

Dorośli z rzadkim schorzeniem genetycznym — diagnostyka i terapia zespołu Cornellii de Lange

Adult with rare genetic disorder — principles of follow up in Cornelia de Lange Syndrome

Publikacja sponsorowana z grantu KBN N407 020 32/0536

STRESZCZENIE

Zespół Cornellii de Lange (CdLS, OMIM 122470) jest rzadkim genetycznie uwarunkowanym schorzeniem. Do podstawowych cech klinicznych tego zespołu należą: charakterystyczna dysmorfia twarzy, pre- i postnatalne zaburzenie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego znacznego stopnia, wady rozwojowe kończyn, serca, narządu wzroku, układu moczowo-płciowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Charakterystyczny fenotyp obecny w dzieciństwie zmienia się z wiekiem, co utrudnia rozpoznanie tego zespołu u osób dorosłych, zwłaszcza w przypadku braku wad rozwojowych kończyn. U większości chorych stwierdza się także zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego — przede wszystkim refluks żołądkowo-przelykowy. Część chorych wymaga chirurgicznych zabiegów antyrefluksowych mimo stosowanego od wczesnego dzieciństwa leczenia zachowawczego. Poza tym większość chorych wykazuje umiarkowany lub głęboki stopień upośledzenia umysłowego, a objawy nadpobudliwości, autoagresji, zachowania autystyczne nasilają się z wiekiem. Obserwowany brak lub ubogi zakres mowy nie zawsze mają związek z niedosłuchem. Obserwuje się wyraźnie przedwczesne starzenie się osób z CdLS.

W Gdańskim Uniwersytecie Medycznym działa system wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z CdLS. Wielonarządowy charakter zaburzeń nakazuje bowiem objęcie dorosłych z CdLS wielospecjalistyczną opieką, co pozwoli nie tylko przedłużyć życie pacjentów, ale zapewnić im większy jego komfort.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 4, 273–280

słowa kluczowe: zespół Cornellii de Lange, starzenie, refluks żołądkowo-przelykowy

ABSTRACT

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS, OMIM 122470) is a rare congenital disorder with a distinct facial dysmorphism, hirsutism, growth and mental retardation, variable

Jolanta Wierzbą^{1, 2}, Tomasz Wierzbą³, Maria Mazurkiewicz-Będziańska⁴, Robert Szyca⁵, Jacek Kozłowski⁶, Piotr Banach⁷, Piotr Potaż⁸, Janusz Limon⁹

¹Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego

²Klinika Pediatrii Hematologii; Onkologii i Endokrynologii

³Katedra i Zakład Fizjologii

⁴Klinika Neurologii Rozwojowej

⁵Wojewódzki Szpital Kliniczny w Bydgoszczy

⁶Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani

⁷Przychodnia Gastroenterologiczna dla Dzieci,

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

im Kopernika

⁸Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad

Wrodzonych Serca

⁹Katedra i Zakład Genetyki i Biologii

Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu

Medycznego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jolanta Wierzbą
Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii
i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk,
tel.: (58) 349–28–75
faks: (58) 349–28–48
e-mail: kwierz@gumed.edu.pl

malformations including limbs, heart, and genitourinary system with common coexistence of gastrointestinal disorders. The syndrome is easily recognized in childhood, whereas diagnosis is more difficult in adults as facial appearance evolves with age. Clinical picture of adult CdLS patients was described in this study on the base on literature survey and own experience. The multidisciplinary system of professional care, established at Medical University of Gdansk in 2002, has provided the complex diagnostics and assistance for CdLS patients in collaboration with CdLS Association Poland, a support group for families with CdLS. The most frequent congenital anomalies were limb malformations and heart defects. No one demonstrated the circulatory insufficiency or needed surgical intervention. Pathological gastroesophageal reflux (GERD) was evident in near all cases. In all GERD diagnosed patients persistent drug treatment was introduced in childhood. Nevertheless some patients required surgical intervention. All patients demonstrated moderate to profound retardation with behavioral disorders: self aggression, attention deficits, and autistic features, which exaggerated with age. Lack of ability to speak or profoundly impaired ability observed in all adult CdLS patients did not correlate with hypoacusis diagnosed in 20 to 30% of patients. Majority of the adult CdLS individuals exhibited more aged appearance than would be expected from their chronological age. The phenotype of the syndrome which usually involves multiple organs urges multidisciplinary diagnostics and thorough care to protect from serious complications and to improve quality of life. The potentially increased risks are related to neurological and behavioral disorders, reduced mobility and, in patients severely affected, with impaired ability to communicate.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 4, 273–280

key words: Cornelia de Lange Syndrome, aging, gastroesophageal reflux

WSTĘP

Obserwowany w ostatnich latach wszechstronny rozwój opieki nad chorymi z rzadkimi zespołami genetycznymi skutkuje przedłużeniem czasu oraz zmianą jakości ich życia. Publikacje poświęcone tej grupie dorosłych pacjentów są nieliczne, a pacjent z rzadkim zespołem genetycznym może być dla lekarza pierwszego kontaktu jedynym przypadkiem, z jakim spotka się on w zawodowym życiu. Niepowtarzalne zestawienie wad rozwojowych przebiegających z charakterystycznym dla danego zespołu upośledzeniem umysłowym zmusza do indywidualizacji metod postępowania terapeutycznego.

