE; indivíduos que não foi possível localizar seu responsável legal.

Os riscos consistiram na identificação do indivíduo e que informações pessoais fossem reveladas, no entanto, os autores limitaram os dados à informações sobre saúde geral e bucal dos indivíduos. Os benefícios para comunidade científica consistem em fornecer informações sobre diferentes casos de indivíduos com SCdL. Além disso, o benefício social reside na informação relatada que poderá auxiliar pais e profissionais que lidam com outros casos de indivíduos com essa DR.

4 DESENVOLVIMENTO

As características gerais e bucomaxilofaciais dos pacientes estão agrupadas nas Tabela 1 e 2.

4.1 Caso 1

Paciente do sexo masculino, 32 anos de idade, segundo filho de pais não consanguíneos, nasceu de parto eutócico, pré-termo, período gestacional de 37 semanas, sem intercorrências no período neonatal e pré-natal. Ao nascimento apresentou peso 1800g, 38 cm de comprimento, perímetro cefálico 29 cm, microcefalia, micrognatia, hipoplasia de membros e genitália, face síndrômica (lanugem frontal, sinofre, cílios longos, raiz nasal baixa e dorso curto, hipoplasia de asas nasais, lábios finos com comissuras labiais para baixo), orelha displásica, pescoço curto com sobra de pele, limitação de extensão dos cotovelos, hipotonia de eixo, hipertonia de membros, choro fraco e sopro cardíaco. O exame radiográfico dos membros superiores mostrou encurtamento dos ossos do antebraço, ausência de ulna direita (D), dos 3º, 4º e 5º dedos bilateralmente, pequeno coto medialmente ao 2º quirodáctilo esquerdo (E) e exostose no terço médio da ulna esquerda. Adicionalmente, apresentou cariótipo 46, XY, normal. Com 5 meses e 17 dias, ao exame físico já apresentava dados positivos para a SCdL (peso 3400g, estatura 52 cm e perímetro cefálico de 35 cm), entretanto, o diagnóstico de SCdL clássico só foi definido quando completou 1 ano e 9 meses de idade.

O paciente supracitado compareceu ao centro de especialidade odontológica com 18 anos de idade, e no exame clínico apresentou cáries extensas e alterações gengivais importantes (periodontite generalizada). Com 19 anos de idade, apresentou aumento volumétrico na face D com comprometimento do dente canino superior (53), o qual foi submetido à exodontia. Durante a intervenção cirúrgica observou-se sangramento excessivo à manipulação, irregularidade óssea e enfartamento ganglionar D. Diante disso, foi colhido o material para análise anatomopatológica (biópsia incisional – 4 anos depois) cujo resultado associado aos resultados de exames de imagem complementares (radiográficos e tomografia computadorizada), confirmaram o diagnóstico de lesão central de células gigantes (LCCG), lesão benigna, podendo apresentar-se agressiva. Em função da alta demanda terapêutica e comportamento não colaborador do paciente, com 26 anos de idade, após consenso do corpo clínico e consentimento da mãe, optou-se por tratamento odontológico sob anestesia geral, para a realização de exodontias múltiplas. Depois da intervenção cirúrgica houve melhora expressiva das características inicialmente apresentadas em função da LCCG e da condição odontológica

precária. Não foi realizada a biópsia excisional do tumor visto que o mesmo apresentou características clínicas e tomográficas que sugeriram a estabilização do tumor. Após cinco anos de acompanhamento, os exames evidenciaram irregularidades e heterogeneidade do osso maxilar, com lesão lítica a direita, com bordas escleróticas sem sinais de agressividade, sinais de polipose sinusal associada a pansinusopatia. Em linhas gerais, estes achados foram semelhantes aos observados inicialmente, denotando que não houve alterações evolutivas significativas, exceto pela ausência dos elementos dentários. Com 27 anos de idade, o paciente foi diagnosticado com hérnia de hiato tipo III, DRGE, dermatite seborreica, dermatite atópica, eczema atópico crônico em pernas, intertrigo em virilha e com 32 anos de idade observou-se giroversão gástrica com indicação de gastrostomia, fundoaplicatura e hiato plastia. O paciente, sem queixas, seguiu em acompanhamento clínico (quadrimestral) e tomográfico (anual) para monitoramento da LCCG (Figura 1) até os 32 anos de idade.



