

EL SÍNDROME DE LANGER GIEDION, DE CORNELIA DE LANGE Y COMORBILIDAD: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

THE LANGER GIEDION SYNDROME, CORNELIA DE LANGE AND COMORBIDITY: A LITERATURE REVIEW

Sonia Játiva Noella (autora del TFM)

Claudia Grau Rubio (directora TFM)

Universidad de Valencia

Síntesis Trabajo Final de Master (Master Universitario de Educación Especial Universidad de Valencia), 2015.

Resumen: Los Síndromes de Langer Giedion (LGS) y el de Cornelia de (CdLS) son síndromes congénitos raros, causados por una alteración cromosómica y pueden aparecer comórbidos. Ambos se caracterizan por anomalías esqueléticas, retraso del crecimiento, rasgos faciales distintivos y específicos, y discapacidad intelectual en severidad variable. Se presenta una revisión bibliográfica, de artículos publicados en el periodo 2010-2015, sobre ambos síndromes y su comorbilidad. Se han seleccionado para su análisis 33 artículos, con el objetivo de determinar el estado de la literatura científica actual. En los resultados se observa cómo las publicaciones relacionadas con estos síndromes pertenecen en su mayoría al ámbito de la Medicina y la Genética, en detrimento de otras áreas como la Neurociencia, la Psicología, y las Ciencias Sociales y, asimismo, que las publicaciones sobre el LGS se centran en la descripción del genotipo, el fenotipo físico y las enfermedades asociadas, mientras que las del CdLS describen además aspectos del fenotipo conductual.

Palabras clave: Síndrome Langer Giedion; Síndrome Cornelia de Lange; comorbilidad; fenotipo; fenotipo conductual.

Abstract: Langer-Giedion Syndrome (LGS) and Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) are two rare congenital syndromes, caused by a chromosomal abnormality, which can cause comorbidity. Both syndromes are characterized by skeletal abnormalities, growth retardation, distinctive and specific facial features and intellectual disabilities of varying degrees of severity. A literature review is presented, since 2010 to 2015, on both syndromes and comorbidity, together with the analysis of 33 articles, in order to determine the status of the current literature. Final results show that the majority of the publications about these syndromes belongs to the field of Medicine and Genetics at the expense of other areas such as Neuroscience, Psychology and Social Sciences. It is also clear from this study that publications on LGS focus on the description of the genotype, phenotype and associated physical illnesses, however, CdLS also describe aspects of the behavioral phenotype.

Keywords: Langer Giedion syndrome; Cornelia de Lange syndrome; comorbidity, phenotype; behavioral phenotype.

1. Introducción

El síndrome de Langer Giedion (LGS)

El (LGS) está causado por una microdelección del segmento cromosómico 8q 23.3-q24.11 en hemocigosis, que produce la pérdida de copias funcionales de los genes EXT1 y TRPS1 (Pereza et al., 2011). La afectación del EXT1 es la responsable del desarrollo de múltiples exostosis cartilaginosa, que causan dolor por la compresión de los nervios y los vasos sanguíneos. El defecto en el TRPS1 causa un síndrome malformativo con disformismo craneofacial, anomalías esqueléticas y talla baja (Mass et al., 2015; Terrádez et al., 2015).

El LGS es una de las tres variantes del síndrome Trico-rino-falángico (TRPS), el tipo II, de mayor gravedad (Tsang et al., 2013 y Shawky et al., 2014).

Se caracteriza por: anomalías cráneo-faciales y esqueléticas, disformismo facial (Pereza et al., 2011), microcefalia, hiperextensión y displasia articular, osteoartritis temprana, enfermedades degenerativas de caderas en la adultez temprana, baja estatura, piel redundante, nevus y (Ruiz et al., 1985; El Achkar et al., 2006; Leu et al., 2014; Salenti et al., 2015), epífisis en forma de cono, exostosis cartilaginosa múltiples en costillas y vertebras (Ruiz et al., 1985; Shawky et al., 2014; Salenti et al., 2015), infecciones respiratorias y alteraciones endocrinológicas (El Achkar et al., 2006; Mass et al., 2015).

En cuanto al disformismo facial, el LGS presenta cabello fino, ralo y de crecimiento lento, con alopecia del tercio distal de las cejas, que suelen ser espesas y pestañas largas y rizada; nariz en forma de pera con el filtro nasal alargado, la punta ancha y los orificios nasales antevertidos; y orejas prominentes, labio superior fino y el surco naso-labial más alargado de lo habitual (Ruiz et al., 1985; El Achkar et al., 2006; Chen et al., 2013; Nagori et al., 2014; Salenti et al., 2015).

En cuanto al desarrollo cognitivo: discapacidad intelectual (DI), de leve a moderada, y dificultades de aprendizaje (Mass et al., 2015).

El Síndrome Cornelia de Lange (CdLS)

El CdLS es un síndrome congénito raro, un desorden genéticamente heterogéneo que afecta a múltiples órganos y sistemas y caracterizado por retraso en el crecimiento pre y postnatal, hirsutismo, malformaciones en las extremidades superiores y discapacidad intelectual (DI) de severidad variable (Boyle et al., 2014).

El genotipo se relaciona con diversas mutaciones heterogéneas en cinco genes: NIPBL, localizado en la región cromosómica 5p13.2; SMC1A, en la Xp11.22; SMC3, en la 10q25.2; HDAC8, en la Xq13.1; y el RAD21, en la región cromosómica 8q24.11 (afectada también en el Síndrome de Langer Giedion) (Castronovo et al., 2010; Boyle et al., 2014).

Los genes NIPBL, SMC1A, SMC3 y HDAC8 están involucrados en la estructura y regulación, durante la mitosis y meiosis, de las cohesinas, implicadas en el mantenimiento y la reparación neural, en la expresión genética, en la reparación de daños en el ADN (Rodrigo et al., 2014) y en la regulación de las proteínas implicadas en la respuesta al estrés oxidativo (Nelson et al., 2014).