Niniejsza publikacja ma na celu przedstawienie obrazu klinicznego osoby dorosłej, z klasyczną postacią rzadkiego (od

1:30 000 do 1:50 000 żywych urodzeń) zespołu Cornelia de Lange (CdLS, *Cornelia de Lange Syndrome*) wraz z propozycją postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

CHARAKTERYSTYKA ZESPOŁU

Nazwa zespołu pochodzi od nazwiska holenderskiej lekarki Cornelia de Lange, która jako jedna z pierwszych opisała w 1933 roku tę jednostkę chorobową [1]. Jednak chorego z tym zespołem po raz pierwszy opisał już w 1916 roku W. Brachmann i stąd często w piśmiennictwie stosuje się nazwę „zespół Brachmanna-de Lange”. Charakterystyczne cechy wyglądu chorego sprawiają, że rozpoznanie w większości przypadków jest stawiane wkrótce po jego urodzeniu. Są to: hipotrofia, małogłowie, nadmierne ciemne owłó-

sienie skóry głowy oraz tułowia, zrosnięte ze sobą brwi (*synophrys*), długie gęste rzęsy, nisko osadzone uszy, cofnięta i mała żuchwa, wady kończyn, przede wszystkim górnych. Typowy jest niedostateczny przyrost masy i długości ciała, skutkujący proporcjonalną mikrosomią. U prawie wszystkich chorych występuje refluks żołądkowo-przełykowy. Ponadto, stwierdza się wady serca, układu moczowo-płciowego, wzroku i niedosłuch. Upośledzenie umysłowe z brakiem rozwoju lub niedorozwojem mowy i zaburzeniami zachowania występuje we wszystkich przypadkach klasycznej postaci zespołu [1–4]. Opisywane są także przypadki, w których objawy kliniczne są mniej nasilone — wówczas rozpoznawanie jest znacznie trudniejsze [5].

W ostatnich latach wykryto u nieco ponad 50% pacjentów z fenotypem CdLS różnego typu mutacje kilku genów: *NIPBL*, *SMC1A* lub *SMC3*. O złożoności etiologii tego zespołu świadczy fakt, że oprócz chorych, w przypadku których wykrywa się mutacje w tych genach, opisano też osoby z fenotypem CdLS bez mutacji powyższych genów, u których występowały różne konstytucyjne aberracje chromosomowe [6–10].

Od 2002 roku w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym działa system wielospecjalistycznej diagnostyki pacjentów z CdLS. Skorzystało z niego 63 chorych i ich rodziny. Większość osób z CdLS zarejestrowanych w Polsce korzystało z pomocy w ramach zjazdów rodzin, organizowanych corocznie przez Stowarzyszenie CdLS-Polska. Spotkania owocują prowadzoną systematycznie korespondencją z rodzicami i opiekunami, co pozwala na indywidualizację metod pracy z chorym, tak by uwzględnić specyfikę schorzenia oraz lokalne warunki udzielania pomocy. Jak dotąd takiej obserwacji podlega 24 chorych, którzy ukończyli 18 lat. Najstarszy polski pacjent zarejestrowany w Stowarzyszeniu ma obecnie 38 lat.

W niniejszej pracy przedstawiono obraz kliniczny dorosłych z zespołem CdLS oraz

sugestie terapeutyczne oparte głównie na doświadczeniach ośrodka gdańskiego.

DIAGNOSTYKA CYTOGENETYCZNA I MOLEKULARNA

U niemal połowy osób z klasyczną postacią CdLS wykrywa się mutacje w obrębie genów *NIPBL*, *SMC1* i *SMC3* [6–8]. W każdym jednak przypadku konieczne jest wykonanie klasycznego badania cytogenetycznego, ponieważ wśród obserwowanych osób, jak również w doniesieniach piśmiennictwa fenotyp typowy dla CdLS stwierdzano w wybranych aberracjach chromosomowych, zwłaszcza dotyczących chromosomów 3, 5 i 12 [10]. W pozostałych przypadkach, w tym w łagodnej postaci zespołu, diagnostyka cytogenetyczna oraz molekularna nie zawsze dają pozytywne rezultaty.