Figura 1: A e B - Características fenotípicas encontradas. C -Tomografia computadorizada de crânio, corte coronário evidencia presença de exostose de maxilar D, respeitando a córtex, sem componente de partes moles, com estrutura dentária em seu interior, que se prolonga até o seio maxilar deste lado. D - Aspecto histológico da LCCG. São observados vários agregados do parênquima lesional, permeando as trabéculas ósseas medulares. Nestas áreas, os focos da lesão são aparentemente circunscritos com relativa separação do tecido medular normal (setas).

4.2 Caso 2

Paciente do sexo feminino, 37 anos, primeira filha de pais consanguíneos, primos em 1º grau, nasceu de parto cesária. No período gestacional de 40 semanas foi relatado movimento intrauterino de baixa intensidade, circular de cordão e cianose neonatal. Ao nascimento apresentou peso de 1850g e crescimento pondero-estatural abaixo do percentil 3. Ao exame físico (Figura 2) foi verificado face pequena, órbitas fundas, fendas palpebrais com obliquidade para cima, hipertricose, sinofre, cifose cervical, mãos pequenas com clinodactilia do 5º dedo, bilateralmente, alargamento das falanges distais das mãos e grande artelho, sindactilia parcial entre o segundo e terceiro artelhos bilateralmente, atraso da idade óssea, hipoplasia de primeiro arco costal esquerdo e déficit de crescimento. Cariótipo 46, XX normal. Manifestou crise convulsiva aos 3 meses de idade (uso de medicações para controle) e infecção urinária frequente com refluxo vesico uretral. Foi diagnosticada com SCdL aos nove anos de idade. Conforme relato da mãe, mediante consultas médicas de rotina, a paciente apresentou ainda refluxo gastroesofágico, sopro cardíaco, alterações visuais (catarata e panus), dificuldade de comunicação, de deglutição, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, além de episódios recorrentes de pneumonia aspirativa.

Compareceu ao centro de especialidade odontológica para a primeira consulta em com 24 anos de idade exibindo ao exame clínico lesões cariosas extensas e gengivite difusa. Em função da condição bucal e do comportamento não colaborador, foi indicado tratamento odontológico sob anestesia geral onde foram realizadas restaurações, exodontias e tratamento da gengivite. A paciente segue em acompanhamento quadrimestral em ambulatório para a manutenção da saúde bucal, foi levada novamente à Centro Cirúrgico sob anestesia geral com 30, 33 e 36 anos de idade pela necessidade de tratamento odontológico.



Figura 2: Caso 2 - Características fenotípicas.

4.3 Caso 3

A paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, compareceu ao centro odontológico especializado para tratamento pela primeira vez com 3 anos de idade. Na anamnese e história médica, a mãe relatou Diabetes Mellitus (DM) gestacional. Filha de pais não consanguíneos (mãe com 30 anos e pai com 32 anos), a paciente é a terceira filha do casal; nasceu com 35 semanas e 4 dias, de parto cesária devido à bradicardia fetal causada pelo sofrimento fetal ao mecônio espessado (líquido amniótico meconiado), manifestou desconforto respiratório caracterizando o quadro de Síndrome de Aspiração Meconial; pesando 1805g e com 40 cm de altura, com índice de APGAR 5/10, sendo considerada Recém-Nascida (RN) pré-termo adequada para idade gestacional. Além disso, a paciente nasceu com hipoglicemia, displasia auricular, estrabismo e cardiopatia congênita (persistência do canal arterial e forame oval patente). A paciente apresentou o cariótipo: 46, XX, sem anormalidades, foi diagnosticada com SCdL não-clássica aos 2 anos de idade e desde então faz o acompanhamento genético. Na história médica foi relatado convulsões febris aos 2 anos e 10 meses de idade, depois de um resfriado comum, e aos 3 anos de idade, após uma otite; e, desde então, está em acompanhamento com a equipe neuropediátrica e em tratamento com Fenobarbital. Apresenta também perda auditiva neurossensorial grave ascendente bilateral, utilizando o Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI) retroauricular tipo C para melhora auditiva.

