



# Cornelia de Lange Sendromunda Nörogelişimsel Fizyoterapi

## Neurodevelopmental Physiotherapy in Cornelia de Lange Syndrome

 Esra KESKİN,<sup>a</sup>  
 Ayşe LİVANELİOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fizyoterapi AD,  
Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Ankara

Received: 10.01.2018  
Received in revised form: 18.04.2018  
Accepted: 03.05.2018  
Available online: 14.08.2018

Correspondence:  
Esra KESKİN  
Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Fizyoterapi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fzt.esrakeskin@gmail.com

**ÖZET** Cornelia de Lange sendromu (CdLS), heterozigot veya X genine bağlı mutasyonların neden olduğu bir kohezinoz bozukluğudur. CdL sendromlu hastalarda tipik yüz görünümü, çoklu organ ve ekstremiteler anomalilerinin de geliştiği bir gelişim geriliği görülmektedir. Bu çalışmada, 33 yaşındaki annenin 23 aylık kız çocuğunda gebelik ve doğum sonrası yaşadığı gelişimsel ve beslenme problemleri olan olgunun sunulması amaçlanmıştır. Olgu akrabalığı olmayan sağlıklı çiftin ikinci çocuğu olarak, gebeliğin 38. haftasında sezaryen ile 2.700 g, 48 cm olarak doğmuştur. Olgunun soy geçmişinde benzer durum tanımlanmıyordu. Fiziksel muayenede tipik yüz görünümü, üst ekstremitelerde kısmen daha iyi olmakla beraber fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Kaslarda hipotoni tanımlandı. Kardiyovasküler sistem ve işitme problemi olmayan olguda astigmat ve şaşılık gibi görsel sistem problemleri ile sağ böbrekte reflü, küçülme ve rotasyon gibi renal bozukluklar saptandı. Olgu tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere aynı fizyoterapist tarafından GMFM, GMFCS ve MİNI-MACS testleri ile değerlendirildi. Olguya 10 hafta süreyle haftada iki kez 45 dakikalık nörogelişimsel fizyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası bütün parametrelerde olumlu gelişmeler kaydedildi. Bu çalışma ile CdLS'lu bireylere uygulanan nörogelişimsel programın normal motor gelişimi desteklediği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** De lange sendromu; egzersiz; fizik tedavi modaliteleri; rehabilitasyon

**ABSTRACT** Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a cohesinopathy disorder caused by heterozygous or X-linked mutations. In cases with CdL syndrome, typical facial appearance, developmental retardation of multiple organ and extremity anomalies is seen. In this case report, we present a case of a 33 years old mother with developmental and nutritional problems in a 23 months old girl who was pregnant and had postpartum. The case was born in the 38<sup>th</sup> week of pregnancy with cesarean section as 2.700 g, 48 cm as the second child of the healthy couple without a kinship. The case was not identified in the history of the case. The physical examination showed typical facial appearance, while the upper limbs were partially better with dysfunction. Hypotonia is defined in the muscles. Visual system problems such as astigmatism and strabismus in the case without cardiovascular system and hearing problems, renal disorders such as reflux, shrinkage and rotation in the right kidney were detected. The case was evaluated by GMFM, GMFCS and MINI-MACS tests by the same physiotherapist before and after treatment. Neurodevelopmental physiotherapy was applied to the case for 45 minutes twice a week for 10 weeks. Positive developments were recorded in all parameters after treatment. This study showed that the neurodevelopmental program applied to individuals with CdLS supports normal motor development.

