

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Cornelia de Lange Argumentaire

CRMR Maladies Osseuses Constitutionnelles

CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs



Centre de Référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles »
Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Revue générale	DOI	Objectif / Méthode	Résultats
Oliver (2010) Cornelia de Lange syndrome: extending the physical and psychological phenotype.	10.1002/ajmg.a.33363	Conference report : CdL world Scientific conference en 2009 à Brighton	<u>Données générales</u> Croissance < 3eme perc 84% RGO 73% Malformations rénales 30% : hypoplasie rénale et kystes rénaux Malformations cardiaques 35% : sténose pulmonaire Surdité (conduction++) 82% Déficience avec TSA 50-67% <u>Prénatal</u> : corrélation entre la sévérité du phénotype et la présence d'une mutation NIPBL Vieillessement prématuré Lien entre comportement et douleurs Difficultés d'alimentation
Jackson (1993) de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals	10.1002/ajmg.1320470703	Cohorte de 310 patients : 134 H / 176 F de la naissance à 36 ans avec diag clinique	<u>Dysmorphologie notable</u> - synophris - cils longs - Philtrum long - Lèvre supérieure fine - coins de bouche retournés - hypertrichose Néonatal : difficulté d'alimentation <u>Anomalies optiques</u> : - myopie 60% - Ptosis 45% - Nystagmus 37% Surdité 60% reflux urétéral 12% Epilepsie 23% Infection respiratoire haute et PNP 25% <u>Gastro-intestinal ++</u> - RGO - Malrotation intestinale avec volvulus - Hernie diaphragmatique congénitale <u>Cardiaque 25%</u> - D��fect septal (V ou A) - sténose pulmonaire - Tétralogie de Fallot

Centre de Référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles »

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs »

Schrier (2011) Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature	10.1002/ajmg.a.34329	Revue rétrospective de 426 cas CdL clinique décédés entre 1966 et 2007	Causes respiratoires 31% : - pneumonie et PNP d'inhalation Anomalies GI 19%- obstruction et volvulus Anomalie d'organes 15%- hernie diaphragmatique- défaut septal Cardiopathie congénitale 3% Accident ou cause neurologiques 16%
Berney (1999) Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome	10.1136/adc.81.4.333	Cohorte de 49 patients CdL clinique : questionnaire envoyé par le poste	Déficiência intellectuelle - limite 10% - légère 8% - modérée 18% - sévère 20% - profonde 43% Hyperactivité 40% Auto-agressivité 44% Trouble du sommeil 55%
Doyle (2017) A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome — review of the literature	10.1111/cge.12863	Case report femme de 26 + apparentés : microcéphalie, dysmorphie classique, cardiopathie et surdité	Variant c.704delG frame shift
Kline (2007) Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.c.30137	Histoire naturelle de la maladie : Evaluation multidisciplinaire de 49 patients (M 17 ans)	<u>Croissance</u> - staturale < 5p 63% - pondérale < 5p 98% - PC < -2ds 73% Dysmorphie faciale notable <u>Gastro-intestinale</u> - RGO 81% - Oesophage de Barrett 10% - Malformation : sténose pylorique, malrotation - Diverticule de Meckel 1 patient - Tb du transit constipation et diarrhées - Hernie inguinale 8% - intolérance au lactose / gluten / APLV <u>Cardiopathie congénitale 22%</u> - Défaut septal - sténose pulmonaire - T4F <u>ORL et dents</u> - fente palatine 37% - Sinusite chronique 39% - surdité 69%

- retard à l'éruption dentaire
- oligodontie
- bruxisme

Ophtho

- blépharite 71%
- obstruction du canal lacrymal 16%
- myopie 50%
- cataracte précoce chez 2 patients

Musculo-squelettique

- absence d'avant bras 16%
- adactylie 9%
- polydactylie postaxiale 6%
- Petits pieds et mains 65% (<3p)
- luxation radiale 53% et limitation de l'extension du coude 63%
- scoliose 39%
- luxation ou dysplasie de hanche 15%

Hypertrichose 80%

Endoc

- Retard de puberté : 15 ans pour garçons et 13 ans pour filles
- cycle menstruel irrégulier 53%
- diab type 2 chez 2 patients et 1 hypothyroïdisme

Neurologie

- épilepsie 26%
- DI : sévère 43%, sévère-moderée 8%, modérée 16%, modérée-légère 8%, légère 16%, limite 6%
- déficit prédominant sur le langage
- Trouble du sommeil 70%