Ao exame clínico geral (Figura 3), pode-se perceber o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldade de comunicação, hirsutismo e a clinodactilia do 5º dedo da mão, sendo a única anormalidade de membros. Observou-se características faciais típicas: sinofre, cílios longos, implantação baixa da orelha, ponte nasal baixa, narinas antevertidas, filtro do lábio superior longo, lábios finos e comissura labial para baixo (boca em “carpa”). Com 3 anos de idade, apresentou cárie nos dentes 54 e 64, sendo realizado tratamento restaurador em ambulatório. Após o tratamento, a paciente continuou comparecendo às consultas odontológicas de prevenção e manutenção de saúde bucal, em que foram realizadas também as sessões de manejo comportamental. Os achados bucais incluem palato ogival, prognatismo maxilar, micrognatia, arco dentário de Baume misto (tipo II superior e I inferior), experiência anterior de cárie e acúmulo de cálculo nos dentes, principalmente nos primeiros molares superiores decíduos.



Figura 3: Caso 3 - Características fenotípicas faciais, implantação baixa da orelha e característica bucal.

4.4 Caso 4

A paciente do sexo feminino, 4 anos de idade, irmã da paciente do caso 3, foi atendida em centro de especialidades odontológicas para tratamento e acompanhamento odontológico pela primeira vez com 6 meses de idade.

A paciente é a quarta dos cinco filhos do casal, em que somente as duas com SCdL tem algum tipo de deficiência. Na anamnese e história médica, a mãe relatou novamente Diabetes Mellitus (DM) gestacional. A paciente nasceu prematura de 33 semanas e 1 dia por parto cesárea com restrição do crescimento intrauterino, apresentou apneia e cianose; então, foi realizada a Ventilação com Pressão Positiva e a RN iniciou a respiração após dois ciclos; apresentou o peso de 1392g e altura 38,5cm, índice APGAR 7/9, com desconforto respiratório nas primeiras horas de vida. Além disso, foi observado fenda palatina, icterícia precoce, hérnia inguinal bilateral, quadros de hiperbilirrubinemia indireta indeterminada e taquipneia transitória do RN. Diante desse quadro, a RN foi levada para a Unidade de Terapia Intensiva, onde ficou 21 dias até sua recuperação. Durante a institucionalização, foi realizado a correção cirúrgica das hérnias inguinais e o exame do cariótipo que demonstrou o resultado normal (46, XX), já o diagnóstico de SCdL foi confirmado posteriormente. Desde o nascimento houve a hipótese diagnóstica de SCdL não-clássica, uma vez que apresentava características fenotípicas semelhantes à irmã diagnosticada com a síndrome.

Recebeu alta hospitalar com dieta via oral, porém após 1 semana, começou a apresentar engasgos, cianose e apneia com as mamadas. Foi diagnosticada com refluxo e disfagia grave, sendo indicada a colocação da sonda de gastrostomia. Atualmente, ainda apresenta disfagia orofaríngea moderada com predomínio da fase oral e broncoespasmos, por isso faz uso de Beclometasona.

Com 1 mês de idade, apresentou hemorragia intracraniana grau II do lado esquerdo no eletroencefalograma (imagem hiperecótica de matriz germinativa com protrusão ventricular

ipisilateral) e está em acompanhamento com a equipe de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia desde então.

A paciente começou o acompanhamento odontológico desde bebê, sendo realizado consultas de prevenção e manutenção de saúde bucal. As características físicas gerais e faciais (Figura 4) foram semelhantes as descritas para a irmã (caso 3), mas apresentou, adicionalmente, bruxismo, atraso na erupção dos dentes decíduos, presença de biofilme dentário visível e sem experiência anterior de cárie.



Figura 4: Caso 4 - Características fenotípicas e bucal.



Figura 5: A e B – Paciente do caso 3 durante a escovação e fio dental.