**Keywords:** De lange syndrome; exercise; physical therapy modalities; rehabilitation

**C**ornelia de Lange sendromu (CdLS), heterozigot veya X'e bağlı mutasyonların neden olduğu bir kohezinoz bozukluğudur. CdLS'den sorumlu 5 gen tanımlanmıştır.<sup>1-3</sup> Bu sendromun %60 gibi yüksek bir oranından sorumlu kohesin komponenti *NIPBL* bunların başında gelir iken; *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* ve *HDAC8* ise diğer genlerdir.<sup>4-6</sup> Bu 5 genin dışında

başka gen mutasyonlarının da olduğu düşünülmektedir, ancak henüz kanıtlanmış bilgiler bulunmamaktadır. Bu 5 gen nöral devamlılık ve tamir için çok önemli olan kohezın kompleksin yapımını ve düzenlenmesini sağlamaktadır.<sup>4-6</sup>

CdLS'de düşük doğum ağırlığı, küçük boy, ekstremite anormallikleri, ayırt edici yüz tipi (kemerli kaşlar, depresif nazal köprülü kısa burun, dudak-burun arası mesafede yumuşaklık ve uzunluk, ince dudaklar.), konjenital kalp kusurları, gastrointestinal bozukluklar, genito-üriner problemler, görme ve işitme bozuklukları ve beyin değişikliği gibi çoklu organ anormallikleri ile karakterizedir.<sup>7-9</sup> Gelişimsel yeti yitimi %20-30 arasında olsa bile her hastayı etkilemekte ve nörogelişimsel bozukluğun anatomik beyin anormalliliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İntellektüel dizabilite derecesi dil anlayışı ile yakından ilişkili olmakla birlikte, %30-45 arasında bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Davranışsal araştırmacılar, son zamanlarda hastaların kendine zarar vermeleri üzerine odaklanmış ve otizm ile benzerliğine dikkat çekmişlerdir. CdLS ile otizm arasında %43-67 oranında benzerlik olduğu bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> CdLS'li bireylerde tekrarlı davranışlar da görülmekle birlikte, benzerliğin gösterilebilmesi için sosyal etkileşim ve iletişim problemlerinin olması gerekmektedir. Sosyal iletişim bozuklukları da CdLS için karakteristiktir; özellikle seçici mutizm, aşırı utangaçlık, sosyal kaygı ve kaçınma en sık görülen sosyal problemlerendir.

CdLS'de %80 gibi yüksek bir oranda depresyon, kendine zarar verme, obsesif-kompulsif davranışlar, hiperaktivite, sinirlilik ve anksiyete gibi durumlar bildirilmiştir.<sup>12</sup> Bu tarz davranışsal bozuklukların ergenlik döneminde artış gösterdiği belirtilmiş ve çalışmalar sonucunda, CdLS2'de davranışsal bozuklukların yaşla birlikte değişim gösterdiği kanısına varılmıştır.<sup>13</sup>

Yeterli çalışma olmamasına rağmen, CdLS'nde görülen nörogelişimsel bozukluğun anatomik beyin anormalliliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. CdLS'li bireylerde mikrosefali sıklıkla görülmektedir ve bunun yanı sıra brakisefali ve plagiosefaliye de (eğik kafalı) rastlanmaktadır. Bu hastalarda göz-

lenen parankimal volüm kaybı beyaz ve gri cevheri etkileyebilmekte, özellikle de frontal ve temporal hipoplazi, corpus callosum, hipofiz bezi, ventral pons ve serebellar vermiyan yapılarının hipoplazisi karşımıza çıkmaktadır.<sup>14-23</sup> Frontal lob, idare ve yürütme işleminden sorumlu önemli bir kısımdır ve burada oluşan hasarlar CdLS'li bireylerdeki davranış bozukluğunu açıklayabilmektedir. Yine yapılan çalışmalarla; ponsta volüm kaybı, beyin hücrelerinde azalma, serebellumda volüm kaybı ve serebellum büyüklüğünde azalma, immatür cerebral gyrus, anormal sulcal paternler, anormal gyrus oryantasyonu, dar cerebral gyrus ve geniş intergyruslar gözlenmiştir.<sup>16-19,22</sup> Oligodendrosit sayısında azalma ve miyelizasyonda bozulma olduğu belirtilmiştir.<sup>17,24,25</sup> Bütün bunların yanı sıra, 2017 yılında yayımlanan bir çalışma ile nöronal proliferasyona, spesifikasyona, nöronların migrasyonuna, aksonal büyüme ve dendrit oluşumuna dahi katılan, beyin gelişiminin her basamağında rol alan Wnt sinyallerinin de bu sendromda bozulduğu, anomaliler olduğu bildirilmektedir. Bu genin ekspresyonunda ve Wnt yolak bileşenlerinin protein düzeyinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir.<sup>26</sup>

