

PRIKAZ SLUČAJA: CORNELIA DE LANGE SINDROM

CASE REPORT: CORNELIA DE LANGE SYNDROME

Miroslav Katinić¹, Petar Lendl^{1*}

¹ Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci, Katedra za fizioterapiju, Rijeka, Hrvatska

*Autor za korespondenciju:

Petar Lendl, petar.lendl@gmail.com, Kraljev Vrh 13, 10346 Preseka

SAŽETAK

Cornelia de Lange sindrom je rijedak i klinički varijabilan poremećaj koji pogađa više organskih sustava. Karakterizira ga intelektualna nesposobnost (blaga do teška), karakteristične crte lica, prenatalno i postnatalno zaostajanje u rastu i hirzutizam. Procjenjuje se da prevalencija ovog genetskog sindroma u općoj populaciji iznosi između 1:62500 i 1:45000 s jednakom učestalošću u oba spola (1), a dobio je ime po nizozemskoj pedijatrici Cornelii Catharini de Lange koja ga je opisala. Ovaj rad prikazuje klasičan slučaj Cornelia de Lange sindroma jednogodišnjeg dječaka s najčešćim karakteristikama kao što su srčane greške, hipoplazija kostiju, oligodaktilija, sinofris, kriptorhizam i hirzutizam. U liječenju i rehabilitaciji treba sudjelovati interdisciplinarni tim koji će zajedničkim radom umanjiti invaliditet djeteta te iskoristiti sve postojeće funkcije s ciljem ostvarenja najvećeg potencijala u društvu. Važno je istaknuti fizioterapiju kao zdravstvenu profesiju koja ima svrhu prevencije, pravovremenog upućivanja na medicinsku obradu te rehabilitaciju što je od velikog značaja u liječenju djece s Cornelia de Lange sindromom.

Ključne riječi: Cornelia de Lange sindrom, hirzutizam, oligodaktilija, hipoplazija kostiju

ABSTRACT

The Cornelia de Lange syndrome is a rare and clinically variable disorder which affects multiple organs. It is characterized by intellectual disability (mild to severe), characteristic facial features, prenatal and postnatal growth retardation, and hirsutism. The prevalence of this genetic syndrome, named after Dutch pediatrician Cornelia Catharina de Lange who first described it, is estimated

to be between 1:62500 and 1:45000 in the general population, with equal frequency in both sexes (1). This paper presents a classic case of Cornelia de Lange syndrome in a one-year-old boy with the most common characteristics such as heart defects, bone hypoplasia, oligodactyly, sinophris, cryptorchidism, and hirsutism. An interdisciplinary team working together to reduce the child's disability and use all existing functions in order to realize the greatest potential in society should participate in the treatment and habilitation. It is important to emphasize physiotherapy as a health profession having the purpose of prevention, timely referral to medical treatment and habilitation, which is of great importance in the treatment of children with Cornelia de Lange syndrome.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, hirsutism, oligodactyly, bone hypoplasia

UVOD

Rijetke bolesti javljaju se na manje od 5 po jedinaca na 10 000 stanovnika. (2) Karakterizirane su velikom raznovrsnošću simptoma, koji mogu varirati i unutar same bolesti. Prvi simptomi rijetkih bolesti pogađaju oboljele u različitoj životnoj dobi. Kod mnogih se javljaju od rođenja i u djetinjstvu, no postoje i one specifične za odraslu dob. Sličnost sa simptomima nekih čestih i poznatih bolesti mogu prikriti činjenicu da se ipak radi o rijetkoj bolesti. 80% rijetkih bolesti imaju genetsko podrijetlo, kao i Cornelia de Lange sindrom (2). Mogu se naslijediti, razviti iz novih genskih mutacija, ili kromosomskih abnormalnosti. Dio bolesnika nema utvrđenu mutaciju. Prevalencija ovog genetskog sindroma u općoj populaciji iznosi između 1:62500 i 1:45000 s jednakom učestalošću u oba spola. (1) S obzirom na klinički spektar, postoje bolesnici s blagim fenotipskim karakteristikama i blagim

poteškoćama u psihomotornom razvoju te bolesnici sa značajnim razvojnim anomalijama i teškim psihomotornim zaostajanjem. Mutacije NIPBL gena odgovorne su za najveći dio slučajeva Cornelia de Lange sindroma (50-55%), ali moguće su i mutacije RAD21 i SMC3 gena. (3) Većinom su de novo nastanka te se bolest nasljeđuje autosomno dominantno, vezano za X kromosom. (4)