C e D – Paciente do caso 4 utilizando a técnica de desvio de atenção com vídeos e durante o atendimento.

5 DISCUSSÃO

A idade gestacional média encontrada neste estudo foi de 36,25 semanas e o peso médio ao nascer foi de 1699g, média de idade materna no parto foi de 30 anos, sendo os resultados compatíveis com o estudo de Hei et al. (2018) que constatou que a idade gestacional média foi de 35 (entre 33 a 40) semanas e idade materna no parto foi de 30 anos (± 4 anos), exceto com relação ao peso médio ao nascer que foi de 2091g (± 465 g), portanto com valor acima do resultado encontrado no presente estudo.

Nesse relato foram abordados, entre outros, os casos de duas irmãs que apresentam a SCdL, que assim como Werneck e Marçallo (1972), sugeriram a hipótese de herança simples, que poderia ser autossômica recessiva para alguns e dominante para outros. Entretanto, Beratis et al. (1971) concluíram que a síndrome é compatível com herança poligênica, discordando da hipótese de um único gene, sendo assim, a gravidade e predisposição genética são dependentes da média dos genes contributários da família.

O comportamento alterado na SCdL relatado por Mulder et al. (2016) descreve que os principais distúrbios observados na síndrome são o Transtorno do Espectro Autista (TEA), o comportamento autolesivo, a ansiedade, a agressão e a discrepância de linguagem expressivo-receptiva. No presente estudo, essas alterações comportamentais foram observadas principalmente nos casos 1 e 2; entretanto, nos casos 3 e 4, durante a consulta odontológica observou-se um comportamento cooperativo e não foi noticiada nenhuma atitude desse aspecto pelos responsáveis. Vale ressaltar que as questões comportamentais e os diagnósticos psiquiátricos específicos que incluem ansiedade, transtorno de déficit de atenção, características do TEA, automutilação, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo, podem estar presentes na SCdL e geralmente agravam com o avanço da idade, como foi observado nos casos 1 e 2 (KLINE et al., 2007).

Todos os casos apresentaram dificuldade na comunicação, entretanto nos casos 3 e 4 não foram observados problemas de socialização. Os resultados encontrados por Nelson et. al. (2017) corroboram com este estudo, onde compararam indivíduos com Síndrome de Down e SCdL. Os resultados sugeriram que os indivíduos com SCdL têm uma dificuldade específica com o início da fala, resultando em uma redução acentuada na verbalização, principalmente quando há demandas sociais envolvendo o início da conversa, esta dificuldade também foi observada neste estudo, nos casos 1 e 2.

A paciente do caso 3 apresentou cardiopatia congênita (persistência do canal arterial e forame oval patente) com resolução espontânea e deficiência auditiva. Em uma pesquisa de 2017 com 149 pacientes com SCdL, Casas et al. (2017) constatou que 34,9% possuíam cardiopatia congênita; dentre eles, defeitos septais 50%, estenose pulmonar 27% e coarctação da aorta 9,6%. A hipoacusia é usualmente relatada em pacientes com fenótipos graves de SCdL (CASAS et al., 2017), mas também foi encontrado nesse caso específico. Ainda no mesmo estudo, foi determinada que a incidência varia de acordo com o gene que foi afetado: HDAC8+ (60%), NIPBL+ (33%) e SMC1A+ (28,5%). No entanto, o diagnóstico da paciente não foi conclusivo quanto ao gene afetado, não podendo estabelecer uma relação direta.

Algumas evidências indicam que mutações nos genes reguladores do complexo da coesina foram identificadas em vários tipos de neoplasias, contudo, a incidência de malignidade não parece aumentar em pacientes com SCdL (SANTORO et al., 2016).

O caso 1 apresentou LCCG, trata-se de uma lesão intraóssea benigna que consiste em um tecido fibroso celular com múltiplos focos hemorrágicos, agregados de células gigantes multinucleadas e, algumas vezes, fragmentos de trabéculas ósseas (DE LANGE; VAN DEN AKKER; VAN DEN BERG, 2007; SHOLAPURKAR; PAI; AHSAN, 2008). O comportamento clínico da LCCG nos ossos maxilares varia de uma lesão de crescimento lento e assintomático à agressiva, com dor, capaz de provocar perfuração cortical e reabsorção óssea, e ainda, alterações assimétricas na face e deslocamentos dentários (ÜNAL et al., 2006; VERED et al., 2007).