Comportement

- auto-agressivité 70%
- TDAH 20%
- anxiété 33%
- dépression 11%
- TSA 40%

Mariani (2016) Adolescents and adults affected by Cornelia de Lange syndrome: a report of 73 Italian patients	10.1002/ajmg.c.31502	Cohorte de 73 patients italiens (40 H et 33 F de 15 à 49 ans) CdL clinique	Croissance - statural < 3p 68%- pondéral < 3p 55%Surpoid 31% et obésité 16%Musculo-squelettique- MS (10%) : oligo ou polydactylie. Dysplasie ou agénésie ulnaire- MI : inégalité de longueur 46% <u>Malformations</u> - GI 37,5% : malrotation, sténose du pylore ou duodénale, diverticule de Meckel-cardiaque 30% : Fœtus septal, sténose pulmonaire- Génital 34% : cryptorchidisme (45%), hypospadias 7%- rénal 23% : hypoplasie, dysplasie rénale, refluxurétéral- neuro 11/48 : IRM élargissement des ventricules, hypoplasie cérébelleuse, atrophie corticale (1)- ophtalmo 10%, obstruction canal lacrymal 70% <u>Complications médicales</u> - RGO 71%- trouble de l'oralité 48% - insuffisance rénale 5%- épilepsie 23% - DI : limite 11%, légère 29%, modérée 18%, sévère 16% et profonde 19%- tb du comportement 50% : auto-agressivité 34%,tb de l'attention 19% et hyperactivité 21%- luxation de hanche 4% et scoliose 17%- surdité 42% - myopie et astigmatisme 38%, blépharite ++
Huisman (2017) Phenotypes and genotypes in 51 individuals with SMC1A variants	10.1002/ajmg.a.38279	Evaluation multidisciplinaire de 51 patients mutés SMC1A (multicentrique) Comparaison : cohorte de 43 patients NIPBL	Atteinte plus modérée de la croissance - Poids et PC moins atteints - Poids beaucoup moins atteints Toute la dysmorphie faciale peut être présente mais à une fréquence plus faible Absence d'anomalie des extrémités Anomalies cardiaques même proportion Anomalies GU moins fréquentes (1/2) Auto-agressivité moins fréquente Phénotype RETT like : régression, DI profonde, stéréotypie
Selicorni (2007) Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation	10.1111/j.1399-0004.2007.00832.x	67 patients italiens CdL clinique (séquençage NIPBL) 24 femmes et 38 hommes de 6 mois à 48 ans Corrélation génotype phénotype	Mutations NIPBL chez 26/67 44% Chez les patients mutés NIPBL, augmentation de la fréquence - des anomalies des extrémités - des malformations cardiaques et génito-urinaire - RPM plus sévères Mutations troncantes associées à des phénotypes sévères et mutations faux sens associées à des phénotypes légers ou modérés
Bhuizan (2006) Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience	10.11136/jmg.2005.038240	Caractéristiques cliniques, moléculaires et comportementales dans une cohorte de 39 patients hollandais CdL cliniqueMonocentrique prospectif	Mutation NIPBL chez 22/39 56%Différences muté / non mutés- arête nasale déprimée- élargissement des espaces interdentaires- cou court- RGO- strabismeDifférence mutations faux sens / troncantes- score clinique plus sévère- développement staturo-pondéral plus retardé

Gilis (2004) NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations.	10.1086/424698	Cohorte de 120 patients CdL clinique Caractéristiques cliniques et moléculaires	Mutations NIPBL identifiées chez 56/120 47% Différences significatives entre mutés et non mutés - Atteinte de la croissance staturo-pondérale plus sévère si muté - développement psychomoteur plus retardé si muté Différence significative entre faus sens et troncante
Yan (2006) Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.a.31305	caractéristiques cliniques et moléculaire d'une cohorte de 28 patients CdL clinique polonais	Mutations NIPBL identifiées chez 13/28 Différences significatives mutés vs non mutés - retard de croissance et de développement (langage) - RCIU - dysmorphie faciale plus classique - pas de difference significative sur les anomalies de membre Différences significatives entre faux sens et troncantes - anomalies des extrémités - croissance et développement
Beck (1985) Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome.	10.1111/j.1651-2227.1985.tb10028.x	48 patients CdL cliniques danois nés entre 1917 et 1982	Diminution de l'esperance de vie par rapport à la population générale et par tranche d'âge Pas différence entre les sexes Première cause de mortalité est respiratoire : pneumonie
Nizon (2016) A series of 38 novel germline and somatic mutations of NIPBL in Cornelia de Lange syndrome	10.1111/cge.12720	Description clinique et moléculaire de 38 patients CdL avec mutations NIPBL	RCIU Difficultés d'alimentation RGO Uro-génital : micropénis, chryptorchidisme Cardio : défaut septal ventriculaire ou atrial Retard de croissance microcéphalie Déficience intellectuelle Trouble du comportement Surdité
Anomalies des extrémités			

Baquero-Montoya (2014) Severe ipsilateral musculoskeletal involvement in a Cornelia de Lange patient with a novel NIPBL mutation	10.1016/j.ejmg.2014.05.006	Case report : garçon de 3 ans muté NIPBL : atteinte musculo-squelettique sévère ipsi-latérale	Dysmorphie faciale typique Mutation NIPBL par exome c.6647A>G 1er cas décrit d'atteinte unilatérale du MS et MI avec oligo-dactylie et agénésie du tibia avec hypoplasie fibulaire
Mehta (2016)	10.1002/ajmg.c.31498	Cohorte de 378 CdL clinique Caractérisations des atteintes musculosquelettique et corrélation génotype-phénotype	175/378 : défaut structural de membre 203/378 : petites mains, clinodactylie du 5ème, PPTU Atteinte asymétrique 65% et G>D157/378 mutations identifiées- limb defect : NIPBL 57%, HDAC8 75%, SMCA1 9,1%, - petites mains, clino : NIPBL 42,6%, HDAC8 25%, SMCA1 90%, SMC3 100% (1) Type de mutation et défaut de membre- Faux sens : 49,1%- Non sens : 79,2%- Frame shift 58,7%
Halal (1979) The hand profile on de Lange syndrome: diagnostic criteria	10.1002/ajmg.1320030402	Caractérisation des anomalies squelettiques de la main Cohorte de 21 patients CdL clinique	Score clinique basé sur une mesure de tout les métacarpes et phalanges - anomalie de longueur des métacarpes : 1<2,3,4,5 2,5<3,4
Braddock (1993) Radiologic features in Brachmannde Lange syndrome	10.1002/ajmg.1320470714	Manifestations radiologiques chez une cohorte de 21 CdL clinique	Présence d'un éperon mandibulaire 5/21 Sternum court 5eme métacarpie et 5eme phalange distale court Présence de 13 paires de côtes