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent A.M. rođen je 14. 2. 2018. u Hrvatskoj, u 34. tjednu gestacije. Postporođajna težina iznosila je 1850 grama, a dužina 41 centimetar. APGAR test koji ocjenjuje vitalne funkcije novorođenčeta u prvoj i petoj minuti, iznosio je u prvoj minuti 6/10, a u petoj 8/10. Obradom i nalazima genetske dijagnostike utvrđena je genetska razvojna anomalija, tj. Cornelia de Lange sindrom. Tijekom liječničkog pregleda i ostalih dijagnostičkih postupaka, utvrđena su sljedeća stanja: rascjep mekog i tvrdog nepca, perimembranozni ventrikularni defekt septuma (VSD), otvoren foramen ovale, redukcijaska razvojna anomalija obje ruke (hipoplazija/aplazija kosti podlaktice), oligodaktilija, kontraktura oba lakta, glandularna hipospadija, kriptorhizam (zaostajanje testisa u trbušnoj šupljini; nespušteni testis), hiponatrijemija, hipomagnezemija. Na ultrazvuku mozga utvrđeno je stanje nakon intrakranijalnog krvarenja II. stupnja. Muško nedonošče s fenotipskim karakteristikama Cornelia de Lange sindroma premješteno je iz OB Slavonski Brod u KBC Zagreb radi daljnje obrade i liječenja. Rođen iz prve trudnoće, začete IVF metodom (in vitro fertilizacija), nakon devet godina primarnog steriliteta (kod oca nađen patološki nalaz spermiograma). Majka je imala gestacijski diabetes mellitus koji je uspješno reguliran djetom. Trudnoća je redovito

kontrolirana te se svaka tri tjedna provodila ultrazvučna kontrola, urednih nalaza. No, na jednom od redovnih kontrolnih pregleda uočen je IUGR (eng. intrauterine growth restriction- zastoj fetalnog razvoja) kod fetusa. Majka je hospitalizirana u OB Slavonski Brod te je isti dan spontano dobila trudove. Sljedeći dan porod je dovršen carskim rezom zbog nenapredovanja fiziološkog poroda. Nakon poroda pacijent je premješten na odjel neonatologije gdje je bio smješten u inkubator zbog slabijih vitalnih funkcija. U dobi od 13 dana spontano je disao uz potporu kisikom, urednih vitalnih funkcija, eupnoičan i eukardan. Pacijent je bio izrazito dismorfičnih fenotipskih karakteristika, tople kože bez osipa te izraženog hirzutizma (pojačana dlakavost) u području leđa i natkoljenica. Velika fontanela bila je površine 1x1 centimetar, a mala fontanela bila je otvorena. Obrve su spojene u obliku luka (sinofris), prisutni su manji očni rasporci te duge i ravne trepavice. Nos je kratak, šireg korijena i antevertiranih nosnica. Uške su slabije razvijene te rotirane unazad. Također, pacijent je imao prirodni rascjep tvrdog i mekog nepca do premaksile. Prsni koš je bio simetričan, a pluća i srce su bili urednih karakteristika. Cornelia de Lange sindrom karakteriziran je hipoplastičnim podlakticama (aplazija/hipoplazija kosti podlaktice) što je vidljivo i kod ovog pacijenta (Slika 1.). U laktu su bile prisutne kontrakture (lijevo moguća ekstenzija do 60°, desno do 45°). Tijekom liječničkog pregleda, ustanovljena je oligodaktilija ruku (lijevo prisutan jedan prst šake, a desno palac i jedan prst), dok su donji ekstremiteti uredno formirani.