CdLS etiyolojisi ve mekanizmaları ile ilgili kısıtlı araştırma bulunmakta olup, rehabilitasyonu ile ilgili herhangi çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle bu çalışmada, literatüre katkı verilmesi ve benzer çalışmaların önünün açılmasının hedeflenmesi amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden dünyaya gelen bebek, gebelik sırasında ve doğum sonrası annenin gözlemlediği problemler nedeni ile inceleme altına alınmıştır. Anne ve baba arasında akrabalık ilişkisi söz konusu değil iken, aile yakınlarında benzer hastalık öyküsü de bulunmamaktadır. Yirmi üç aylık olan olgu, 38 haftalık gebelik sonrası kız çocuğu olarak sezaryen ile 2.700 g, 48 cm doğmuştur. Bundan önce de üç kez bebeğini düşüren, bir bebeğini de karnında kaybeden anne, bu gebeliği sırasında da düşük riski nedeni ile ilaç kullanmıştır. Gebelik sırasında ultrasonografik görüntüleme ile çocuk belli bir süre görünmemiş ve anne, bebeğin karnında iken çok az hareket etti-

ğini bildirmiştir. Anne özellikle gebeliğin ilk 3-4 ayında ciddi mide bulantısı ve bir şey yiyememekten şikâyetçi idi. Doğduğu ilk gün emmeyen bebeğin, mekonyum aspirasyonu nedeni ile doğumdan hemen sonra üç kez midesi yıkanmıştır. Bebeği emzirme konusunda sürekli sıkıntı yaşayan anne, büyümenin de yavaş gerçekleşmesi sebebiyle doktorun yönlendirmesi ile mama kullanmaya başlamıştır. Başını normal gelişim gösteren çocuklara benzer bir zaman diliminde tutan bebek, desteksiz oturmayı 18 aylık iken gerçekleştirmiştir. Bazı diş problemleri de yaşayan olgu, sıvıları yutmada zorluk çekmektedir. Bazı sesleri çıkarabilirken, hece çıkarma ve konuşma yetisini geliştirememiştir. On altı aylık iken yapılan değerlendirmede, dil gelişimi 9 ay ile uyumlu bulunmuştur. İlk nöroloji değerlendirmesinde dismorfik, hafif-orta derecede üst ekstremitte fonksiyonlarında yetersizlik ve yürüme bozukluğu bildirilmiştir. Olguda kalın kemerli kaşlar, uzun kirpikler, hirsutizm, sinofriz, düşük nazal köprülü kısa burun, dudak-burun arası mesafede uzunluk, ince dudaklar gibi CdLS'li hastalara benzer yüz özellikleri bulunmaktadır (Resim 1). Genel olarak kaslarda hipotoni mevcuttur, ancak anormal hareket bulgusu veya tremor gibi bulgular bulunmamaktadır. Duymada problem yaşamayan olgunun, gözlerinde astigmat ve şaşılık problemleri mevcuttur. Çok fazla şişkinlik problemi yaşayan olguda; sağ böbrekte reflü ile uyumlu görünüm, diğer böbreğe göre küçülme ve rotasyon saptanmıştır. Şu ana kadar belirlenen kardiyovasküler bir problemi bulunmamaktadır ve elektrokardiyogram bulguları normaldir. Olguda kendi etrafında dönme, ısırma, ayaklarını anlamsızca yere vurma ve odaklanma gibi otizm benzeri problemlerin varlığı anne tarafından bildirilmiştir. Doğumdan bu yana üst ekstremitte ve ellerini daha iyi kullanan olgu, artık destekle ayağa kalkabilmekte ve sıralamaktadır.