Roposch (2004) Orthopaedic manifestations of Brachmann-de Lange syndrome: a report of 34 patients	10.1097/00009957-200403000-00011	Cohorte de 34 patients CdL clinique de 1 mois à 44 ans	Atteinte de la main 100% - brachydactylie du 1er métacarpien et clino du 5ème rayon - adactylie Diminution de l'extension du coude 50% MI - tendon d'Achille court 26% - Retraction tendineuse : hanche et genoux Atteinte sévère : absence de main scoliose chez 4 patients
Barboni (2012) A new report of Cornelia de Lange syndrome associated with split hand and feet	10.1002/ajmg.a.35623	Case report : garçon de 3 ans et confirmation moléculaire p.His2627Thr fs*5	Ectrodactylie des pieds, bilatérale Présentation CdL typique par ailleurs
Ruzbarsky (2016) Toe walking: causes, epidemiology, assessment and treatment	10.1097/MOP.0000000000000302	Recommandation de prise en charge de la marche sur la pointe des pieds	<5 ans : surveillance ou attelle >5 ans : si <10% surveillance ou attelle Si atteinte sévère ou >7 ans : chirurgie
Bettini (2014) Cervical spine malformation in Cornelia de Lange syndrome: a report of three patients	10.1002/ajmg.a.36457	Case report : 3 patients CdL mutés NIPBL	Atteinte de la colonne cervicale - synostose de la moitié droite des vertèbres C5-6-7 - malformation odontoid mettant en jeu la stabilité atlanto-axiale - subluxation de l'articulation atlanto-axiale droite
HGE			
Romano (2017) Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment	10.1097/MPG.00000000000001646	Recommandations de bonnes pratiques	

Schrier (2011) Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature	10.1002/ajmg.a.34329	Cause de mortalité- 295 issus d'une base de données des instigateurs- 87 patients de la littérature	Cause de mortalité - Respiratoire 31%- Gastri-intestinale : 19% (obstruction sur volvulus 16%)- neurologique 8%- cardiovasculaire 13%- hernie diaphragmatique 5%
Mende (2012) Cornelia de Lange syndrome: a newborn with imperforate anus and a NIPBL mutation	10.1155/2012/247683	Case report : garçon de 1 jour avec caractéristique cranio facial du CdL et RCIU	Imperforation anale
Cunniff (1993) Congenital diaphragmatic hernia in the Brachmann-de Lange syndrome	10.1002/ajmg.1320470716	Serie report de 12 enfants CdL classique	Hernie diaphragmatique présente chez 12/12, droite, gauche ou bilatérale
Hosokawa (2010) Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation	10.1111/j.1741-4520.2010.00270.x	Case report : fœtus présentant un RCIU et une hernie diaphragmatique	Visualisation de la hernie diaphragmatique sur les échographie anténatale Confirmation moléculaire avec mutation NIPBL
Husain (1994) Cecal volvulus in the Cornelia de Lange syndrome	10.1016/0022-3468(94)90814-1	Case report : 2 patients (fille de 9 ans et garçon de 4 ans) avec CdL clinique	Obstruction intestinale distal sur volvulus caecale secondaire à une non-fixation du caecum et du colon ascendant
Casaccia (2009) Caecal volvulus in Cornelia de Lange syndrome: is its prevention possible?	10.1111/j.1440-1754.2009.01522.x	Case report : garçon de 12 ans porteur d'un CDL	Occlusion intestinale aigue avec une histoire clinique qui retrouve de l'aérophagie et une distention abdominale chronique Prise en charge chirurgicale : detorsion intestinale, appendicectomie et ablation d'un diverticule de Meckel Proposition d'examen d'exploration systématique des malformations intestinales chez les patients CdL
Clermidi (2015) Sigmoid volvulus: an underestimated cause of intestinal obstruction in Cornelia de Lange syndrome	10.1016/j.jpeds.2015.07.008	Case report : fille de 11 ans CdL	Symptôme : météorisme abdominale chronique Occlusion intestinale sur volvulus sigmoïdien opérée et récidive à J2
Macchini (2007) Coeliac disease and Cornelia de Lange syndrome: lack of association	10.1111/j.1651-2227.2007.00468.x	Cohorte de 24 patients CdL clinique : recherche d'argument pour une maladie coeliaque dans un contexte de retard de croissance	Pas d'argument pour une maladie coeliaque : analyse HLA, anti-endomysium et anti-transglutaminase normaux