Slika 1. Fenotipske karakteristike djeteta s Cornelia de Lange sindromom

S obzirom na neurološki status, pacijent je bio pretežitomiran, na stimulaciju je otvarao oči, a motorika sva četiri ekstremiteta je bila spontana. Prilikom boravka u KBC Zagreb provedena je razvojna fizikalna

terapija. Iz KBC Zagreb otpušten je kući u dobi od pet tjedana, kardiorespiratorno stabilan, oči je otvarao spontano te je bio uredne spontane motorike ruku i nogu. U dobi od tri mjeseca, u dogovoru s ortopedom, neuropedijatrom i fizijatrom krenula se provoditi fizikalna terapija. Provodile su se vježbe istezanja za vratnu muskulaturu kako bi se spriječio razvoj tortikolisa i prevenirala nagnutost glave u stranu. Koristio se i „kinesiotaping“ za šake s ciljem postavljanja preostalih prstiju i šake u fiziološki položaj, široko povijanje kako bi se spriječio deformitet kuka te vježbe za prirodni deformitet kuka. Također, provodene su i vježbe za poboljšanje ekstenzije lakta zbog fleksijske kontrakture.

Nakon pet mjeseci, pacijent je bio na pregledu kod fizijatra. Na pregledu su potvrđene višestruke malformacije mišićno-kostanog sustava. Fizijatar u svom pregledu ističe hipoplastične podlaktice (aplazija ulne), kontrakture oba lakta (izraženi u desnom laktu), kožni privjesak na lijevoj podlaktici (ostatak nerazvijene šake), oligodaktiliju (desno palac i jedan prst, a lijevo jedan prst) te da su donji ekstremiteti uredno formirani osim palčeva koji su

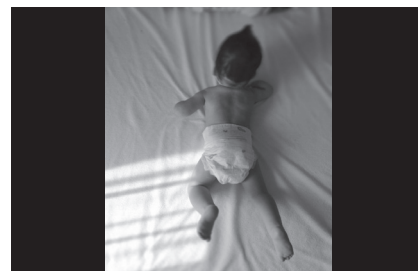
Tablica 1. Kriteriji za određivanje dijagnoze CdLS

| | |
|-------------------------------|--|
| Ocjena 11 (klasičan CdLS) | - prisutna najmanje tri glavna obilježja |
| Ocjena 9-10 (neklasični CdLS) | - prisutne barem dvije glavne značajke |
| Ocjena ≥ 4 | - prisutna barem jedna značajka → dovoljan kriterij za genetsko ispitivanje |
| Ocjena < 4 | - obilježja nisu izražena |

šire postavljeni te prisustva sindaktilije 2. i 3. prsta na stopalu. Tijekom funkcionalnog pregleda, uočena su opistotonička izvijanja trupa, gdje je tonus varijabilan (mišićni tonus je povišen u području kralježnice, dok je u području meke trbušne stijenke snižen), dok su primitivni refleksi pozitivni (Slika 2.). Prisutan je spontani obrazac fleksije te normalni pokreti fleksije i ekstenzije u gornjim i donjim ekstremitetima smanjenog obima. U supiniranom ležećem položaju vidljivo je asimetrično držanje s glavicom nagnutom na desnu stranu. U proniranom ležećem položaju može na kratko podići glavu. Prisutno je teško zaostajanje u neuromotornom razvoju (zaostaje za korigiranim dobi).

Majku je za provođenje terapije kod kuće

educirao fizioterapeut kratkom edukacijom (baby handling). Majka je naučila kako presvlačiti dijete, okretati ga s boka na bok, kako ga stavljati u sjedeći položaj te dizati i nositi. Terapiju je provodio fizioterapeut uz pomoć majke redovitim vježbanjem s djetetom. Terapija se bazirala na stimulaciji neuromotornog razvoja te razvojnoj medicinskoj gimnastici i multidisciplinarnoj rehabilitaciji. Provodila se terapija po Vojta i Bobath konceptu tri do pet puta tjedno.