Olgunun karakteristik yüz özellikleri, yetersiz büyüme parametreleri, beslenme güçlüğü, gelişim geriliği nedeni ile bir CdLS gen paneli (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8*) olarak tanımlanmıştır.

Olgunun genel fonksiyonel seviyesi Kaba Motor Fonksiyon Ölçütü [Gross Motor Function Measure (GMFM)] ve Kaba Motor Fonksiyon Sı-



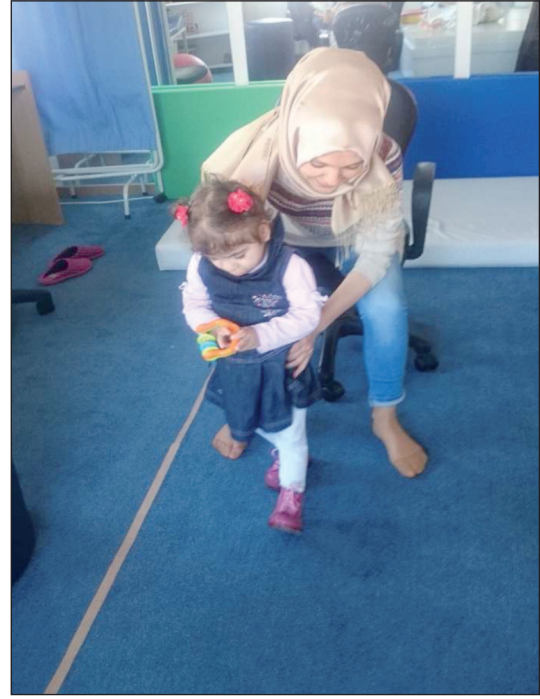
RESİM 1: Olgunun yüz karakteristiği.

nıflama Sistemi [Gross Motor Function Classification System (GMFCS)] ile değerlendirildi.<sup>27,28</sup> GMFM, normal gelişim basamaklarına uygun sıra ile kaba motor fonksiyonları değerlendiren standardize edilmiş gözlemsel bir testtir. GMFCS'de yine kaba motor fonksiyonu değerlendiren bir testtir. Olgunun üst ekstremitte fonksiyon değerlendirme için Mini-El Becerileri Sınıflama Sistemi [Manual Ability Classification System (Mini-MACS)] kullanıldı.<sup>29</sup> Mini-MACS, çocukların günlük faaliyetlerde nesnelere tutarken ellerini nasıl kullandıklarını belirleyen bir sınıflandırma sistemidir.

Annesinden onam alınan olguya, tedavi öncesi ve 10 haftalık tedavi programı sonrasında aynı fizyoterapist tarafından bu değerlendirmeler tekrarlandı. Olguya, 10 hafta haftada iki kez olmak üzere 45 dk'dan oluşan nörogelişimsel yaklaşım içeren fizyoterapi seansları uygulandı. Tedavi programında, çocuğa gövde kontrolü kazandırmak amacıyla kalçadan destek vererek oturma, bu pozisyonda uzanma egzersizleri yapıldı. Aynı zamanda gövde stabilizasyonunun sağlanması için top üzerinde ve mat üzerinde gövde stabilizasyon egzersizleri uygulandı. Bu sırada destekli ayakta durma, bu pozisyonda gövde dengesini geliştirme, ağırlık aktarma, eğilip kalkma ve uzanma egzersizleri yapıldı. Tutunarak ayağa kalkma, tutunarak sıra-



RESİM 2: Nörogelişimsel fizyoterapi çalışmaları-1.