Bull (1993) Gastrointestinal abnormalities: a significant cause of feeding difficulties and failure to thrive in Brachmannde Lange syndrome	10.1002/ajmg.1320470720	Etude longitudinale de 8 patients sur les critères de croissance staturo-pondérale sur une période de 1 à 6,5 ans	Corrélation direct entre les difficultés d'alimentation et la mauvaise croissance staturo pondérale 2/8 patients avec des difficultés modérés avaient une croissance au 10p 6/8 avec des difficultés importantes (discoordination motrice oral, hématurées récurrentes ou difficulté de déglutition) ont une croissance < 5p
Sommer (1993) Occurrence of the Sandifer complex in the Bachmann-de Lange syndrome	10.1002/ajmg.1320470719	Cohorte de 17 patients CdL clinique de 9 mois à 19 ans Recherche d'argument pour un RGO et recherche de signes associés	13/19 avec signe de RGO 11/13 dystonie avec torticollis
Luzzani (2003) Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms	10.1002/ajmg.a.20191	Recherche d'argument pour un RGO dans une cohorte de 43 patients CdL clinique	RGO chez 28/43 65% Bonne évolution sous thérapie par IPP classique Signe le plus fréquemment associé : hyperactivité Amélioration significative des troubles comportementaux après instauration du traitement
Macchini (2010) Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome	10.1111/j.1651-2227.2010.01834.x	Prévalence du RGO et de l'œsophage de Barrett dans une cohorte de 62 patients CdL	RGO chez 50/62 patients 80% Barrett chez 6/50 patients soit 12% : métaplasie œsophagienne chez 5 patients et un adénocarcinome œsophagien chez 1 patient de 23 ans Bonne évolution sous IPP Prise en charge chirurgicale par œsophagectomie segmentaire pour l'ADK
Duvall (1996) Adenocarcinoma of the esophagus complicating Cornelia de Lange syndrome.	10.1097/00004836-199603000-00012	Case report : adulte jeune CdL clinique	découverte d'un ADK œsophagien dans un contexte de RGO chronique
Fitzgerald (2014) British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus		Recommandations de diagnostic et de prise en charge du RGO	
Jean-Christophe Létard, le reflux gastro-œsophagien	SNFGE	Recommandations nutritionnelles De la PEC du RGO	

Franck ZERBIB , Prise en charge du reflux gastro-oesophagien, révisions en 2018	SNFGE	Recommandations nutritionnelles De la PEC du RGO	
Ophthalmologie			
Wyganski-Jaffe (2005) Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome	10.1080/13816810.2019.1571617	Evaluation ophtalmologique prospective de 120 patients CdL	Ptosis 44% Epiphora 22% Obstruction du canal lacrymal 16% Blepharite 25% Myopie 58% Pigmentation peripapillaire 83% Microcornée 21%
Nallasamy (2006) Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome: a genotype-phenotype correlation study	10.1001/archophth.124.4.552	Analyse retrospective des données ophtalmologiques chez 54 patients CdL 26 mutés et 28 non mutés	Myopie 60% Obstruction du canal nasolacrimal 59% Ptosis 45% Strabisme 22% Nystagmus 15% Correlation significative entre mutation NIPBL et ptosis
Avgitidou (2015) Ophthalmological manifestations of Cornelia de Lange syndrome: case report and review of the literature	10.1007/s00347-014-3171-4	Case report : garçon de 2 ans CDL	Epiphora Obstruction du canal nasolacrimal bilatéral
Tychsen(2017) Phakic intraocular collamer lens (visian ICL) implantation for correction of myopia in spectacle-averse special needs children.	10.1016/j.ajo.2016.11.016	Etude prospective : chirurgie réfractive dans le cadre d'une prise en charge de la myopie modérée à sévère chez 23 enfants avec trouble du comportement et DI	Intérêt de la chirurgie chez les enfants avec myopie trouble du comportement ne permettant pas le port des lunettes
ORL			

Sataloff (1990) Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations	10.1001/archotol.1990.01870090060008	Cohorte de 45 patients CdL cliniques et caractérisations des atteintes ORL	Fentes palatine ou palais anormal 59% Sténose des canaux auditif externes 30% Otite séromuqueuse 50% Surdité 100% - légère 24% - modérée 24% - sévère 53% Retard de langage 60%
Sasaki (1996) Temporal bone and brain stem histopathological findings in Cornelia de Lange syndrome	10.1016/0165-5876(96)01339-0	Caractéristique de l'oreille interne d'un patient CdL de 9 mois	Anomalie de l'oreille interne- cochlée courte- vestibule dilatéePas d'anomalie histologique pouvait expliquer la surdité sensorineurale
Kim (2008) Temporal bone CT findings in Cornelia de Lange syndrome	10.3174/ajnr.A0888	Caractéristique du scanner temporale chez 10 patients CdL	Sténose du canal auditif externe Anomalie du vestibule et de la cochlée Malformations des osselets Opacification des tissus mous Corrélation entre la sévérité de l'atteinte et la surdité
Marchisio (2008) Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.a.32183	Prévalence de l'otite séromuqueuse et de la surdité chez une cohorte de 50 CdL	Otite séromuqueuse 94% Surdité 80% - conduction 60% - transmission 20%
Marchisio (2014) Audiological findings, genotype and clinical severity score in Cornelia de Lange syndrome	10.1016/j.ijporl.2014.03.038	Evaluation ORL et audiolgique chez 44 patients CdL de 1 à 18 ans Recherche de mutation NIPBL et SMC1	22 mutations NIPBL 50% Audition normale 18% légère 45% - Conduction 18,2% - Transmission 18,2% modérée à sévère 36% - Conduction 18% - Transmission 4,5%