Slika 2. Opistotoničko izvijanje trupa te lagano odizanje glave u proniranom položaju; nagnutost glave u desnu stranu

Četiri mjeseca kasnije, u proniranom ležećem položaju dijete podiže glavu i gornji dio trupa za oko 40° te se oslanja na laktove i zadržava taj položaj. U terapiju se uvodi polisenzorna stimulacija razvoja te se nastavlja neuromotorna rehabilitacija. Tijekom daljnje procjene opservirana su obilježja motoričkog ponašanja te planiranja u pojedinim zadacima. U supiniranom ležećem položaju dječak zadržava glavu u središnjoj liniji tijela. Noge su većinom ispružene na podlozi, ali povremeno ih odiže. Prilikom posezanja za predmetom, nevoljno povisuje mišićnu napetost nogu. Prisutan je konveksitet i napetost lijeve strane trupa što je vidljivo na slici ispod teksta (Slika 3.). Može se samostalno okrenuti u bočni položaj i djelomično prema trupu koristeći ekstenziju glave.



Slika 3. Pojačana napetost leđne muskulature s lijeve strane; izražena ekstenzija glave i vrata u proniranom ležećem položaju

U proniranom ležećem položaju, kontrolira glavu odličujući se na laktove te inicira potbušno kretanje prema naprijed (Slika 4.). Pokazuje veću pokretljivost u lijevom laktu u odnosu na desni. Desna ruka je većinom savijena uz tijelo (Slika 5.).



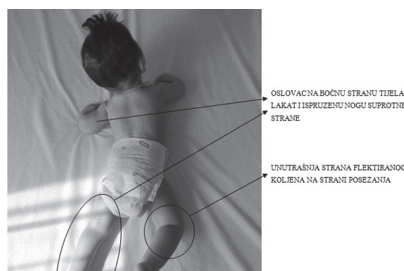
Slika 4. Odizanje glave i gornjeg dijela trupa te oslanjanje na laktove



Slika 5. Položaj tijela u supinaciji; desna ruka savijena uz tijelo; lijevi lakat pokretljiviji

Daljnja terapija obuhvaćala je prijenos težine tijela u potbušnom položaju. Prilikom posezanja za predmetom jednom rukom, poticalo se oslanjanje na lakat i kuk ispružene noge i ruke te na unutrašnju stranu koljena savijene noge na strani posezanja što je prikazano na slici u nastavku (Slika 6.). U naručju roditelja i sjedećem položaju na podlozi uz odgovarajuću podršku, poticalo

se posezanje desnom rukom prema predmetu. Kroz posezanje za predmetom, poticalo se dovodjenje desne ruke iz flektiranog položaja u pokret ispred tijela. Poticalo se na aktivnosti desnim laktom te prstom lijeve ruke kako bi se povećao opseg pokreta u oba laktva. Dijete se poticalo za posezanjem predmeta u različitim smjerovima (ispred tijela, lijevo-desno, gore-dolje). Nakon godinu dana, bilo bi poželjno da se uključe radni terapeuti kako bi dali određenu funkciju pokretima usvojenim od strane fizioterapeuta. Navedeni fizioterapijski postupci i tretmani, ovisno o dobi djeteta, provode se od samog rođenja te se nastavljaju tijekom cijelog djetinjstva s ciljem smanjenja invaliditeta i poboljšanja funkcionalne sposobnosti djeteta.