El fenotipo depende del gen afectado (Boyle *et al.*, 2014):

- Características faciales típicas (SMC3, RAD21, NIPBL), con cejas más pobladas y puente nasal ancho (SMC1A) y párpados caídos y base nasal ancha (HDAC8).
- Anormalidades en las extremidades (braquidactilia y clinodactilia) con severidad media (SMC3, SMC1A, HDAC8), además de las anteriores en el cúbito y radio (RAD21); y con mayor severidad: clinodactilia en el 5º dedo o ausencia de antebrazos, con implantación de los dedos a nivel del codo (NIPBL).
- Anormalidades vertebrales (RAD21).
- Reflujo gastroesofágico (SMC3, RAD2, SMC1A, HDAC8, NIPBL).
- Anormalidades de los órganos mayores (corazón y riñones) y cierre de la fontanela retrasada (HDAC8).
- Malformaciones cardíacas, gastrointestinales y urogenitales (NIPBL).
- DI media/moderada (SMC3, RAD21, SMC1A), severa (HDAC8) y profunda (NIPBL).
- Retraso en el crecimiento pre y post natal (SMC3, SMC1A, HDAC8, NIPBL) y postnatal (RAD21).

Este síndrome se caracteriza por: rasgos faciales particulares, alteraciones en las extremidades y retraso del desarrollo pre y postnatal con retraso psicomotor y/o mental (Castronovo *et al.*, 2010), talla baja, sinofridia micrognatia, braquidactilia, anomalías vertebrales e hipotonía (Terrádez *et al.*, 2015), malformación en los sistemas del neurodesarrollo, craneofacial, gastrointestinal y musculo-esquelético (Dogan *et al.*, 2010).

Todas las áreas del desarrollo intelectual suelen estar afectadas, siendo el lenguaje la más afectada y la memoria visual/espacial la más preservada (Gil *et al.*, 2010).

Los problemas de comportamiento son frecuentes, destacando hiperactividad y déficit de atención, agresividad, autolesiones, timidez extrema, perseverancia, comportamiento obsesivo-compulsivo, depresión, rasgos autistas (comportamientos restrictivos y estereotipados, ausencia de contacto ocular, intereses restringidos, etc.) (Nakanishi *et al.*, 2011; Nelson *et al.*, 2014), trastornos del sueño y ansiedad social (Ajmone *et al.*, 2014).

Comorbilidad

Respecto a la comorbilidad en los dos síndromes, son pocas las referencias bibliográficas (Chen *et al.*, 2013; Cappucio *et al.*, 2014; Salenti *et al.*, 2015; Terrádez *et al.*, 2015). El origen genético de ambos está ligado al cromosoma 8q (en el CdLS cuando está afectado el gen RAD21).

2. Método

Los artículos seleccionados para los dos síndrome y la comorbilidad lo han sido según los siguientes criterios: artículos publicados en el periodo 2010-2015; redactados en inglés y español; trabajos no teóricos; indexados en SCOPUS y complementariamente en PsycINFO, Google Scholar y Dialnet; y que respondan a las palabras clave: Langer Giedion Syndrome, Cornelia de Lange Syndrome, y Langer Giedion Syndrome AND Cornelia de Lange Syndrome. Tras refinar las búsquedas iniciales, se incluyeron 33 artículos

3. Resultados

Las búsquedas en Google Scholar, Dialnet y Psycinfo no han sido concluyentes, por lo que presentamos los resultados de la búsqueda en SCOPUS.

Tabla 1

Búsqueda de artículos en SCOPUS

Términos de búsqueda	Nº artículos	Medicina	Psicología	Neurociencia	Genética	Ciencias sociales	Otros
Langer Giedion Syndrome	54	54 100%	0 0%	0 0%	21 39%	0 0%	5 9%
Cornelia de Lange Syndrome	159	133 84%	7 4%	9 6%	82 51%	1 0,6%	35 22%
Langer Giedion Syndrome AND Cornelia de Lange Syndrome.	6	5 84%	0 0%	0 0%	6 100%	0 0%	0 0%

Nota: elaboración propia

Las publicaciones están clasificadas en más de un área, por lo que el número total de cada término de búsqueda no coincide con la suma de las publicaciones de cada área.

El porcentaje de publicaciones en el área de Medicina es muy superior (más del 84%), seguido de la Genética (de 100% a 39%), Psicología (de 0% a 7%), y Ciencias Sociales (de 0% a 1%). Los artículos referentes al LGS únicamente se clasifican en las áreas Medicina y Genética, mientras que los relacionados con el CdLS son más numerosos y diversificados en todas las áreas. A continuación, presentamos los resultados de los 33 artículos analizados.

Tabla 1

Análisis artículos Síndrome Langer Giedion

Autores	Área	Objetivo	Muestra	Método/ Instrumentos	Constructos evaluados	Resultados
Carvalho, <i>et al.</i>	Medicina	Describir a un sujeto con hemimelia tibial y deleción intersticial en 8q23.1-q24.12.	Sujeto de 17 años, adoptado y segundo hijo de padres no consanguíneos. Embarazo con complicaciones por la exposición del embrión a cocaína y alcohol.	✓ Exámenes físicos. ✓ Radiografías. ✓ Resonancia magnética (RM). ✓ Análisis del cariotipo en una muestra de sangre. ✓ Array- CGH (hibridación genómica).	✓ Apariencia facial. ✓ Anormalidades esqueléticas. ✓ Material genético del sujeto.	✓ Rasgos faciales típicos y microcefalia. ✓ Peso y altura bajos (retraso el crecimiento). ✓ Ausencia de la tibia izquierda y anomalidades en la derecha. ✓ Exostosis en el húmero y severa cifoscoliosis torácica secundaria. ✓ Deleción en el brazo largo del cromosoma 8q23.1-q24.12 (Array-CGH).
Pereza <i>et al.</i>	Genética	Describir a una paciente con deleción en la región 8q23.3-q24.13 y afectación del gen EXT1, pero no el TRPS1. Examinar los puntos de rotura molecular y el fenotipo en comparación con otros pacientes.	Niña nacida a término de un embarazo sin complicaciones. Segunda hija de una pareja sana, de padres caucásicos. Se le realizó análisis cromosómico por su disformismo facial, pubertad prematura y dislalia.	✓ Análisis cromosómico rutinario usando Trypsin-Giemsa (GTG). ✓ Sonda de amplificación dependiente de ligado múltiple (MLPA). ✓ Array-CGH.	✓ Material genético (sujeto y padres). ✓ Cariotipo. ✓ Puntos de rotura del material genético en la deleción y genes involucrados.	✓ Cariotipo de la paciente y de los padres normal (análisis citogenético). ✓ Una copia de los genes EXT1, EIF3S3 y SAMD12, y dos copias del TRPS1 en la paciente, pero no en los padres, lo que indica que la deleción es de novo (MLPA). ✓ Deleción de 7.5 MB en el segmento 8q23.3-q24.12, dejando el gen TRPS1 intacto (Array-CGH).