Janek (2016) Improvement in hearing loss over time in Cornelia de Lange syndrome		Etude retrospective sur l'evolution de l'audition de 78 patients	Si suivi et prise en charge Amélioration de l'audition chez 14% des patients et récupération complète chez 6%
Sakai (2002) Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome	10.1016/s0165-5876(02)00214-8	Evaluation audiométrique chez 13 enfant CdL sur 2 ans	Amélioration de l'audition chez 3/13 patients après prise en charge
Hamilton (2014) Otolaryngological presentations of Cornelia de Lange syndrome.	10.1016/j.ijporl.2014.05.032	Evaluation des anomalies des voies aériennes chez 6 patients CdL	Encombrement laryngé au premier plan - laryngomalacie et efficacité de la supraglottoplastie
Pulec (1995) Multichannel cochlear implantation in a child with Brachmann-De Lange syndrome.	10.1177/019459989511300521	Case report : fille de 8 ans, CdL et surdité de transmission profonde	1er cas rattaché d'implant cochléaire Amélioration de développement du langage après appareillage
Moretto (2016) Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia De Lange syndrome: A case series	10.1002/ajmg.c.31493	Description des difficultés rencontrées lors de l'anesthésie des enfants CdL 42 anesthésies chez 27 patients cdl	Coopération pauvre Difficulté de ventilation au masque : dysmorphie Bronchospasmes: voies aériennes irritable Difficultés d'intubation PNP d'inhalation Privilégier la sédation profonde avec ventilation au masque que l'AG
Neurodéveloppement			
Cereda (2016) A new prognostic index of severity of intellectual disabilities in Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.c.31494	Etude de la DI et 7 paramètres cliniques dans une cohorte de 66 patients italiens CDL âgés de 8 ans ou plus	Mise en évidence de caractéristiques cliniques et moléculaires associées à un pronostic défavorable de DI - petit pour l'âge gestationnel- taille < 50p- Malformation cardiaque- Anomalies des extrémités- surdité de transmission- mutation tronquante NIPBL- mutation SMCA1

Nelson (2014) Longitudinal followup study of affect in children and adults with Cornelia de Lange syndrome	10.1352/1944-7558-119.3.235	Questionnaire concernant l'humeur, intérêt et plaisir chez 67 patients CdL	Période de fragilité chez les patients CdL de 19 à 22 ans
Hyman (2016) Self-injurious behavior, self-restraint, and compulsive behaviors in Cornelia de Lange syndrome	10.1352/0895-8017(2002)107<0146:SIB>2.0.CO;2	Questionnaire sur l'autoagressivité et l'autorestriction chez 88 patients CdL	Autoagressivité chez 63% Stéréotypie 56,8% Destruction de l'environnement 53,4% hétéroagressivité 43,2%
Wulffaert (2009) Simultaneous analysis of the behavioral phenotype, physical factors, and parenting stress in people with Cornelia de Lange syndrome	10.1111/j.1365-2788.2009.01185.x	Corrélation entre le phénotype et le ressenti parental en étudiant les caractéristiques de 37 patients CdL enfants et adultes	Majoration du stress parental en fonction de - âge - importance de la déficience - importance des troubles du comportement - présence de TSA
Ajmone (2014) Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.b.32224	Caractéristiques cognitives et comportementales de 77 patients CdL de 2,5 à 13,4 ans	DI - normal 17% - légère 12% - modérée 6% - sévère 23% - profonde 12% Diminution des capacités adaptatives Compréhension meilleure que l'expression Troubles du comportement - restriction - trouble de l'attention - Autoagressivité Autisme - borderline 41% - léger 24% - sévère 35%
Reid (2017) Executive functioning in Cornelia de Lange syndrome: domain asynchrony and age related performance	10.1186/s11689-017-9208-7	Cohorte de 24 patients CdL de 13 à 42 ans groupe contrôle 21 patients T21	Echelle : questionnaire démographique, BPVS2, Vineland, BRIEF-P Difficulté sur : flexibilité, inhibition et fluence verbale Fonction exécutives similaires dans les groupes

Mulder (2018) Development, behavior and autism in individuals with SMC1A variants	10.1111/jcpp.12979	Caractéristiques développementales et comportementales chez une cohorte de 51 patients CdL mutés SMCA1	Profil cognitif moins péjoratif et moins de comportement autoagressif Déficience profonde si RETT like L'autisme semble moins présent
Moss (2017) Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: behavioral characteristics and changes with age	10.1002/ajmg.a.38228	Corrélation génotype et phénotype comportementale chez 34 patients mutés NIPBL, HDAC8 et SMCA1	Pas de différence significative en dehors d'une diminution de capacité langagière chez les patients NIPBL Diminution des scores de plaisir et d'intérêt avec l'âge dans le sous-groupe NIPBL
Nakanishi (2002) Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.a.34014	Rétrospectif études des caractéristiques autistiques chez 49 patients CDL avec phénotypes légers à modérés	Echelle ADI-R Pas de différence en fonction du sexe, âge et génotype Sévérité de l'autisme inversement liée aux compétences adaptatives Prévalence de l'autisme supérieure à celle précédemment décrite dans les phénotypes légers à modérés
Moss (2008) Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes		Dépistage de l'autisme chez 35 patients CdL	prévalence à 61,8% avec l'échelle ADOS
Moss (2013) Social behavior and characteristics of Autism Spectrum Disorder in Angelman, Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes	-		
Richards (2009) Social anxiety in Cornelia de Lange syndrome	10.1007/s10803-009-0730-7		Augmentation de la probabilité d'anxiété sociale lorsque la demande sociale est forte