Ao exame radiográfico a LCCG apresenta-se como uma lesão radiolúcida unilocular ou multilocular, com margens bem definidas ou não. Microscopicamente, consiste em células gigantes com distribuição uniforme em meio a um estroma colagenoso rico em células fusiformes e ovaladas com elevada taxa mitótica e densidade vascular. Podem ser detectadas calcificações distróficas ou ossificações metaplásicas, especialmente na periferia da lesão (DE LANGE; VAN DEN AKKER; VAN DEN BERG, 2007; GUPTA et al., 2013; MATOS et al., 2013). Neste contexto, o caso 1 descrito neste estudo mostrou achados clínicos, radiográficos e histológicos semelhantes aos descritos na literatura (Figura 1).

Nos casos 1 e 2, o principal distúrbio gastroenterológico encontrado foi o refluxo gastroesofágico, com destaque para o primeiro caso que possui estômago em posição ectópica, com dificuldades na alimentação relatada. A mudança na posição do órgão em questão poderia sugerir dificuldade na realização de gastrostomia, se necessário, entretanto essa confirmação só seria obtida após avaliação médica especializada.

A paciente relatada no caso 4 apresentou Disfagia Orofaríngea e dieta nutricional via gastrostomia, esta característica também foi relatada por Foroni et al. (2010), em que avaliaram-se crianças com SCdL e disfagia orofaríngea, onde foram observadas alterações nos aspectos sensório-motores orofaciais e comprometimento na biomecânica da deglutição em todos os pacientes avaliados. A paciente descrita neste relato foi diagnosticada como moderada com predomínio na fase oral.

Atualmente, a pesquisa na área odontológica busca aprimorar o conhecimento sobre as relações entre DR e a cavidade bucal, encontrar novas alternativas de tratamento, adaptar as existentes e proporcionar conforto para o paciente (MOLINA-GARCIA et al., 2016). Em 2016, Molina-Garcia et al. realizou uma revisão sistemática sobre o impacto clínico das DRs na saúde odontológica, defendendo a necessidade de incorporar na prática a prevenção e o monitoramento sistemáticos desses pacientes, a fim de diminuir a incidência de patologias orais associada a DRs.

O entendimento sobre o papel do cirurgião-dentista no tratamento de pessoas com SCdL é de suma importância, uma vez que não se limita apenas à execução técnica preventiva e terapêutica, mas também no gerenciamento comportamental e condicionamento de tais pacientes, aliados à interação com a equipe multiprofissional, crucial para oferecer atendimento odontológico de qualidade. Há relatos na literatura de que esses pacientes correm maior risco de desenvolver lesões de cáries dentárias, problemas ortodônticos e hábitos parafuncionais, o que torna necessária uma avaliação minuciosa e uma intervenção precoce (SANDHU et al., 2015).

A prevenção de lesões de cárie dentária e promoção da saúde bucal começa com o estabelecimento de hábitos saudáveis na infância (BRECHER; LEWIS, 2018). Neste estudo, com a intervenção precoce e estimulação das pacientes e responsáveis sobre a importância da saúde bucal, os procedimentos realizados nos casos 3 e 4 foram exclusivamente preventivos.

O acompanhamento odontológico das irmãs (casos 3 e 4) é realizado em ambulatório juntamente com sessões de condicionamento e orientações de higiene bucal. Ambas apresentam comportamento colaborador frente aos procedimentos realizados, demonstrando grande capacidade de socialização e resposta positiva às consultas de prevenção. As técnicas de manejo comportamental são utilizadas comumente com as pacientes e obtemos bons resultados, principalmente com as técnicas dizer-mostrar-fazer, reforço positivo, distração e comunicação não verbal (Figura 5).