Schinzel <i>et al.</i>	Medicina	Describir a 4 pacientes.	Paciente 1: varón, evaluado por última vez a los 65 años. Paciente 2: varón, nacido en 1958. Paciente 3: varón, nacido en 1991. Paciente 4: varón, nacido en 1992.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Técnicas de bandas G para el análisis citogénico. ✓ Mapeo del material genético mediante análisis FISH (Análisis por hibridación fluorescente in situ). ✓ Análisis de la hibridación genómica con Feature Extraction software (v9.5.1). ✓ Análisis de la imagen con Agilent Genomic Workbench Lite Edition 6.5.0.18. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Material genético de los sujetos. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anomalías esqueléticas, ortopédicas, urológicas/genitales, y endocrinológicas en todos los casos. ✓ Resultados normales en los pacientes 2 y 3, mientras el 1 y 4 muestran una pequeña delección intersticial en el segmento 8q23/q24 (análisis citogénico). ✓ Se reduce la gravedad de los síntomas con la edad en todos los casos.
Min <i>et al.</i>	Genética	Describir a dos hermanos con una microdelección en la región cromosómica 8q23-q24 causada por una inserción parental.	Hermana de 20 años y hermano de 15 años con múltiples masas óseas, de padres no consanguíneos sin malformaciones óseas., con rostros y características y del TPRS II.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ SurePrint G3 Human Catalog 180K CGH-microarray. ✓ Mapeo del material genético mediante análisis (FISH). ✓ Técnicas de bandas G para el análisis citogénico. ✓ Reconstrucción del cariotipo con el protocolo estándar. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cambios cromosómicos. ✓ Material genético de la familia: dos hijos afectados, las hijas no afectas y los padres. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Delección de 7.29 mb en la región cromosómica 8q23-q24 en los dos hermanos afectados (Array-CGH). ✓ La delección incluye 21 genes, entre los que se encuentran el TRPS1 y EXT1. ✓ El genoma de la madre revela una microdelección de 1.29 mb en la región cromosómica 8q24.1, donde se encuentran los genes SNTB1 y HAS2, y no los genes TRPS1 y EXT1. ✓ Microdelección en las hermanas en la misma región que la madre, lo que explica que no desarrollen el LGS. ✓ Reorganización cromosómica en la madre (podría explicar la afectación en los dos hijos).
Cappuccio <i>et al.</i>	Genética	Niña con un reordenamiento cromosómico complejo.	Primera hija de padres sanos, con inteligencia normal.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Técnicas de bandas G para el análisis citogénico. ✓ Mapeo del material genético mediante análisis FISH ✓ Constitutional BoBs Kit y BoBsoftTM software. ✓ BlueGnome y BluFuse Software. ✓ Kit de síntesis de ADNc iScript ✓ Array-CGH ✓ Q SYBR Green Supermix 2X. 	<ul style="list-style-type: none"> Material genético del sujeto y padres. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cariotipo femenino con una aparente translocación recíproca equilibrada de novo (técnicas de bandas G y el mapeo mediante FISH). ✓ Delección intersticial en 8q23.3q24.1 y delección en 21q22.1, lo que confirma el LGS (Array-CGH). ✓ Monosomía 21q22.1. ✓ El reordenamiento cromosómico complejo podría explicar las manifestaciones atípicas del LGS en el sujeto.
Tsang <i>et al.</i>	Medicina	Resaltar la importancia de las radiografías de las manos para el diagnóstico de LGS. Describir las características de un caso.	Niño, de 4 años con DI y microcefalia que presenta deformidades en el pulgar derecho y huesos, y exostosis múltiples.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Análisis de las radiografías de las manos en diferentes momentos del desarrollo del niño. ✓ Test genético desconocido. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Malformación en la estructura ósea de las manos: braquidactilia, clinodactilia, exostosis y epífisis en forma de cono. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Las radiografías confirman la presencia de LGS. ✓ Test genéticos no concluyentes. ✓ No hay evidencia de delección o duplicación de la región cromosómica comúnmente afectada para LGS.
Leu <i>et al.</i>	Medicina	Describir a un paciente con	Paciente, de 20 años con	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Exploración física. ✓ Angiografía. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Características físicas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estatura baja, dismorfia facial, calvicie,

LGS y fistula dural arterio-venosa intracraneal.	diagnóstico temprano de LGS, que presenta delección en 8q24 y ataques epilépticos.	✓ Estado de los vasos sanguíneos y arterias.	exostosis, sindactilia de los dedos en el pie izquierdo, y la circunferencia craneal superior al 97 %.
--	--	--	--

Nagori <i>et al.</i>	Medicina	Diagnosticar una lesión ósea y multilocular en la mandíbula de un paciente con LGS.	Mujer, de 22 años y padres sanos, no consanguíneos, con baja estatura, DI media, y rasgos faciales dismórficos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Exploración intraoral. ✓ Exploración física. ✓ Estudio esquelético completo. ✓ Radiografía de las manos y muñecas. ✓ Análisis sangre. ✓ Ecocardiograma. ✓ Ecografía del abdomen y pelvis. ✓ Análisis cariotipo. ✓ Ortopantomografía. ✓ Tomografía computarizada. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Características físicas. ✓ Estructura esquelética. ✓ Edad ósea. ✓ Composición de la sangre. ✓ Cariotipo. ✓ Estructura bucal. ✓ Anormalidades en la estructura bucal. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baja estatura, orejas prominentes, nariz en forma de pera con puente nasal ancho, extremidades cortas y braquidactilia en manos y pies, muñecas y articulaciones interfalángicas hiperextensibles. ✓ Exostosis múltiples. ✓ Edad ósea 19 años. ✓ Análisis de sangre normal. ✓ Ecocardiograma normal. ✓ Útero y ovario izquierdo atrófico con amenorrea primaria. ✓ Cariotipo normal. ✓ Tumor en la mitad derecha de la mandíbula. ✓ Expansión buco lingual leve en la mitad derecha de la mandíbula.
Mass <i>et al.</i>	Genética	Delimitar el fenotipo, la historia natural, la variabilidad y correlación genotipo-fenotipo.	103 pacientes afectados con TPRS: 85 con TPRS I, 14 con TPRS II y 5 con TPRS I parcial o completamente eliminado.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Recopilación de datos a través de un cuestionario. ✓ Análisis de ADN con diferentes técnicas: FISH, MLPA y secuencia SANGER. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Material genético de los pacientes. ✓ Fenotipo. ✓ Crecimiento, desarrollo e historia natural. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Los pacientes con TPRS I no muestran DI, mientras que 2/3 de los sujetos con TPRS II, DI media o moderada. ✓ El retraso en el desarrollo motor se presenta asociado con el desplazamiento de cadera. ✓ Convulsiones no comunes. ✓ Miopía, discapacidad auditiva y hacinamiento dental. ✓ Anomalías cardíacas. ✓ Exostosis en los pacientes con TPRS II. ✓ Tamaño de las delecciones variables, sin puntos de ruptura comunes. ✓ El lugar de la mutación no afecta al grado de DI. ✓ Las mutaciones localizadas en el exón 6 tienen como consecuencia disformismos faciales más marcados.
Shawky <i>et al.</i>	Medicina	Expandir el espectro clínico del LGS.	Niño egipcio, de 4 años y medio con una delección (8q23.3 y 8q24.1).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Registro de los rasgos físicos. ✓ Examen abdominal, neurológico, genital y cardíaco. ✓ Radiografías de las manos y pecho. ✓ Ecocardiografía, ecografía abdominal de la 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rasgos físicos y faciales. ✓ Estructura ósea. ✓ Malformación ósea. ✓ Nivel cognitivo. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Características físicas y esqueléticas del LGS, retraso en el crecimiento y DI moderada, ptosis parcial bilateral, pestañas largas y metacarpianos cortos de ambos pulgares (no comunes a LGS).