Srivastava (2014) Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.a.36573	Cohorte de 41 patients, prospectif Caractéristiques comportementales et autistiques	Pas d'autisme 17, 1% léger 41, 4% sévère 41,4% Comportement caractéristique - réponse émotionnelle inadaptée - rigidité - déficit des compétences verbales - stéréotypies - comportements répétitifs
Cochran (2015) Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, Fragile X and Cri du Chat syndromes: results from a 2.5 year follow-up	10.1002/ajmg.c.31438	Evaluation des caractéristiques autistiques chez 67 patients CdL sur 2,5 ans Questionnaire SCQ	Pas de modifications significatives des caractéristiques
Huisman (2018) Self-injurious behavior	10.1016/j.neubiorev.2017.02.027	Revue de littérature	Prévalence évaluée à 55,3% avec âge de début à 3,5 ans Frappe
Oliver (2009) Selfinjurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome: 1. Prevalence and phenomenology	10.1111/j.1365-2788.2009.01179.x	Prospective Questionnaire chez 54 patients CdL Groupe contrôle : âge et DI	Pas de différence significative dans la prévalence du comportement auto-agressif L'hyperactivité, les stéréotypies et les troubles compulsifs peuvent prédire l'apparition des comportements auto-agressifs
Richards (2015) Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis	10.1016/S2215-0366(15)00376-4	Revue de la littérature associée au TSA	Prévalence de 43% des TSA dans le syndrome de CdL
Grados (2017) Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome	10.1097/YCO.0000000000000311	Revue de la littérature associée au TSA et CdL	Prévalence forte des comportements répétitifs associés à des comportements autoagressifs Déficit des compétences verbales au premier plan

Basile (2007) The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals	10.1111/j.1365-2788.2007.00977.x	Etude prospective par questionnaire chez 56 patients CdL Echelle DBSPCR, ABC, CARS	Caractéristiques associées au CDLs- hyperactivité- trouble de l'attention- anxiété- troubles compulsifs- TSA- Autoagressivité
Crawford (2017) Diverse profiles of anxiety related disorders in fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes.	10.1007/s10803-016-3015-y	Caractéristiques de la symptomatologie anxieuse chez 13 patients CdL et comparaison avec groupe contrôle trouble anxieux	Anxiété globale plus élevée mais similaire à des patients porteurs de troubles anxieux
Mulder (2017) Behaviour in Cornelia de Lange syndrome: a systematic review	10.1111/dmcn.13361	Revue de la littérature de 1946 à 2015 43 papiers inclus	Retard de développement psychomoteur sévère 33-74% TSA 27-82% Comportement autoagressif 25-62%
Sarimski (2002) Analysis of intentional communication in severely handicapped children with Cornelia de Lange syndrome	10.1016/s0021-9924(02)00117-x	Cohorte de 13 patients CdL	Capacité de communication des CdL inférieures au SD et 5p
Moss (2011) Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome	10.1111/j.1469-7610.2012.02540.x	Cohorte de 20 patients CdL et contrôle de 20 patients avec TSA Evaluation ADOS	65% autisme chez les patients CdL avec ADOS - moins de comportement répétitifs - moins de stéréotypie - plus de contact oculaire - plus d'anxiété
Arron (2011) Prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes.	10.1111/j.1365-2788.2010.01337.x	Prévalence des comportements agressifs chez une cohorte de 101 patients CdL Echelle WS, ASQ, Activity questionnaire, MIPQ	Augmentation de la prévalence des comportement autoagressifs

Goodban (1993) Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange Syndrome	10.1002/ajmg.1320470725	Evaluation des compétences verbales et langagières chez 116 patients CdL clinique de 2 mois à 29 ans	Corrélation - poids de naissance : 20% ont acquis le langage si PN <5p contre 56% si PN > 5p - pas de différence significative selon le genre - Corrélation avec la surdité - Correlation anomalies des extrémités avec vs sans : 9% vs 65% - Corrélation avec les capacité sociale
Fraser (1978) A study of six cases of De Lange Amsterdam dwarf syndrome with special attention to voice, speech, and language characteristics.	10.1111/j.1469-8749.1978.tb15203.x	Serie report : 6 patients CdL	Retard de langage et dysphonie
Prénatal			
Dempsey(2014) Molecular confirmation of nine cases of Cornelia de Lange syndrome diagnosed prenatally	10.1002/pd.4279	Etude retrospective monocentrique 7 prélèvements anténataux suspects CdL	Confirmation moléculaire NIPBL chez 9/12 prélèvements La présence d'une micrognathie sévère et d'anomalies bilatérales des MS est associée à une plus grande fréquence de mutation NIPBL
Aitkeb (1999) Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies	PMID: 10451512	Etude retrospective multicentrique 19 prélèvements sanguins maternels	Diminution significative de la PAPP-A chez 18/19 grossesse de 0,03 MOM (Multiple Of the Median) à 0,71 MOM pendant le second trimestre
Thellier (2017) Cornelia de Lange syndrome : specific features for a prenatal diagnosis	10.1002/uog.15788	Etude retrospective multicentrique 7 grossesses suspectes CdL	3 signes qui sont plus fortement associés au syndrome CdL 1er métacarpe court Hypertrichose eperon mandibulaire
Clark (2012) Prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 pregnancies	10.1002/ajmg.a.35410	Revue de la littérature 29 cas et prospectif multicentrique 24 cas	5 signes principaux - RCIU - Diminution de la PAPP-A - Hyperclarté nucale - Dysmorphie faciale - Anomalie des membres