Os casos 1 e 2 foram submetidos ao tratamento odontológico sob anestesia geral, levando em consideração a condição bucal e o comportamento de ambos, além do histórico de

pneumonias aspirativas recorrentes no caso 2. Segundo dados da literatura, distúrbios do sono, da fala e das vias aéreas são relatados como manifestações frequentemente presentes nos indivíduos com SCdL (GOODBAN, 1993; ZAMBRELLI et al., 2016). Tais características sugerem que pessoas com SCdL apresentem um grau de risco cirúrgico mais alto quando submetidos a anestesia geral, quando comparados a crianças sem a síndrome. Esta avaliação baseia-se na maior prevalência de distúrbios obstrutivos, como laringomalácia e apneia obstrutiva do sono na CdLS (BERGERON; CHANG; ISHMAN, 2019). Estes aspectos foram levados em consideração no planejamento do tratamento proposto em ambos os casos neste estudo, respectivamente realizados com sucesso, sem intercorrências.

A combinação de sinais e sintomas define o fenótipo clássico da SCdL, subdividida em características específicas e outras menos específicas, mas que contribuem para o diagnóstico da síndrome. A SCdL clássica pode se reconhecer desde o nascimento por médicos especialistas com experiência, em função do padrão de crescimento, da aparência crânio-facial e malformação dos membros. Entretanto, nem todos os indivíduos com SCdL apresentam o fenótipo clássico, e os distúrbios observados neste grupo não clássico podem variar de leve a grave com diferentes graus de envolvimento facial e dos membros superiores e/ou inferiores, estas características estão previstas no Consenso Internacional sobre o diagnóstico e tratamento da SCdL realizado em 2018 e foram observados também neste estudo (KLINE et al., 2018). Os achados físicos, faciais e bucais apresentados no presente relato coincidem com as manifestações da SCdL encontradas na literatura.

Portanto, agrupar pessoas com DRs facilita a troca de informações e conhecimento científico entre profissionais, familiares e cuidadores, da mesma forma que identificar diferenças é importante para adequar os cuidados ao indivíduo afetado. A abordagem multiprofissional, diante do diagnóstico correto, contribui de forma efetiva no atendimento às necessidades pertinentes apresentadas no espectro da SCdL.

Tabela 1: Características natais e de diagnóstico da SCdL conforme relatos da literatura, encontradas neste estudo.

Casos		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Características Natais	Idade da mãe	20	23	30	33
	Idade gestacional	37 semanas	40 semanas	35 semanas	33 semanas
	Tipo de parto	Eutócito	Cesária	Cesária	Cesária
	Peso	1800g	1850g	1805g	1392g
	Altura	38 cm	38 cm	40 cm	38,5 cm
	Intercorrência no parto	-	Circular de cordão e cianose neonatal	Síndrome de Aspiração Meconial	Cianose e apneia
	Microcefalia	+	-	-	-
	Dificuldade na alimentação	+	+	-	+
Características de Diagnóstico	Idade de diagnóstico	1 ano e 9 meses	9 anos	2 anos	1 mês
	Cariótipo	46, XY	46, XX	46, XX	46, XX
	Acompanhamento Genético	+	+	+	+
	Relação com tumores	+	-	-	-

Tabela 2: Características gerais, faciais e bucais da SCdL conforme relatos da literatura, encontradas neste estudo.

Casos		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Características Gerais	ADNPM	+	+	+	+
	Epilepsia	-	+	+	-
	Atraso no crescimento	+	+	+	+
	SUPERIORES	+	+	+	+
	INFERIORES	+	-	-	+
	Clinodactilia do 5º dedo da mão	+	-	+	+
	Pés em dorso flexão bilateral	+	-	-	-
	Hipertrofia muscular	+	-	-	-
	Hipertonía muscular	+	-	+	+
	Deficiência intelectual	+	+	+	+
	Dificuldade de comunicação	+	+	+	+
	Autoagressão	+	+	-	-
	Cardiopatía congênita	+	+	+	-
	Disfunção respiratória	-	+	+	+
	Disfunção gastroesofágicas	+	+	-	+
	Gastrostomia	+	-	-	+
	Anomalias genitourinárias	+	+	-	+
	Disfunção oftalmológica	+	+	+	-
	Disfunção no sistema imune	-	-	+	+
	Deficiência auditiva	-	-	+	-