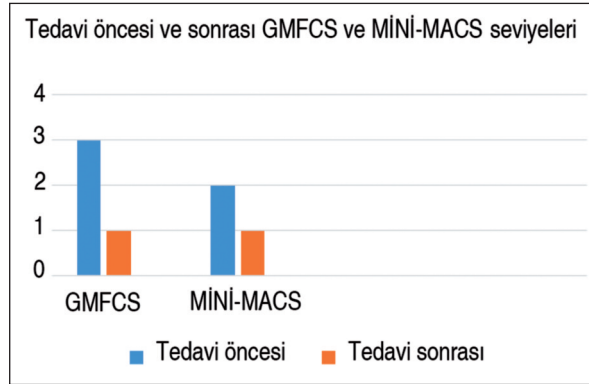
RESİM 3: Nörogelişimsel fizyoterapi çalışmaları-2.

lama aktiviteleri destekli olarak çalışıldı (Resim 2). Eş zamanlı olarak çocuğa üst ekstremitte fonksiyonlarını geliştirmek amacıyla çeşitli ağırlıkta ve büyüklükte nesnelere tutma, kavrama ve bırakma çalışmaları yapıldı. Bütün üst ekstremitte eklemlerini farklı açılarda kullanmasını sağlayacak uzanma, tutunma, takma, çıkarma gibi eylemler gerçekleştirildi.

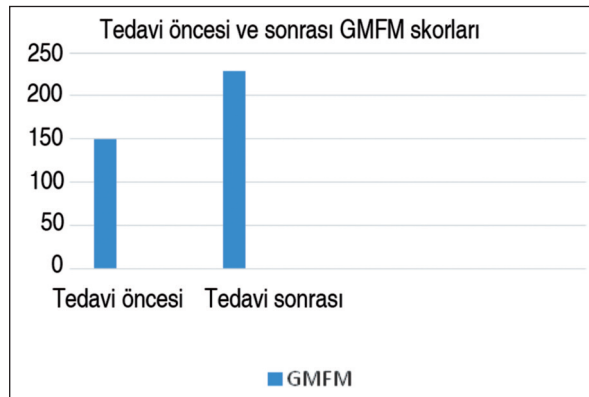
Gövde dengesi geliştikçe oturma ve ayakta durma pozisyonunda yapılan egzersizler ve yürüme, farklı yüzeyler ve hareketli zeminler üzerinde çalışılarak ilerleme hedeflendi (Resim 3). Tedavi programı boyunca aile tedavisi konusunda bilgilendirildi ve çocuğa çizilen ev programı aileye öğretildi. Ev programı, seanslarda uygulanan egzersizlere paralel oluşturuldu.

## TARTIŞMA

Tedavi öncesi Mini-MACs II seviyesinde olan olgu, tedavi sonrasında Mini-MACs 1. seviyeye ulaşmıştır. GMFCS değerlendirmesine göre III. seviyede olan olgu, tedavi sonrası yürümeye başlamış ve 1. seviyeye uygunluk göstermiştir (Şekil 1). GMFM skoru ise başlangıca göre 79 puan yükselerek, olgunun kaba motor fonksiyonlarında ciddi gelişmeler olduğunu göstermiştir (Şekil 2).



ŞEKİL 1: Tedavi öncesi ve sonrası GMFCS ve MİNI-MACS seviyeleri. GMFCS: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi, MİNI-MACS: Mini-El Becerileri Sınıflama Sistemi.



ŞEKİL 2: Tedavi öncesi ve sonrası Kaba Motor Fonksiyon Ölçütü skorları.