Slika 6. Oslonac tijela prilikom posezanja za određenim predmetom

RASPRAVA

Cornelia de Lange sindrom (CdLS) jedna je od rijetkih bolesti koja najčešće nastaje genskom mutacijom. Riječ je o bolesti koja zahvaća više organskih sustava što pridonosi teškoj dijagnostici. (5) Dijagnoza Cornelia de Lange sindroma temelji se na anamnezi, karakterističnoj kliničkoj slici, laboratorijskim pretragama, genetičkim nalazima te radiološkim i ultrazvučnim pretragama. (6) Kombinacija kliničkih znakova i simptoma daju karakteristike fenotipa ove bolesti. Prijašnji istraživači su fenotipske karakteristike podijelili na glavna i sporedna obilježja. U glavna obilježja prvenstveno spadaju karakteristične crte lica, a to su sinofris, guste obrve, kratak nos, udubljen nosni greben, antevertirane nosnice, tanka gornja usna te spuštaeni usni kutevi. Obilježja koja se još ubrajaju u glavna, a nisu vidljiva na licu su oligodaktilija, adaktilija (odsustvo svih prstiju na šaci ili stopalu) te prirođena hernija dijafragme. U sporedna obilježja spadaju mikrocefalija, prenatalno i postna-

talno zaostajanje u rastu, male ruke i stopala, kratak peti prst šake te hirzutizam. (7) Zbog sistematizacije i lakšeg određivanja dijagnoze, znanstvenici su odredili kriterije za postavljanje dijagnoze prema broju karakterističnih značajki. (Tablica 1.) Simptomi i klinički znakovi iz ovog prikaza slučaja ukazuju na klasičan CdLS što se može potvrditi zbog postojanja više od tri glavna i nekoliko sporednih obilježja ovog sindroma.

Za postavljanje precizne dijagnoze potreban je interdisciplinarni tim stručnjaka koji sagledavaju kliničku sliku iz različitih perspektiva. U dijagnostičkom timu sudjeluju neonatolog, pedijatar, neurolog, liječnik internističke medicine, genetičar, fizijatar, fizioterapeut, medicinska sestra i ostali. (6) S obzirom da se CdLS može prepoznati po porodu, središnju ulogu u liječenju ima pedijatar. (7) Liječenje je teško i uglavnom simptomatsko zbog višestrukih razvojnih nedostataka povezanih s Cornelia de Lange sindromom. Važno je postaviti ranu interdisciplinarnu dijagnozu i provesti individualnu intervenciju. U liječenju sudjeluje interdisciplinarni tim koji se sastoji od kardiologa, otorinolaringologa, gastroenterologa, endokrinologa, urologa, stomatologa, ortopeda, neuropedijatra, logopeda, liječnika obiteljske medicine, fizioterapeuta s iskustvom u neurorehabilitaciji djece, medicinske sestre te radnog terapeuta. Važan dio terapije treba biti podrška roditeljima djece s CdLS u kojem sudjeluje klinički psiholog. Roditelji su izloženi visokom stupnju stresa i problemima mentalnog zdravlja. (5) Cilj interdisciplinarnog tima je pružanje zdravstvene skrbi i pomoć u poboljšanju kvalitete života bolesnika s Cornelia de Lange sindromom i njihovim obiteljima.

Preporučuje se da sve osobe s CdLS-om prati pedijatar koji ima iskustva u rijetkim bolestima ili se prije s njima susretao. Djecu s ovim sindromom pedijatar prati kroz cijelu dojenačku i dječju dob te kasnije kroz adolescentsku dob. Većina djece s CdLS-om proći će kroz pubertet, ali s blagim odgađanjem. (7) Dječaci će u pubertet ući s otprilike 15 godina, dok će djevojčice ući s 13 godina. Kod djevojčica kasni i menarha za otprilike godinu dana u odnosu na zdravu populaciju, dok 5 % djevojčica s CdLS-om nikad neće imati menstruaciju. U 80% dječaka s CdLS-om prisutan je kriptorhizam, 37% ih ima mali penis, a 9% hipospadiju (nepravilno smješten završni otvor mokraćne cijevi na penisu). Kod dječaka se

preporučuje kirurško liječenje kriptorhizma kako bi se smanjio rizik od razvoja karcinoma testisa.