Características Faciais	Hipertricose/Hirsutismo	+	+	+	+
	Sinofre	+	+	+	+
	Cílios longos	+	+	+	+
	Baixa implantação da orelha	+	+	+	+
	Ponte nasal baixa	+	+	+	+
	Narinas antevertidas	+	+	+	+
	Filtro do lábio superior longo	+	+	+	+
	Lábios finos e comissura labial p/ baixo	+	+	+	+
	Fissura palatina	-	-	-	+
	Palato ogival	+	+	+	+
	Prognatismo maxilar	-	-	+	+
	Micrognatia	+	-	+	+
Características bucais	Idade da primeira consulta odontológica	+	-	-	+
	Atraso na erupção dentária	+	-	-	+
	Microdontia	-	-	-	-
	Diastemas e espaçamentos	-	-	+	+
	Hábitos parafuncionais	+	-	-	+
	Experiência anterior de cárie	+	+	+	-
	Lesões de cárie	+	+	-	-
	Alterações periodontais	+	+	+	+

6 CONCLUSÃO

Com base nesse relato, infere-se que a equipe odontológica desempenha um papel fundamental na saúde dos pacientes com SCdL, uma vez que o acompanhamento específico das condições bucais destes indivíduos pode refletir positivamente no estado de saúde geral dos mesmos. Contudo, o manejo e condutas para o paciente com essa deficiência requer uma maior atenção com relação às suas condições sistêmicas e individuais. Além disso, observa-se uma escassez de artigos disponíveis com essa temática específica na literatura até o presente momento. Sendo assim, é imprescindível que ocorram mais pesquisas sobre o tema, para que facilite a aquisição e o compartilhamento de conhecimentos, que possam auxiliar outros profissionais e responsáveis em suas condutas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- AVAGLIANO, L.; BULFAMANTE, G. P.; MASSA, V. Cornelia de Lange syndrome: To diagnose or not to diagnose in utero? **Birth Defects Research**, Hoboken, v. 109, n. 10, p. 771-777, jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1045>.
- BARISIC, I. et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. **American Journal of Medical Genetics Part A**, New York, v. 146A, n. 1, p. 51-59, jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32016>.
- BERATIS, N. G.; HSU, L. Y. F.; HIRSCHHORN, K. Familial de Lange syndrome. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 2, n. 3, p. 170-176, abr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1971.tb00274.x>.
- BERGERON, M.; CHANG, K.; ISHMAN, S. L. Cornelia de Lange manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. **Laryngoscope**, St. Louis, p. 1-12, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.28169>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Diário Oficial da União. Brasília, 2014. Disponível em: <http://encurtador.com.br/ostFN>. Acesso em: 11 jun. 2019.
- BRECHER, E. A.; LEWIS, C. W. Infant Oral Health. **Pediatric Clinics Of North America**, Philadelphia, v. 65, n. 5, p. 909-921, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.016>.
- CAREY, J. C. The importance of case reports in advancing scientific knowledge of rare diseases. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 686, p. 77-86, out. 2010. DOI: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_5.
- CASAS, A. A. et al. Síndrome de Cornelia de Lange: incidencia de cardiopatía congénita en 149 pacientes. **Medicina Clínica**, Madrid, v. 149, n. 7, p. 300-302, out. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.051>.
- DE GRAAF, M. et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, Istanbul, v. 9, n. 4, p. 366-370, dez. 2017. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4349>.
- DE LANGE, J.; VAN DEN AKKER, H. P.; VAN DEN BERG, H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 104, n. 5, p. 603-615, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.04.003>.
- FRANÇA, D. C. C. et al. Clinical, morphological and genetic characteristics of Cornélia de Lange syndrome. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 30, n. 1, p. 55-58, 2009.
- FORONI, P. M. et al. Disfagia orofaríngea em crianças com síndrome Cornélia de Lange. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 12, n. 5, p. 803-810, abr. 2010. DOI:

<https://doi.org/10.1590/S1516-18462010005000111>.