Tabla 2

Análisis artículos Síndrome Cornelia de Lange

Autores	Área	Objetivo	Muestra	Método/ Instrumentos	Constructos evaluados	Resultados
Park <i>et al.</i> (2010a)	Genética	Describir tres pacientes coreanos con CdLS confirmado por análisis molecular y características clínicas.	Paciente 1: varón, tercer hijo de padres no consanguíneos. Paciente 2: de 6 años, segundo hijo de padres no consanguíneos, con baja estatura y peso, y retraso en la adquisición de hitos evolutivos básicos. Paciente 3: niña de 10 años, segunda hija de padres no consanguíneos, con baja estatura y retraso en la adquisición de los hitos evolutivos básicos y deficiencia auditiva en ambos oídos.	✓ Evaluación clínica. ✓ Análisis de las mutaciones cromosómicas.	✓ Características físicas. ✓ Estado de salud general. ✓ Mutaciones cromosómicas.	✓ Variaciones de la secuencia en el gen NIPBL en todos los pacientes. ✓ Paciente 1 muestra una mutación <i>frameshift</i> , con fenotipo más grave: retraso en el crecimiento y rasgos faciales distintivos, deficiencia de las extremidades, anomalías cardíacas, pérdida de audición y anomalías genitales. ✓ Paciente 2 muestra una mutación <i>missense</i> , con fenotipo más leve: retraso en el crecimiento y rasgos faciales distintivos. ✓ Paciente 3 sin mutación, con anomalías adicionales: ano perforado, agenesia renal y deficiencia auditiva.
Limongelli <i>et al.</i>	Medicina	Describir la asociación inusual entre CdLS y la cardiopatía hipertrófica en una niña con mutación en SMC1A.	Niña, de 6 años con retraso del crecimiento intrauterino cuyos padres muestran una historia clínica sin incidentes.	✓ Examen cardiovascular. ✓ Examen fenotipo físico. ✓ Ecocardiografía. ✓ Evaluación del metabolismo. ✓ Análisis del cariotipo.	✓ Características físicas. ✓ Estudio del corazón. ✓ Cariotipo. ✓ Metabolismo del sujeto.	✓ Fenotipo: microcefalia, sinofridia, fisuras palpebrales hacia abajo, pestañas largas y rizadas, bermellón del labio superior delgado, retraso moderado en los hitos del desarrollo y ausencia de habla. ✓ Hipertrofia ventricular severa y taquicardia (ecocardiografía). ✓ La evaluación del metabolismo excluye causas secundarias de la hipertrofia. ✓ Cariotipo normal.
Nakanishi <i>et al.</i>	Psicología	Describir los rasgos autistas. Relacionar los síntomas autistas con el género, la edad y el grado de DI.	49 pacientes con CdLS medio y moderado, seleccionados de una serie de familias del The CdLS Research Study.	✓ Escala de comportamiento adaptativo Vineland (VABS). ✓ Cuestionario de Comunicación Social (SCQ). ✓ Entrevista para el diagnóstico del autismo revisada (ADI-R).	✓ Conducta adaptativa. ✓ Socialización, comunicación y comportamientos atípicos. ✓ Alteraciones cualitativas en la interacción social, en comunicación, y patrones de comportamiento restringido, repetitivo y estereotipado.	✓ 21 sujetos muestran rasgos autistas. ✓ No hay diferencias significativas en relación al género y edad. ✓ Los individuos, cuya DI implica niveles de funcionamiento adaptativo menor, muestran mayores comportamientos autistas.

