Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Cornelii de Lange
Synonimy: Zespól Brachmann de Lange, CdLS (Cornelia de Lange Syndrome)
OMIM: 122470, 300590, 300882, 610759 oraz 614701
ORPHA kod: 199
ICD-10: Q87.1

Definicja choroby

U podstaw rozpoznania klinicznego CdLS leży charakterystyczna dysmorfia oraz przed- i pourodzeniowa mikrosomia z mikrocefalią, a także wady narządowe, w tym wady układu kostnego. Typowe są czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego, w szczególności refluks żołądkowo-przełykowy. U prawie wszystkich osób stwierdza się niepełnosprawność intelektualną z zachowaniami autystycznymi oraz zaburzenia bądź brak mowy.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób uwarunkowania

Wszystkie postaci zespołu są wynikiem zaburzenia strukturalnej i regulacyjnej funkcji kompleksu kohezyny. Najczęściej stwierdza się mutacje w genie NIPBL (nawet do 50%). Za fenotyp rzadziej odpowiadają mutacje w innych genach szlaku kohezyny, takich jak m.n. SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8, czy ANKRD11 lub MAU2. W przypadku braku potwierdzenia mutacji punktowej, może być obecna rearanżacja obejmująca więcej niż jeden ekson. Szacuje się, że taki genotyp posiada około 5% osób z fenotypem CdLS. Możliwe są także postaci mozaikowe CdLS. U około 5% chorych wykazuje się obecność aberracji chromosomowych. Zespół CdLS uwarunkowany jest zwykle w sposób autosomalny dominujący, natomiast może być również sprzężony z płcią (m.in. mutacja SMC1A lub HDAC8). W większości obserwuje się przypadki de novo (mutacje obecne u pacjenta, a nieobecne u rodziców), natomiast ryzyko powtórzenia się zespołu dla potomstwa osoby z CdLS oblicza się zgodnie z przyjętymi regułami dziedziczenia. Opisano przypadki mozaikowatości germinalnej oraz disomii jednorodzicielskiej. Z tego względu udzielanie porady genetycznej odnośnie ryzyka powtórzenia choroby musi uwzględniać powyższe obserwacje.

Epidemiologia

Częstość występowania CdLS ocenia się na 1:10.000 - 1:30.000 żywo urodzonych noworodków.

Opis kliniczny

U dzieci z postacią klasyczną zespołu rozpoznanie w większości jest stawiane wkrótce po urodzeniu. Do typowego obrazu należy pre- i postnatalna mikrosomia z proporcjonalnym do niej małogłowiem, nadmierne, ciemne owłosienie skóry głowy oraz tułowia, gęste brwi z synophrys, długie gęste rzęsy, nisko osadzone małżowiny uszne, cofnięta i mała żuchwa, wady kończyn, przede wszystkim górnych, drobne ręce i stopy. U prawie wszystkich pacjentów już od okresu noworodkowego występują trudności w karmieniu przejawiające się: zaburzeniem odruchu ssania, ujawniającym się w pierwszych miesiącach życia refluksem żołądkowo-przełykowym, skłonnością do zaparć, brakiem dostatecznego przyrostu masy i długości ciała. Występują także wady serca, układu moczowo–płciowego oraz powszechne jest wnętrostwo i wady wzroku. U znaczącego odsetka chorych stwierdza się także niedosłuch, a nawet głuchotę. Typowe jest różnego stopnia opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz opóźnienie, a nawet brak, rozwoju mowy. Charakterystyczny profil behawioralny obejmuje zachowania autystyczne, nadpobudliwość, agresję i autoagresję. Diagnostyczne badania z wykorzystaniem metod sekwencjonowania nowej generacji pozwalają na rozpoznawanie zespołu u pacjentów o nietypowym fenotypie. I tak, przykładowo, mutacje genu SMC1 skutkują obrazem klinicznym przypominającym stwierdzany u dziewczynek z zespołem Retta. Z kolei, w opisie fenotypu mutacji HDAC8 podkreśla się przyjacielskie usposobienie oraz brak cech autystycznych.