Olgumuz, yapılan literatür çalışmasında tanımlanan klinik ve nörogelişimsel problemlere benzer bozuklukların birçoğunu taşımakta idi. Klinik tanı ve izlemi Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan olgumuzda, genellikle CdLS'de konjenital kalp kusurları, ekstremitte anomalileri ve işitme problemleri olmasına rağmen bu problemler yoktu. Bazı gen bulgularının hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmeyle birlikte, detaylı gen taraması henüz tamamlanmamıştır. Gelişimsel ve fonksiyonellik açısından problem yaşayan bu bireylere, gelişimlerini destekleyecek egzersiz ve uygulamalar ile olumlu gelişmeler olabileceği düşünülerek, gelişimsel seviyesine uygun egzersiz programı belirlenmiştir. Normal gelişim basamaklarını destekleyecek şekilde, fonksiyonelliğe odaklı egzersiz ve yaklaşımların yer aldığı rehabilitasyon programı ile 10 haftalık bir periyotta bireyin gelişim ve fonksiyonelliğinde olumlu sonuçlar alınmıştır.

Bu sonuçlar, CdLS'li bireylerde rehabilitasyon programının etkinliğini göstermektedir. Bu sonuçlar içerisinde en fazla gelişim, olgunun kaba motor fonksiyonlarının incelendiği GMFM ve GMFCS'de gerçekleşmiştir. Bu durum, gelişimsel geriliğe sahip olgunun doğru yönlendirme, probleme yönelik tedavi programı ve ailenin de bilinçlendirilmesi gibi desteklerle belli bir fonksiyonelliğe ulaşabilecek kapasiteye sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. MİNİ-MACS'de belirgin bir farklılık olmaması, olgunun zaten ince motor beceriler açısından başlangıçta daha iyi düzeyde olması ile açıklanmıştır. Bu kazanımların yanı sıra, olgunun günlük aktivitelerini daha amaca uygun şekilde, hızda ve düzgünlükte gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Gerçekleştirdiği bir aktivite sonrası sevincini gülümseyerek gösterdiği, daha fazla göz teması kurmaya başladığı fark edilmiştir. Bu durum, olgunun sadece fiziksel değil; sosyal, bilişsel ve kognitif açıdan da geliştiğini göstermektedir. Mikolajewska'da

2013 yılında yayımladığı çalışmasında, CdLS'li hastalara interdisipliner yaklaşımın ve bu kapsamda fizyoterapinin de önemini vurgulamıştır.<sup>30</sup> Fizyoterapinin yanı sıra; iş-üçraşı terapisi, dil konuşma terapisi, medikal ve cerrahi yaklaşımlar, nörorehabilitasyon, bireyin taşıdığı gastrointestinal, renal, üriner ve kardiyovasküler hastalıklara yönelik tedaviler, görme ve işitme problemlerine odaklı tedaviler, psikolojik problemlerine yönelik psikoterapi, davranışsal ve mental problemleri için de gerekli tedavi ve uygulamaların önemi vurgulanmıştır. Yaptığımız bu çalışma ile CdLS'nin daha iyi anlaşılması ve en uygun tedavi programının oluşturulmasına katkı sağlanması umut edilmekte ve daha çok hasta üzerinde fizyoterapinin etkinliğini gösterecek çalışmaların varlığına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

#### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Esra Keskin; **Tasarım:** Esra Keskin, Ayşe Livanelioğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Esra Keskin, Ayşe Livanelioğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Esra Keskin, Ayşe Livanelioğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Keskin, Ayşe Livanelioğlu; **Kaynak Taraması:** Esra Keskin; **Makalenin Yazımı:** Esra Keskin, Ayşe Livanelioğlu; **Eleştirel İnceleme:** Ayşe Livanelioğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Esra Keskin; **Malzemeler:** Esra Keskin.