Castronovo <i>et al.</i>	Genética	Confirmar el mosaicismos y la heterogeneidad clínica y genética.	Niño, de padres con fenotipo normal y mutación somática del NIPBL (mosaicismo)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Investigaciones moleculares a partir de muestras de sangre periférica y de frotis bucal mediante el uso de QIAmp DNA Blood Kit y EZ1 DNA Tissue Kit. ✓ Determinación de mutaciones del gen NIPBL por medio de la cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento (DHPLC). ✓ Pirosecuenciación de las muestras de sangre (Pyro Mark ID). ✓ Cuantificación de alelos (Pyro Mark ID software v1.0.9). 	✓ Material genético del sujeto.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Perfil anormal de elución, lo que demuestra el mosaicismos (detección de mutaciones por DHPLC). ✓ Perfil anormal de elución más evidente (análisis molecular de una muestra de frotis bucal). ✓ Mutación somática NIPBL con mosaicismo (análisis combinados).
Rohatgi <i>et al.</i>	Medicina	Determinar la utilidad de las fotografías para el diagnóstico. Clarificar que características faciales son útiles o engañosas para el diagnóstico. Demostrar que los pacientes con SMC1A y NIPBL presentan características faciales sutilmente diferentes.	32 pacientes: 23 con CdLS y 9 con otros diagnósticos de retraso en el crecimiento y varios grados de DI. 8 sujetos (entre 0-2 años), 8 (entre 3-6), 8 (entre 7-12) y 8 (más de 13 años).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Encuesta basada en las fotografías frontales y de perfil de cada uno de los pacientes. 	✓ Rasgos faciales dismórficos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El diagnóstico basado en los rasgos faciales es más fácil a edades tempranas. ✓ Rasgos faciales valiosos para el CdLS: cejas arqueadas, fosas nasales en anteversión, surco nasolabial largo y plano, labio superior delgado, comisuras de la boca giradas hacia abajo y micrognatia. ✓ Rasgos engañosos: cejas completas o planas, puente nasal prominente, nariz bulbosa y mentón prominente. ✓ Rasgos útiles para el diagnóstico de CdLS grave, pero engañosos para el leve: cara redonda, orejas típicas, movimiento facial reducido y sonrisa mínima. ✓ La nariz más prominente y / o cejas más gruesas es indicio de una mutación en SMC1A o SMC3
Pié, <i>et al.</i>	Genética	Describir las 14 mutaciones adicionales en los genes de cohesión de proteínas NIPBL y SMC1A. Determinar las correlaciones genotipo-fenotipo.	30 pacientes con CdLS medio y moderado.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluación clínica. ✓ Evaluación física. ✓ Evaluación psicológica. ✓ Análisis del alelo variante. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Historia clínica y familiar. ✓ Características físicas. ✓ Características psicológicas. ✓ Mutación/variante de los genes NIPBL, SMC1A y SMC3. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fenotipo: retraso en el crecimiento (medio y moderado), anomalías en las extremidades (medio, moderado y severo), retraso en el desarrollo, microcefalia, hirsutismo, defectos cardíacos, y anomalías genitales, oftalmológicas y en el paladar. ✓ 38 variantes de los alelos del NIPBL fueron identificadas en los 30 sujetos: 11 variantes fueron mutaciones de novo, de las cuales 9 no habían sido estudiadas nunca (2 mutaciones <i>nonsense</i>,

Moss <i>et al.</i> (2012)	Psicología	Determinar la sintomatología TEA en sujetos con CdLS y compararla con la de sujetos con TEA idiopático.	20 pacientes con CdLS.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Esquema de Observación para el diagnóstico de Autismo (ADOS). ✓ Escala de comportamiento adaptativo Vineland (VABS). ✓ Escala Pictórica de Vocabulario de Bretaña (BPSV 2nd edición). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sintomatología TEA: comunicación, interacción social, juego imaginativo y conducta repetitiva. ✓ Conducta adaptativa. ✓ Lenguaje receptivo. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Los sujetos con TEA muestran puntuaciones más altas en comportamientos repetitivos que los sujetos con CdLS. ✓ No hay diferencias significativas en lenguaje receptivo, interacción social y juego comunicativo entre los dos grupos. ✓ Los sujetos con CdLS muestran más ansiedad social que los sujetos con TEA. ✓ Los sujetos con TEA presentan una comunicación más afectada: intereses restringidos, contacto visual, gestos y frases/palabras estereotipadas, y más ecolalias.
Rojahn <i>et al.</i>	Psicología	Validar el Behaviour Problem Inventory -01. Determinar la relación entre: conducta autolesiva, comportamiento estereotipado y conducta agresiva/destructiva con el nivel de DI.	197 familias con CdLS en alguno de sus miembros.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Encuesta en línea a través de Qualtrics. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conducta autolesiva, estereotipada y agresiva/destructiva. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El Behaviour Problem Inventory -01 es psicométricamente adecuado para evaluar a individuos con CdLS. ✓ A mayor gravedad de DI, mayores niveles de conducta autolesiva y comportamientos estereotipados. Esta correlación no aparece con las conductas agresivas/destructivas.
Moss, <i>et al.</i> (2013)	Psicología	Evaluar la prevalencia y el perfil de la sintomatología autista en individuos con CdLS y FXS en comparación con los de autismo idiopático.	<p>103 sujetos con CdLS (43 hombres y 60 mujeres).</p> <p>177 sujetos varones con FXS.</p> <p>142 sujetos con autismo idiopático (120 hombres y 21 mujeres).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cuestionario demográfico. ✓ Wessex Scale. ✓ Cuestionario de Comunicación Social (SCQ). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad, género, movilidad, habilidad verbal y diagnóstico. ✓ Habilidades sociales y físicas. ✓ Comunicación, conducta repetitiva, intereses restringidos e interacción social recíproca. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El 78.6% de los sujetos con CdLS, el 83.6% de los sujetos con FXS y el 100% de los sujetos con autismo idiopático obtienen puntuaciones por encima de punto de corte en el SCQ. ✓ El grupo de CdLS obtiene puntuaciones significativamente más bajas que el grupo con autismo idiopático en todos los dominios, y puntuaciones significativamente mayores que el grupo FXS en comunicación, y no muestra diferencias con el FXS en interacción social. ✓ El grupo de FXS muestra puntuaciones más altas en comportamientos repetitivos que el grupo CdLS. ✓ En el resto de áreas los grupos de CdLS y FXS muestran puntuaciones más bajas que el grupo con autismo idiopático, y no hay grandes diferencias entre los resultados de ambos grupos.