Diagnostyka

Diagnostyka zespołu powinna rozpoczynać się od wykonania badania cytogenetycznego oraz badania metodą aCGH, ponieważ około 5% chorych wykazuje obecność aberracji lub mikroaberracji chromosomowej. Kolejnym etapem jest diagnostyka molekularna, ukierunkowana na znalezienie mutacji punktowych. Identyfikacja mutacji punktowej skutkuje obligatoryjnie poszukiwaniem mutacji u rodziców. W przypadku braku potwierdzenia mutacji punktowej stosuje się technikę MLPA celem znalezienia rearanżacji obejmującej więcej niż jeden ekson – szacuje się, że taki genotyp posiada około 5% osób z fenotypem CdLS. Potwierdzenie genetyczne choroby jest obecnie obligatoryjne. Nadal jednak w około 30% przypadków nie znajdujemy zmian w wyniku badania cytogenetycznego lub molekularnego, mimo ewidentnego fenotypu CdLS u badanej osoby. Ustalenie korelacji genotyp-fenotyp wobec niewielkiej liczby opisywanych pacjentów jest na tym etapie wiedzy bardzo trudne.

Leczenie

Jak dotąd brak celowanego leczenia, tym niemniej wielodyscyplinarna opieka znacząco zmienia jakość życia. W postępowaniu należy zastosować wczesną rehabilitację, dostosowaną do współistniejących zmian w układzie kostnym, a w razie braku rozwiniętej mowy, poszukiwanie form komunikacji alternatywnej. Konieczne jest jak najszybsze wykrycie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, w szczególności cech refleksu żołądkowo–przełykowego. Wskazane jest jego leczenie zachowawcze, zaś w przypadku niepowodzenia decyzja o zabiegu antyrefluksowym. Celowa jest szybka i powtarzana diagnostykę obrazowa, mająca na celu wykrycie współistniejących wad narządowych.

Szczepienia ochronne
Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne
Istotą CdLS jest mikrosomia, stąd spodziewane przyrosty masy ciała i wzrostu odbiegają od normy. Należy posługiwać się siatkami centylowymi dedykowanymi dla CdLS, dostępnymi na stronach internetowych Stowarzyszeń. Osoby z CdLS mają wyższy próg bólu, dlatego często nie demonstrują subiektywnych objawów, m.in. zapalenia ucha środkowego. Przy objawach infekcji dróg oddechowych konieczne jest badanie otoskopowe. Agresja i autoagresja może być przejawem bólu związanego z obecnością refluksu żołądkowo-przełykowego. Zaburzenia autystyczne oraz nadpobudliwość narastają w okresie dojrzewania. U dziewcząt i dorosłych kobiet typowe są zespoły napięcie okołomenstruacyjnego. Konieczne jest rozważenie antykoncepsji, ponieważ kobiety z CdLS są płodne.

Rokowanie
Długość życia jest skrócona w porównaniu z populacją. Najstarsza polska pacjentka ma obecnie 45 lat. Samodzielność pacjenta jest zwykle ograniczona i zależy od nasilenia objawów niepełnosprawności intelektualnej i trudności behawioralnych oraz komunikacyjnych. Niezależne życie osoby dorosłej przy odpowiednim wsparciu jest możliwe tylko w nielicznych przypadkach.

Organizacje pacjenckie
Stowarzyszenie Dzieci i Rodzin Cornelia de Lange Polska - zrzeszone w CdLS World
Kontakt : facebook Rodziny CdLS
facebook.com/groups/269359963111603/?hoisted_section_header_type=recently_seen&multi_permalinks=6133564956691045

Ważne strony internetowe
https://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/Main/WebHome Tłumaczenie w języku polskim
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=199&lng=PL

Ośrodki eksperckie
Centrum Chorób Rzadkich w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku (chorobyrzadkie@uck.gda.pl
Poradnie Genetyczne

Autor/autorzy opisu:

Jolanta Wierzba Centrum Chorób Rzadkich , Gdańsku Uniwersytet Medyczny

Data opisu

22.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.