## KAYNAKLAR

- Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007;80(3):485-94.
- Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamoto M, et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* 2012;489(7415):313-7.
- Deardorff MA, Wilde JJ, Albrecht M, Dickinson E, Tennstedt S, Braunholz D, et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet* 2012;90(6):1014-27.
- Gillis LA, McCallum J, Kaur M, Descipio C, Yaeger D, Mariani A, et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004;75(4):610-23.
- Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006;38(5):528-30.
- Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004;36(6):636-41.
- Hall SS, Arron K, Sloneem J, Oliver C. Health and sleep problems in Cornelia de Lange syndrome: a case control study. *J Intellect Disabil Res* 2008;52(Pt 5):458-68.
- Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. Cornelia de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993;47(7):940-6.
- Luzzani S, Macchini F, Valadè A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A* 2003;119A(3):283-7.
- Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81(4):333-6.
- Oliver C, Arron K, Sloneem J, Hall S. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: case-control study. *Br J Psychiatry* 2008;193(6):466-70.
- Basile E, Villa L, Selicorni A, Molteni M. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(Pt 1):671-81.
- Sarimski K. Communication, social-emotional development and parenting stress in Cornelia-de-Lange syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1997;41(Pt 1):70-5.
- Schlesinger B, Clayton B, Bodian M, Jones KV. Typus degenerativus Amstelodamensis. *Arch Dis Child* 1963;38(1):349-57.
- McArthur RG, Edwards JH. De Lange syndrome: report of 20 cases. *Can Med Assoc J* 1967;96(17):1185-98.
- Sato A, Kajita A, Sugita K, Izumi T, Fukuyama Y, Funata N, et al. Cornelia de Lange syndrome with intracranial germinoma. *Acta Pathol Jpn* 1986;36(1):143-9.
- Sasaki T, Kaga K, Ohira Y, Ogawa Y, Fukushima Y. Temporal bone and brain stem histopathological findings in Cornelia de Lange syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;36(3):195-204.
- Ozkinay F, Cogulu O, Gündüz C, Levent E, Ozkinay C. A case of Brachman de Lange syndrome with cerebellar vermis hypoplasia. *Clin Dysmorphol* 1998;7(4):303-5.
- Yamaguchi K, Ishitobi F. Brain dysgenesis in Cornelia de Lange syndrome. *Clin Neuropathol* 1999;18(2):99-105.
- Vuilleumier N, Kövari E, Michon A, Hof PR, Mentenopoulos G, Giannakopoulos P, et al. Neuropathological analysis of an adult case of the Cornelia de Lange syndrome. *Acta Neuropathol* 2002;104(3):327-32.
- Lalatta F, Russo S, Gentilini B, Spaccini L, Boschetto C, Cavalleri F, et al. Prenatal/neonatal pathology in two cases of Cornelia de Lange syndrome harboring novel mutations of NIPBL. *Genet Med* 2007;9(3):188-94.
- Whitehead MT, Nagaraj UD, Pearl PL. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr Radiol* 2015;45(8):1198-205.
- Roshan Lal TR, Kliwer MA, Lopes T, Rebsamen SL, O'Connor J, Grados MA, et al. Cornelia de Lange syndrome: correlation of brain MRI findings with behavioral assessment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2016;172(2):190-7.
- France NE, Crome L, Abraham JM. Pathological features in the de Lange syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1969;58(5):470-80.
- Ptacek LJ, Opitz JM, Smith DW, Gerritsen T, Waisman HA. The Cornelia de Lange syndrome. *J Pediatr* 1963;63(1):1000-20.
- Avagliano L, Grazioli P, Mariani M, Bulfamante GP, Selicorni A, Massa V. Integrating molecular and structural findings: Wnt as a possible actor in shaping cognitive impairment in Cornelia de Lange syndrome. *Orp J Rare Dis* 2017;12(1):174.
- Eliasson AC, Ullenhag A, Wahlström U, Krumlinde-Sundholm L. Mini-MACS: development of the Manual Ability Classification System for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(1):72-8.
- Wright FV, Rosenbaum P, Fehlings D, Mesterman R, Breuer U, Kim M. The Quality Function Measure: reliability and discriminant validity of a new measure of quality of gross motor movement in ambulatory children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(8):770-8.
- Wright FV, Lam CY, Mistry B, Walker J. Evaluation of the Reliability of the Challenge when used to Measure Advanced Motor Skills of Children with Cerebral Palsy. *Phys Occup Ther Pediatr* 2017;18:1-13.
- Mikołajewska E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome-review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(4):571-7.