GOODBAN, M. T. Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v. 47, n. 7, p. 1059-1063, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470725>.

GRADOS, M. A.; ALVI, M. H.; SRIVASTAVA, S. Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome. **Current Opinion in Psychiatry**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 92-96, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000311>.

GUPTA, M. et al. Central giant cell granuloma of the maxilla. **BMJ Case Reports**, London, v. 2013, n. 7, p. bcr2013009102–bcr2013009102, mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009102>.

HEI, M.; GAO, X.; WU, L. Clinical and genetic study of 20 patients from China with Cornelia de Lange syndrome. **BMC Pediatrics**, London, v. 18, n. 1, p. 1-6, fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1004-3>.

KINJO, T. et al. A case of Cornelia de Lange syndrome: difficulty in prenatal diagnosis. **Case Reports in Obstetrics and Gynecology**, New Delhi, v. 2019, n. 3, p. 1-3, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4530491>.

KLINE, A. D. et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, Hoboken, v. 145C, n. 3, p. 248-260, ago. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30137>.

KLINE, A. D. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 19, n. 10, p. 649-666, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>.

MANNINI, L. et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome. **Human Mutation**, New York, v. 34, n. 12, p. 1589-1596, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22430>.

MARIANI, M. et al. Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients. **American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics**, Hoboken, v. 172, n. 2, p. 206-213, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31502>.

MATOS, F. et al. Lesão central de células gigantes agressiva: relato de caso e revisão dos aspectos atuais. **Revista de Odontologia da UNESP**, Marília, v. 38, n. 5, p. 324-327, 2013.

MOLINA-GARCIA, A. et al. Impact of rare diseases in oral health. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valência, p. 587-594, sep. 2016. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.20972>.

MONTES, M. L.; SILDARRIAGA, W.; ISAZA, C. Description of a case of Cornelia de Lange syndrome. Contribution to better ante-natal and post-natal diagnoses. **Colombia Medica**, Cali, v. 37, n. 4, p. 323-327, 2006.

MULDER, P. A. et al. Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, London, v. 59, n. 4, p. 361-366, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13361>.

NELSON, Lisa et al. An experimental study of executive function and social impairment in Cornelia de Lange syndrome. **Journal Of Neurodevelopmental Disorders**, London, v. 9, n. 1, p. 1-15, set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9213-x>.

SANDHU, M. et al. Dental management of Cornelia de Lange syndrome: a rare case report. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, New Delhi ,v. 9, n. 2, p. ZD12-ZD14, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11225.5597>.

SANTORO, C. et al. Unusual association of non-anaplastic Wilms tumor and Cornelia de Lange syndrome: Case report. **BMC Cancer**, London, v. 16, n. 1, p. 2-5, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2402-2>.

SHOLAPURKAR, A.; PAI, K.; AHSAN, A. Central giant cell granuloma of the anterior maxilla. **Indian Journal of Dental Research**, Ahmedabad, v. 19, n. 1, p. 78, 2008. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.38938>.

SOUZA, I. P. et al. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 3683-3700, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.17822019>.

SZTAJNBERG, M. et al. Síndrome Brachmann-de Lange: a propósito de três casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 96-104, jun. 1973. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1973000200003>.

TOKER, A. S. et al. Dental findings in Cornelia de Lange syndrome. **Yonsei Medical Journal**, Seoul, v. 50, n. 2, p. 289-292, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.2.289>.

ÜNAL, M. et al. Central giant cell reparative granuloma of the mandible caused by a molar tooth extraction: special reference to the maneuver of drilling the surgical field. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 70, n. 4, p. 745-748, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.09.014>.

VERED, M. et al. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 226-239, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.05.020>.

WERNECK, L. C.; MARÇALLO, F. A. Síndrome de Cornelia de Lange. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 353-357, 1972. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1972000400012>.

ZAMBRELLI, E. et al. Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics**, Hoboken, v. 172, n. 2, p. 214-221, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31497>.