Parenti <i>et al.</i>	Genética	Analizar la expresión SMC1A (transcripción y niveles de proteínas).	Mujeres afectadas de CdLS con mutaciones en SMC1A.	✓	Ensayo específico de pirosecuenciación de los alelos.	✓	Expresión del SMC1A en la transcripción de proteínas. ✓ Expresión del SMC1A en los niveles de proteínas de hombres y mujeres.	✓ niveles de comprensión. SMC1A se expresa en mayores niveles en mujeres sanas que en hombres sanos. ✓ SMC1A se expresa en niveles similares entre la población sana y la población con CdLS. ✓ La expresión salvaje del alelo SMC1A es mayor que la expresión mutante del alelo en mujeres con CdLS.
Nelson <i>et al.</i>	Psicología	Evaluar el bajo estado de ánimo, el interés y el placer en sujetos con CdLS y los factores que predicen el cambio relacionado con la edad, comparando sujetos que presentan Síndrome de X Frágil (XFS) y Cri Du Chat (CdCS).	67 personas con CdLS, 142 con FXS y 42 con CdCS, que poseen entre 4 y 47 años, y de los cuales el 73.3% son de sexo masculino. 142 familiares y cuidadores de las personas con CdLS.	✓	Cuestionario demográfico para obtener información general sobre los participantes. ✓ Escala de Wessex (Kushlick, Blunden, & Cox, 1973). ✓ Cuestionario MIPQ-S (Ross, Arron & Oliver, 2008; Ross & Oliver, 2003). ✓ Cuestionario de salud (Hall et al., 2008). ✓ Cuestionario de comportamiento repetitivo (Moss, Oliver, Arron, Burbidge & Berg, 2009). ✓ Cuestionario para la el diagnóstico del autismo (ASQ) (Berument, Rutter, Lord, Pickles & Bailey, 1999).	✓	Habilidades sociales y físicas. ✓ Estado de ánimo, interés y placer. ✓ Presencia y gravedad de 15 problemas de salud. ✓ Conducta estereotipada, compulsiva, preferencias restringidas, insistencia en la igualdad y lenguaje repetitivo. ✓ Rasgos autistas.	✓ Los sujetos con CdLS muestran puntuaciones más bajas en estado de ánimo, interés y placer que FXS y CdCS. ✓ Los sujetos con CdLS, con más edad, muestran puntuaciones más bajas, en estado de ánimo, interés y placer. ✓ No hay diferencias relacionadas con la edad para los sujetos con CdCS y FXS. ✓ Los predictores del bajo estado de ánimo e interés en los sujetos con CdLS son: mayor insistencia en la igualdad y número de rasgos TEA.
Rodrigo <i>et al.</i>	Genética	Realizar el primer análisis sistemático de la división fisiológica de NIPBL.	12 pacientes diagnosticados de CdLS: 8 alemanes, 2 polacos (madre e hijo) y 2 españoles (padre e hijo).	✓	Evaluación clínica. ✓ Extracción y análisis de la secuencia de ADN. ✓ Extracción ARN y síntesis ADN. ✓ Identificación de las variantes de empalme.	✓	Información clínica de los sujetos. ✓ Composición ADN ✓ ARN ✓ Variantes de empalme.	✓ Diagnóstico de CdLS en todos los pacientes. ✓ Las características más comunes son: retraso en el crecimiento postnatal (10/12), características faciales típicas (12/12), y DI (8/12). ✓ Se identifican nueve variantes alélicas en los pacientes.
Cao <i>et al.</i>	Genética	Determinar la patogénesis.	Niña de 18 meses con CdLS que presenta: disformismo facial, DI, retraso del desarrollo, defecto en la aurícula septal, deficiencia auditiva y dentadura irregular.	✓	Secuenciación de exones. ✓ Análisis cariotipo. ✓ Array-CGH.	✓	Material genético. ✓ Cariotipo.	✓ La secuenciación de exones no revela mutaciones funcionales en la codificación de secuencias de los genes (NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8, RAD21). ✓ El cariotipo muestra una deleción en las bandas cromosómicas 9q, aunque no se encontraron anomalías estructurales y numéricas en el cariotipo paterno. ✓ Deleción de 12.01 Mb en la región 9q31.1-q32 (Array-CGH).

Nota: Elaboración propia.

Tabla 2

Análisis artículos de Comorbilidad entre LGS y CdLS

Autores	Área	Objetivo	Muestra	Método/ Instrumentos	Constructos evaluados	Resultados
Chen <i>et al.</i> (2013)	Genética	Describir la correlación entre el genotipo y fenotipo de LGS y CdLS con la epilepsia.	Hombre, de 19 años con laxitud de la piel y las articulaciones, disformismo facial, reflujo gastrointestinal, defecto cardiovascular, DI y retraso en el desarrollo, exostosis, escoliosis y delección en 8q23.3-q24.22.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NimbleGen ISCA Plus. Cytogenetic Array. ✓ Técnicas de bandas G para el análisis citogénico. ✓ Mapeo del material genético mediante análisis FISH ✓ Análisis QF-PCR. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Composición ADN del sujeto y de los padres. ✓ Material genético del sujeto y padres. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Delección en 8q que implica al gen TPRS en el sujeto y que no muestran los padres. ✓ La delección incluye la ausencia de los genes TPRS1 y EXT1 (asociados con LGS), RAD21 (asociado con CdLS) y KCNQ3 (asociado con epilepsia). ✓ La portadora es la madre (análisis con QF-PCR).
Terrádez <i>et al.</i>	Medicina	Describir a una paciente afectada de LGS, con TPRS-1 no deleccionado y afectación del RAD21.	Niña de seis meses, de padres sanos no consanguíneos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Exploración endocrinológica. ✓ Estudio de imagen. ✓ Estudio genético: cariotipo, CGH-Array. ✓ Radiografías. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad ósea. ✓ Material genético de la paciente y de los padres. ✓ Características físicas anormales. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fenotipo de LGS, con una delección de 2,3 Mb en 8q 23.3-24.1, y sin delección en TRPS1 (CGH-Array). ✓ Delección del gen RAD21, con rasgos de CdLS. ✓ Clínica del LGS: talla baja, exóstosis, retraso en el desarrollo, hipotonía axial y pubarquia prematura.
Chen <i>et al.</i> (2015)	Genética	Presentar el diagnóstico prenatal de LGS y CdLS.	Mujer de 37 años embarazada con historial de abortos espontáneos anteriores.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amniocentesis a las 17 semanas de gestación. ✓ Ecografía prenatal de nivel II a las 21 semanas de gestación. ✓ Bandas G para el análisis citogénico. ✓ Array-CGH. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Material genético del bebé. ✓ Alteraciones físicas y/o esqueléticas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Delección intersticial en el cromosoma 8q23.3- q24.13 (amniocentesis). ✓ Disformismo craneofacial con nariz bulbosa, puente nasal deprimido, micrognatia, sobresaliendo el labio superior, grandes orejas protuberantes y un gran surco nasolabial (ecografía prenatal). ✓ La biometría fetal de la circunferencia de la cabeza, de la longitud del fémur, y de la circunferencia abdominal fueron equivalentes a 21 semanas de gestación. ✓ Delección intersticial de 8q23.3eq24.11 y 8q24.13 asociado con LGS / TRPS tipo II y CDLS4 (diagnóstico prenatal).
Salenti <i>et al.</i>	Genética	Describir a un paciente con hipotonía y rasgos faciales dismórficos, que presenta LGS con microdelección en 8q23.1-q24.12, causada por una inserción parental	Paciente masculino, primer hijo nacido un de una pareja de padres de inteligencia normal.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Análisis citogénico mediante bandas-G. ✓ Array-CGH). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Material genético del paciente y de los padres. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cariotipo masculino con una delección en un cromosoma 8q. ✓ Cariotipo materno normal, mientras que el paterno revela una inserción aparentemente equilibrada. ✓ Delección intersticial en la región

aparentemente
equilibrada.

cromosómica 8q23.1-
q24.12 de 12.5 Mb,
que incluye a los
genes: TPRS1,
RAD21 y EXT1 (CGH-
Array).