Neurologie			
Pavlidis (2014) Epileptic features in Cornelia de Lange syndrome: case report and literature review.	10.1016/j.braindev.2013.12.008	Case report muté SMC1A et revue de la littérature	Prévalence de l'épilepsie de 5 à 80% Anomalie EEG focales plus fréquentes que généralisées - pointes, pointes-ondes
Nechay (2006) Anoxic-epileptic seizures in Cornelia de Lange syndrome: case report of epileptic seizures induced by obstructive apnea.	10.1016/j.ejpn.2006.01.005	case report	Epilepsie hypoxique dans un contexte d'infection respiratoire chronique avec apnée obstructive
Fernandez (2000) Probable Cornelia de Lange syndrome with progressive Parkinsonism and dystonia	<a href="https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<749::aid-mds1028>3.0.co;2-p">10.1002/1531-8257(200007)15:4<749::aid-mds1028>3.0.co;2-p	Case report : DI, cils longs, petite taille et microcéphalie	Syndrome parkinsonnien rapidement progressif avec akinésie et rigidité plastique bilatérale et symétrique Présence de malformations cérébrales importantes
Verrotti (2013) Epilepsy in patients with Cornelia de Lange syndrome: a clinical series	10.1016/j.seizure.2013.01.017	Cohorte de 14 enfant CdL avec épilepsie	Epilepsie partielle 64,3% - anomalie EEG intercritiques temporales et pariétales - thérapie par valproate seul ou en association efficace
Chen (2015) Severe complication of catatonia in a young patient with Hashimoto's encephalopathy comorbid with Cornelia de Lange syndrome.	10.1016/j.kjms.2014.06.001	Case report	Catatonie chez un patient CdL dans un contexte d'encéphalopathie d'Hashimoto
Van den Berg (2017) Nipbl interacts with Zfp609 and the integrator complex to regulate cortical neuron migration	10.1016/j.neuron.2016.11.047	modèle murin	NIPBL via Zfp609 est impliqué dans la migration neuronale
Whitehead (2015) Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome	10.1007/s00247-015-3300-5	Description imagerie cérébral TDM/IRM de 8 patients CdL	Dysplasie de la base du crane Fente coronale Microcéphalie Gyration simplifiée

Vuilleumier (2002) Neuropathological analysis of an adult case of the Cornelia de Lange syndrome	10.1007/s00401-002-0562-4	Case report : homme de 35 ans CdL	Anomalie de la gyration Hypoplasie du lobe frontale Hypomyélinisation Cicatrices vasculaires
Roshan Lal (2016) Cornelia de Lange syndrome: correlation of brain MRI findings with behavioral assessment	10.1002/ajmg.c.31503	Etude retrospective de 15 imagerie cérébrales par IRM de patients CdL	Anomalie IRM 67% - Atrophie cérébrale - Anomalie de la substance blanche - hypoplasie cérébelleuse - élargissement des ventricules
Croissance			
Kousseff (1993) Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome	10.1002/ajmg.1320470723	Kousseff (1993) Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome	Croissance staturale diminuée chez 27/30 patients et 17/27 avec RCIU 4 avec déficit en hormone de croissance Nécessité des évaluations endocriniennes devant une petite taille chez les patients CdL
De Graaf (2017) Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome	10.4274/jcrpe.4349	Case report : fille mutée NIPBL Croissance staturale entre -3,4 et -4 DS	GH à partir de 4, 3 ans Gain de 1,6 ds sur 8 ans Pas d'effet secondaire majeur
Dentaire			
Toker (2009) Dental findings in Cornelia de Lange syndrome.	10.3349/ymj.2009.50.2.289	Case report	Retard à l'éruption dentaire Microdontie Caries
Moléculaire			
Krantz (2004) Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B.	10.1038/ng1364	Etude de liaison chez 12 familles et séquençage de NIPBL	Identification du gene NIPBL impliqué dans le syndrome de CdL

Tonkin (2004) NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome	10.1038/ng1363	Modele murin et zebrafish	Identification du gene NIPBL impliqué dans le syndrome de CdL
Musio (2006) X-Linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations	10.1038/ng1779	Etude moléculaire chez 3 apparentés et 1 cas sporadique CdL like	Identification du gène SMC1 lié à l'X impliqué dans le syndrome CdL
Deardorff (2007) Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation	10.1086/511888	Analyse de 115 prélèvements NIPBL neg avec phénotype CdL	14 nouvelles mutations du gène SMC1A responsable de phénotype CdL léger Identification du SMC3 impliqué dans le CdL qui code pour une sous-unité de la cohésine : phénotype léger avec absence de malformation majeure
Deardorff (2012) RAD21 mutations cause a human cohesinopathy.	10.1016/j.ajhg.2012.04.019	Séquençage de 101 CdL classique et 189 avec signes chevauchant	RAD 21 : sert de lien entre SMC3 / SMC1A et STAG2 Identification d'une microdeletion emportant RAD21 : phenotypé CdL like avec une atteinte cognitive moins sévère
Olley(2018) BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome.	10.1038/s41588-018-0042-y	Séquençage de 90 patients CdL like sans cause moléculaire Revue de la littérature : 7 patients mutés BRD4	Implication de BRD4 avec NIPBL dans l'expression des gènes de développement Identification de mutation LOF chez 2 patients Dans la littérature 2/7 patients répondant aux critères cliniques du CdL
Michaelis(1997) Cohesins: chromosomal proteins that prevent premature separation of sister chromatids	10.1016/s0092-8674(01)80007-6		Role majeure de la cohésine dans les mécanismes chromosomiques et la régulation de la chromatine
Huisman(2013) High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome	10.1136/jmedgenet-2012-101477	Séquençage sur cellules buccale chez 21 patients 13 sans mutations et 8 contrôles mutés	Confirmation de la mutation chez les patients mutés Détection de mutation dans les cellules buccales chez 10/13 patients Importance de dépister les mosaïques si absence de mutations dans les lymphocytes