Kada uđu u pubertet, postoji velika vjerojatnost da će djeca sa CdLS-om dobiti na težini ili razviti pretilost koja se povezuje s visokokaloričnom hranom u kombinaciji sa smanjenom tjelesnom aktivnosti. (7) U slučaju problema ili komplikacija tijekom praćenja, pedijatar u liječenje uključuje i liječnike drugih specijalizacija i ostale zdravstvene djelatnike, ovisno o nastalom problemu. Jedan od problema koji se javlja odgođeni je razvoj motorike. (8) Ne postoje pouzdani podaci vezani uz ovaj problem, no provedeno je jedno istraživanje na malom uzorku od 51 osobe s CdLS-om. Kod djece u mladoj dobi kojima je utvrđena mutacija na SMC genu i potvrđena dijagnoza CdLS-a, vidljivo je nekoliko prekretnica (sjedenje, hodanje, prve riječi) u odnosu na djecu s mutacijom NIPBL gena. U navedenoj skupini, u dobi od 5 godina, 99% djece je moglo sjediti, 63% je moglo samostalno sjediti, a 38% je izustilo prvih nekoliko riječi. (8) Razna literatura predlaže da su vježbe visokog intenziteta s naglaskom na aktivnosti usmjerene na zadatak, sa specifičnim ciljevima, pokazale najbolji učinak tijekom motoričkog razvoja i učenja aktivnosti svakodnevnog života. Istraživanje provedeno u Brazilu govori o učinkovitosti intenzivne neuromotorne terapije (INMT) na motoričko funkcioniranje i sudjelovanje u aktivnostima svakodnevnog života kod djece s CdLS-om. (9) Trajalo je 7 mjeseci i provodile su se razne fizioterapijske procedure kroz 3 modula. Svaki je modul trajao 2 sata dnevno, 5 dana u tjednu, tijekom 4 tjedna, što iznosi 40 sati ukupnog rada. Između modula, provodila se fizikalna terapija 2 sata dnevno, 2 puta tjedno s ciljem „održavanja“ postignutih funkcija. Evaluacija i praćenje je provedeno uz pomoć GMFM-88 (eng. Gross Motor Function Measure) te procjene funk-

cionalnosti i aktivnosti svakodnevnog života od strane roditelja. INMT uključuje PediaSuit, TheraSuit, Bobath terapiju i konvencionalnu kineziterapiju. Protokol modula sastojao se od: zagrijavanja, vježbi izdržljivosti u jedinici za uvježbavanje sposobnosti (eng. Ability Unit of Exercise(AUE)), vježbi s odjelom PediaSuit u AUE, respiratornih vježbi (ukoliko je potrebno) i treninga hoda. Svi intervencijski postupci planirani su na temelju aktivnosti usmjerenih na zadatak. Sve terapijske postupke je provodio iskusani fizioterapeut u području INMT-a. Nakon 7 mjeseci provedene terapije, rezultati ukazuju na poboljšanje motoričke funkcije od 11,28% nakon prvog, 9,22% nakon drugog i 10,29% nakon trećeg modula. Uz pomoć početne i završne procjene provedene putem GMFM-88, vidljivo je poboljšanje od 47% u kategoriji ležanja i kotrljanja te 50% u kategoriji puzanja i klečanja. Na kraju prvog modula, majka je izvijestila fizioterapeuta o poboljšanom držanju tijela i posturi, a nakon trećeg modula dijete je zauzelo sjedeći položaj i održalo ga kroz dulje razdoblje što mu olakšava istraživanje okoline i uporabu igračaka. Stoga se INMT pokazao kao vrlo dobra fizioterapijska procedura za stjecanje motoričkih funkcija i vještina što je vidljivo kroz primjenu istih u igri kod kuće. (9)