Nota: elaboración propia

4. Discusión de resultados

En el LGS todos los artículos pertenecen al ámbito de la Medicina y la Genética. Excepto un artículo, todos son estudios de casos. Los objetivos son describir sus características y delimitar el genotipo y fenotipo. Los constructos evaluados son: el material genético del sujeto y de sus padres, las malformaciones físicas y esqueléticas, y el nivel cognitivo. Las técnicas más empleadas son: análisis citogenético con Bandas G, la hibridación fluorescente in situ FISH, la hibridación genómica comparada con Array-CGH, exámenes físicos y radiografías, y resonancia magnética cerebral.

Entre los resultados destacamos: el LGS se produce por una delección en la región cromosómica 8q.23-q24 que afecta los genes TPRS1 y EXT1. El tamaño de la delección es variable. Se han dado casos de mutaciones *nonsense* y *frameshift* en los exones 4-7 y mutaciones *missense* en el exón 6 del gen TPRS1. Los sujetos con mutaciones en el exón 6 presentan disformismos faciales más marcados, sin embargo no manifiestan diferencias significativas en relación al grado de DI o el retraso en el crecimiento. La delección también puede ser fruto de un reordenamiento cromosómico complejo (monosomía y traslocación), con manifestaciones atípicas del síndrome. El LSG se caracteriza por: anomalías esqueléticas, ortopédicas, urológicas/genitales, endocrinológicas y cardíacas y retraso en el crecimiento; dolor en las caderas y extremidades distales, y desviación radial y/o cubital de los dedos; infecciones en las vías respiratorias, reflujo gastroesofágico; miopía, discapacidad auditiva asociada, hacinamiento dental, y DI entre ligera a severa.

En el CdLS el campo de investigación se amplía a otras áreas como la Neurociencia y Psicología, además de la Genética y Medicina. Sus objetivos son variados, aunque la mayoría trata de describir características, determinar las alteraciones genéticas que provocan el síndrome y los rasgos autistas asociados (alteraciones en las habilidades adaptativas, en la comunicación social, patrones de comportamiento restrictivo, repetitivo y estereotipado). Las muestras son más amplias que en el LGS, sobre todo en el área de la Psicología. Los constructos estudiados son: el material genético del sujeto y de su familia, las características físicas, las habilidades adaptativas, sintomatología TEA, conductas autolesivas y agresivas, el nivel cognitivo, el desarrollo de la comunicación y el lenguaje expresivo y receptivo, y el estado de ánimo. Las técnicas e instrumentos más empleados son: análisis citogenético con Bandas G, la hibridación fluorescente in situ FISH, la hibridación genómica comparada con Array-CGH, exámenes clínicos, pruebas estandarizadas para la detección de rasgos autistas (Escala VINELAND, ADI-R, ADOS, etc.), escalas para la detección de las dificultades y alteraciones de la comunicación (Escala pictórica de vocabulario, Inventario de gestos y palabras para el desarrollo de la comunicación MacArthur, etc.).

Destacamos los siguientes resultados:

- a) Los genes afectados en CdLS son: NIPBL, HDAC8, SMC1A, SMC3, RAD21. Las alteraciones se producen por delecciones y mutaciones en los genes (*nonsense*, *missense*, *frameshift*, y en la secuenciación de exones). El fenotipo del síndrome está asociado al gen afectado.

b) Las características del CdLS son: rasgos faciales particulares, alteraciones en las extremidades y retraso del desarrollo pre y postnatal con retraso psicomotor y/o mental, talla baja, sinofridia micrognatia, braquidactilia, anomalías vertebrales e hipotonía, malformación en los sistemas del neurodesarrollo, craneofacial, gastrointestinal y musculo-esquelético; ataques epilépticos; ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo (cisternas basales), atrofia de la sustancia blanca (lóbulos frontales), e hipoplasia del tronco encefálico.

c) Cociente intelectual (CI) desde normal o borderline con problemas de aprendizaje, hasta DI profunda. Todas las áreas del desarrollo intelectual están afectadas, pero la del lenguaje es la que más; la memoria visual/espacial suelen estar preservadas; el lenguaje y el habla están gravemente afectados; presentan poca intención comunicativa y una limitada expresión verbal; la comprensión morfosintáctica está afectada por la DI; y el lenguaje receptivo es mejor que el expresivo.

d) Hiperactividad y déficit de atención, agresividad, episodios de autolesiones, timidez extrema, perseverancia, comportamiento obsesivo compulsivo, depresión y rasgos autistas.

Respecto a la comorbilidad entre el LGS y el CdLS, el número de artículos desciende considerablemente y todos son de Genética o Medicina. Se limitan a estudios de casos únicos y los objetivos son: descripción del caso, correlación genotipo-fenotipo entre ambos síndromes, y el diagnóstico prenatal. Los constructos evaluados son el material genético de los sujetos y sus padres, y las alteraciones físicas y esqueléticas. Los métodos empleados son: el citogenético con bandas G, la hibridación genómica comparada Array-CGH, la hibridación fluorescente in situ FISH, y exploraciones físicas y esqueléticas.

Los resultados son: se produce por una deleción que incluye los genes TPRS1, EXT1 y RAD21; presentan manifestaciones físicas y esqueléticas de ambos síndromes; DI en grado moderado o severo; epilepsia, si se encuentra afectado -además de TPRS1, EXT1 y RAD21- el gen KCNQ3; y las ecografías prenatales son una buena herramienta para la detección de los síndromes.

En conclusión, el LGS se encuentra en una fase incipiente de la investigación (Genética y Medicina) mientras que el CdLS está en una fase más avanzada (Genética, Medicina, Psicología, Neurociencia), pero ninguno se aproxima al conocimiento que tenemos de otros Síndromes (Down, X Frágil, Williams...) más estudiados, de los que sabemos -además del genotipo, fenotipo físico y conductual- las dificultades de aprendizaje asociadas y los métodos educativos más adecuados para la intervención psicoeducativa. Los avances en la Genética, Medicina, Neurociencia y Psicología nos permiten conocer cómo actúan las alteraciones genéticas, las conductas resultantes, y mejorar el diagnóstico. Todo ello es imprescindible para el diseño de programas educativos ajustados y coherentes. Sin este conocimiento, una intervención psicoeducativa, que contemple las peculiaridades de cada síndrome, resulta una tarea ardua y sin probabilidades de éxito, por lo que la investigación educativa no puede desentenderse del conocimiento obtenido en estos campos.