Ansari (2014) Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism	10.1136/jmedgenet-2014-102573	Séquençage de 163 patients CdL	NIPBL 46 mutés dont 3 en mosaïqueSMC1A 5 dont 1 en mosaïqueSMC3 5 dont 1 en mosaïqueHDAC8 6 RAD 21 0 3 patients mutés ANKRD11 avec un phénotype chevauchant avec le KBG
Borck (2007) Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations	0.1002/humu.9478	Analyse de 11 garçons CdL non mutés NIPBL	Identification de 2 nouvelles mutations faux sens dans SMC1A associé à un phénotype malformatif moins sévère et une croissance préservée
Jansen (2016) De novo loss-of-function mutations in X-linked SMC1A cause severe ID and therapy-resistant epilepsy in females: expanding the phenotypic spectrum	10.1111/cge.12729	Case report de 2 filles portant une mutations perte de fonction de SMC1A	DI sévère Epilepsie pharmaco-résistante Absence ou décalage du langage hypotonie Petites mains et petits pieds
Symonds(2017) Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases	10.1111/epi.13669	Serie report de 10 cas porteurs d'une mutations troncante de SMC1A	Epilepsie précoce entre 4 semaines et 28 mois - généralisé : TC ou myoclonique - focale - les 2 EEG - Anomalies focales ou multifocales : pointes ondes - intercritiques - eveil et sommeil
Gil-Rodríguez (2015) De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes	10.1002/humu.22761	Séquençage de SMC3 chez 674 patients CdL sans etiologie moléculaire	Identification de mutation SMC3 chez 16 patients (15 mutations) Dysmorphie faciale du CdL caractéristiques Absence de malformations majeures des membres DI Diminution de la fréquence des troubles du comportement Caractère joyeux

Boyle (2017) A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome — review of the literature	10.1111/cge.12863	Case report	Mutation RAD21 identifiée Pas les critères cliniques du CdL - DI légère - Dysmorphie faciale moins marquée - Anomalies des membres moins sévères
Deardorff (2012) HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle.	10.1038/nature11316	Séquençage des gènes liés à l'X chez 94 patients CdL non mutés NIPBL, SMC1A, SMC3 et RAD 21 Etudes fonctionnelles	Interaction HDAC8 et SMC3 Identification de mutations perte de fonction chez 6 patients CdL
Feng (2014) Exome sequencing identifies a de novo mutation in HDAC8 associated with Cornelia de Lange syndrome	10.1038/jhg.2014.60	Case report : fille de 7 ans présentant un phénotype classique de CdL	Identification d'une mutation de novo de HDAC8 Pas de RCIU ni de retard de croissance Retard de développement Dysmorphie caractéristique Myopie sévère
Kaiser (2014) Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance.	10.1093/hmg/ddu002	Séquençage de 586 patients avec un phénotype CdL ET absence de mutations dans NIPBL, SMC1A et SMC3	Mutations HDAC8 identifiées chez 38 patients Garçons plus atteints Dysmorphie - retard à la fermeture de la fontanelle antérieure- hypertelorisme- nez large- anomalie dentaire Personnalité joyeuse Obésité rapportée
Parenti (2016) Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype	10.1111/cge.12564	Case report de 2 patients Dysmorphies caractéristiques retard de développement prédominant sur le langage Trouble du comportement : autoagressivité Macrodonie	Absence de mutation dans NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 et HDAC8 Mutation de ANKRD11 Phénotype chevauchant et évoluant dans le temps Phénotype CdL dans l'enfance évoluant vers un phénotype KBG

Immunologie / hématologie			
Jyonouchi (2013) Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome	10.1542/peds.2012-3815	Prospectif : evaluation immunologique chez 27 patients CdL de 1 à 42 ans	Deficit portant sur l'immunité humorale et associé à une majoration des infections dans l'histoire clinique
Lambert (2011) The incidence of thrombocytopenia in children with Cornelia de Lange syndrome	10.1002/ajmg.a.33631		Prévalence de la thrombopénie entre 7/1740 et 7/85
Cavalleri (2016) Thrombocytopenia and Cornelia de Lange syndrome: still an enigma?	10.1002/ajmg.a.37390	Incidence de la thrombopénie chez une cohorte de 127 patients CdL	Thrombopénie chez 18 patients 1 diagnostic de thrombopénie auto-immune Pas d'évolution vers une pancytopénie
Sommeil			
Stavinocha (2011) Characterization of sleep disturbance in Cornelia de Lange Syndrome	10.1016/j.ijporl.2010.11.003	Questionnaire chez 22 patients CdL moyenne d'âge 14 ans PSQ, PDSS, OSA18	Trouble du sommeil modéré à sévère chez 32-39% contre 1 à 4% dans la population générale
Zambrelli (2016) Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome	O	Questionnaire SDSC chez 46 patients CdL age > 3 ans	Troubles du sommeil 39% - troubles respiratoire 17,4% - Difficultés d'endormissement et réveils nocturne 17,4% - difficultés de réveil 13% - somnolence excessive 8%
A. Kline (2007) Clinical delineation of sleep disturbance in Cornelia de Lange syndrome	Citation article		Difficultés d'endormissement 51% Réveil nocturne 65% Veille prolongée 30% Somnolence diurne 24%