U suvremeno doba, većina osoba s CdLS-om doseže punoljetnost, čak i duboku starost ukoliko se ne razviju zdravstvene komplikacije, zahvaljujući poboljšanoj njezi i skrbi za dijete u prvoj godini života. U istraživanju koje je ispitalo uzroke smrtnosti, sudjelovalo je 295 osoba s CdLS-om, od čega 81 novorođenčadi, 117 djece i 97 odraslih osoba. Pokazalo se kako su najčešći uzroci smrtnosti u novorođenčadi bili kongenitalna dijafragmalna hernija (17%) i respiratorni problemi (13%). Uzroci smrti kod djece povezani su s prirođenim srčanim greškama (10%) te respiratornim (32%) i gastrointestinalnim (18%) problem-

ima. Kod odraslih je smrtnost uočena kao posljedica infekcija te problema s gastrointestinalnim, respiratornim i srčanim sustavom. (10,11) Potrebna su daljnja klinička istraživanja i detaljne smjernice za liječenje. Niska učestalost sindroma to otežava, ali neka istraživanja pokazala su da se razina njege, rehabilitacije i kvalitete života pacijenata s Cornelia de Lange sindromom povećala u posljednjih 30 godina (12).

ZAKLJUČAK

Terapija Cornelia de Lange sindroma složena je i uglavnom simptomatska zbog višestrukih razvojnih nedostataka povezanih s bolešću. Ključna je rana intervencija koja uključuje postavljanje interdisciplinarnih dijagnoze i početak individualnih intervencija. Sudjelovanje u interdisciplinarnom timu ovisi o značajkama Cornelia de Lange sindroma. Važan je dio terapije i fizikalna terapija koja se kroz ranu intervenciju treba usredotočiti prvenstveno na motoričku komponentu rasta i razvoja djeteta s Cornelia de Lange sindromom. Roditelji bi trebali biti uključeni u fizikalnu terapiju, budući da imaju mogućnost provesti programe vježbanja kod kuće s ciljem maksimalne dobrobiti za dijete. Sa psihološke strane, bitna je potpora obitelji tijekom cjeloživotne rehabilitacije. Fizioterapeut bi trebao biti specijaliziran u grani pedijatrije kako bi imao bolje znanje i razumijevanje rasta i razvoja djece. Dijete treba kontinuirano pratiti tijekom rasta i razvoja, s tim da se ciljevi liječenja mijenjaju kako dijete napreduje. Ovaj rad zajedno s prethodnim studijama pomoći će u ranom otkrivanju, prepoznavanju i liječenju osoba s Cornelia de Lange sindromom.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Preuzeto 15.12.2020. na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-osvijestenosti-osindromu-cornelia-de-lange/>
2. Hrvatski savez za rijetke bolesti. Preuzeto 15.12.2020. na: <http://www.rijetke-bolesti.hr/o-bolestima/>
3. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange Syndrome. 2015 Jul;88(1):1-12.
4. Dowsett L, Porras AR, Kruzka P, Davis B, Hu T, Honey E i sur. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2019 Feb;179(2): 150-158.
5. Mehta DN, Bhatia R. Cornelia De-Lange Syndrome: A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent* . 2013; 6 (2): 115-118.
6. Metrena A. CdLS and Physical Therapy. CdLS Foundation. Preuzeto 18.12.2020. na: <http://fliphtml5.com/vutz/ewwv>

7. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM i sur. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018 Oct;19(10):649-666.
8. Huisman S, Mulder PA, Redeker E, Bader I, Bisgaard AM, Brooks A i sur. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017 Aug;173(8):2108-2125.
9. Mélo TR, Freitas J, Sabbag AdA, Chiarello CR, Neves EB, Israel VL. Intensive Neuromotor Therapy improves motor skills of children with Cornelia de Lange Syndrome: case report. *Fisioter. mov.* vol.32 Epub Nov 18, 2019
10. Kline AD, Grados M, Sponseller P, Levy HP, Blagowidow N, Schoedel C i sur. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 Aug 15;145C(3):248-60.
11. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gillis L i sur. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011 Dec; 155A(12):3007-24.
12. Oliosio G, Passarini A, Atzeri F, Milani D, Cereda A, Cerutti M i sur. Clinical problems and everyday abilities of a group of Italian adolescent and young adults with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2009, 149A(11), 2532–2537