Referencias Bibliográficas

- Ajmone, P. *et al.* (2014). "Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome". *American Journal of Medical Genetics Part B*, 165 B (3), 223-229.
- Boyle, M *et al.* (2015). "Cornelia de Lange síndrome". *Clinical Genetics*, 88(1), 1-12.
- Cao, R., *et al.* (2015). "Patients carrying 9q31.1-q92 deletion share common features with Cornelia de Lange syndrome". *Cellular Physiology and Biochemistry*, 35(1), 270-280.
- Cappuccio, G., *et al.* (2013). "Complex chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: genotype-phenotype correlation and literature review". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164 A (3), 753-759.
- Carvalho, D., *et al.* (2011). "Tibial hemimelia in Langer-Giedion syndrome with 8q23.1-q24.12 interstitial deletion". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155 A (11), 2784-2787.
- Castronovo, P., *et al.* (2010). "Somatic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome: a further contributor to the wide clinical expressivity?" *Clinical Genetics*, 78(6), 560-564.
- Chen, C., *et al.* (2015). "Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8w24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1". *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 592-596.
- Chen, C., *et al.* (2013). "An interstitial deletion of 8q23.3-q24.22 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and epilepsy". *Gene*, 529(1), 176-180.
- Dempsey, M., *et al.* (2013). Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally". *Prenatal Diagnosis*, 34(1), 163-167.
- Dogan, D., *et al.* (2010). "Bilateral split feet: a new finding in Cornelia de Lange syndrome". *Genetic Counseling*, 21(2), 221-224.
- El Achkar, M., *et al.* (2006) "¿Qué síndrome es?" *Dermatología Pediátrica Latina*, 4(3), 224-227.
- Gil, M., *et al.* (2010) "Síndrome de Cornelia de Lange". *Protocolo Diagnóstico Terapéutico en Pediatría*, 1, 1-12
- Leu, S., *et al.* (2014). "Langer- Giedion syndrome associated with congenital dural arterio-venous fistula". *Child's Nervous System*, 31(5), 801-804.
- Limongelli, G., *et al.* (2010). "Hypertrophic cardiomyopathy in a girl with Cornelia de Lange Syndrome due to mutation in SMC1A". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152 A, 2127-2129.
- Mass, S. M., *et al.* (2015). Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome". *European Journal of Medical Genetics*, 58(5), 279-292."

- Min, B., et al. (2013). "An interstitial, apparently-balanced chromosomal insertion in the etiology of Langer-Giedion syndrome in an Asian family". *European Journal of Medical Genetics*, 56(10), 561-565.
- Minor, A., et al. (2013). "Two novel RAD21 mutations in patients with mild Cornelia de Lange syndrome-like presentation and report of the first familial case". *Gene*, 537(2), 279-284.
- Moss, J., et al. (2012). "Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(8), 883-891.
- Moss, J., et al. (2013). "Delineating the profile of autism spectrum disorder characteristics in Cornelia de Lange and Fragile X syndromes". *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(1), 55-73.
- Nagori, S., et al. (2014). "Traumatic bone cyst of the mandible in Langer-Giedion Syndrome: a case report". *Journal of Medical Case Report*, 8(1), 387-392.
- Nakanishi, M., et al. (2011). "Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange Syndrome". *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A (8), 1841-1847.
- Nelson, L., et al. (2014). "A longitudinal follow-up study of affect in children and adults with Cornelia de Lange Syndrome". *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 119(3), 235-252.
- Parenti, I., et al. (2014). "Overall and allele-specific expression of the SMC1A gene in female Cornelia de Lange Syndrome patients and healthy controls". *Epigenetics*, 9(7), 973-979.
- Park, H-D., et al. (2010a). "Clinical and genetic analysis of Korean patients with Cornelia de Lange Syndrome: two novel NIPBL mutations". *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 40(1), 20-25.
- Park, K-H., et al. (2010b). "Cornelia de Lange Syndrome with NIPBL mutation: a case report". *Journal of Korean Medical Science*, 25(12), 1821-1823.
- Pereza, N., et al.. (2011). "Third case of 7q23.3-q24.13 deletion in a patient with Langer-Giedion syndrome phenotype without TRPS1 gene deletion". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158 A (3), 569-663.
- Pié, J., et al. (2010). "Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152 A (4), 924-929.
- Ratajska, M., et al. (2010). "Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including NIPBL". *European Journal of Medical Genetics*, 53(6), 378-382.
- Rodrigo, M-E., et al. (2014). "Functional characterization of NIPBL physiological splice variants and eight splicing mutations in patients with Cornelia de Lange Syndrome". *International Journal of Molecular Sciences*, 15(6), 10350-10364.

- Rohatgi, S., *et al.* (2010). "Facial diagnosis of mild and variant CdLS: insights from a dysmorphologist survey". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152 A (7), 1641-1653.
- Rojahn, J., *et al.* (2013). "Behaviour problems in individuals with Cornelia de Lange Syndrome: population-specific validation of the Behaviour Problem Inventory-01". *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 25(5), 505-515.
- Ruiz, F., *et al.* (1985). "Síndrome trico-rino-falángico. Un caso familiar. Afectación bilateral de caderas". *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*, 20, 181-187.
- Salenti, N., *et al.* (2015). "An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4". *Molecular Cytogenetics*, 8(1), 64-69.
- Schinzler, A., *et al.* (2013). "Long-Term follow-up of four patients with Langer Giedion Syndrome: clinical course and complications". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161 A (9), 2216-2225.
- Shawky, M., *et al.* (2014). "Trichorhinophalangeal syndrome II, expanding the clinical spectrum". *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 16(1), 89-94.
- Terradez, P., *et al.* (2015). "Cuarto caso de Síndrome de Langer-Giedion y TRPS-1 no deleccionado. Variabilidad genotipo-fenotipo". *Revista Española Endocrinología Pediátrica*, 6(1), 61-65.
- Tsang, W., *et al.* (2014). "Langer Giedion syndrome: the evolving imaging features in hands and beyond". *Skeletal Radiology*, 43(2), 251-255.