ODRĘBNOŚCI FENOTYPOWE DZIECKO–DOROSŁY

Mimo że fenotyp dziecięcy w okresie dojrzewania i dorosłości się zmienia, to jednak zachowują się typowe proporcje ciała z mikrosomią (dorosłe osoby z postacią klasyczną nie przekraczają 140 cm wzrostu) i proporcjonalną mikrocefalią. Środkowa część twarzy ulega spłaszczeniu, nadal wyraźnie zaznaczone są pogrubione brwi (często z *synophrys*) i długie rzęsy. U większości osób zwraca uwagę krótka rynienka podnosowa (*philtrum*), a szczeka i żuchwa stają się z wiekiem bardziej wydatne. Twarz osoby z CdLS wydaje się starsza niż wskazywałby na to wiek biologiczny (ryc. 1).

OBSERWACJE ENDOKRYNOLOGICZNE

Dojrzewanie płciowe u osób z CdLS zwykle rozpoczyna się później niż u rówieśników. Typowe są nieregularne cykle miesięczne oraz nasilony zespół napięcia przedmiesiączkowego. Jedna czwarta kobiet z zespołem CdLS — mimo prawidłowej budowy narządów płciowych — nie miesiączkuje. Hormonoterapia jest wskazana i przynosi dobre skut-



Typowy jest niedostateczny przyrost masy i długości ciała, skutkujący proporcjonalną mikrosomią



Rycina 1. Kobieta (29 lat) z klasyczną postacią zespołu Cornelli de Lange

ki, reguluje bowiem cykle miesięczne i zmniejsza objawy napięcia przedmiesiączkowego. Kobiety z zachowanym cyklem miesięcznym są płodne, dlatego aby zabezpieczyć je przed reprodukcją, rekomenduje się dostępną terapię antykoncepcyjną. W niektórych krajach (np. w Stanach Zjednoczonych) u wybranych pacjentek wykonano nawet zabieg podwiązania jajowodów [11].

U 30% mężczyzn nie pojawia się owłosienie w okolicy narządów płciowych, a u niemal wszystkich obserwuje się mikrogenitalizm. Jądra mają zwykle znacząco zmniejszoną objętość i zazwyczaj w okresie dzieciństwa są sprowadzane operacyjnie do worka mosznowego. Wieloletnie obserwacje wskazują na prawidłowe wartości hormonów tarczycy.

Opisano przypadki rodzinne schorzenia, gdzie u ojców odnotowano występowanie łagodnego typu zespołu schorzenia przy potwierdzonych mutacjach genów *NIPBL* lub *SMC1*, lub *SMC3*.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE

U ponad połowy pacjentów stwierdza się zmiany napięcia mięśniowego, przejawiające się głównie jego wzmożeniem. W wieku dziecięcym chorzy wymagają rehabilitacji

i stymulacji rozwoju. Co ważne, większość osób dorosłych porusza się samodzielnie, ich chód może być niezgrabny, najczęściej jednak nie obserwuje się istotnych zaburzeń koordynacji ruchowej. U dzieci z CdLS padaczka występuje częściej niż w populacji ogólnej, są to głównie napady wtórnie uogólnione oraz w pojedynczych przypadkach — napady zgięciowe. Z kolei u dorosłych z CdLS, u których wcześniej nie zaobserwowano napadów padaczkowych, sporadycznie pojawiają się one w okresie dorosłości — zwykle wtedy mamy do czynienia z napadami częściowymi złożonymi lub wtórnie uogólnionymi. Według danych Kline'a z 2007 roku [11] częstość występowania padaczki w grupie pacjentów z zespołem CdLS wynosi 26%. Osoby, u których w dzieciństwie rozpoznano padaczkę, często wymagają leczenia przez całe życie, a w okresie dojrzewania — dostosowania dawek leków przeciwpadaczkowych. Lekiem najczęściej stosowanym są preparaty kwasu walproinowego i karbamazepina, ta ostatnia — ze względu na dość duży potencjał do wchodzenia w interakcje farmakokinetyczne — powinna być stosowana z ostrożnością. Takie badania, jak magnetyczny rezonans jądrowy (NMR, *nuclear magnetic resonance*), z reguły nie wykazują nieprawidłowości w budowie struktur mózgowia. Dodatkowo zwracają uwagę występujące u nawet 70% chorych zaburzenia snu polegające na częstym budzeniu się i minimalnym zapotrzebowaniu na sen (2–4 godz. na noc). Opisywane są przypadki pacjentów, którzy mogą nie spać nawet przez 3 dni [11].

ZMIANY KOSTNE

Ubytkowe wady kostne, w szczególności kończyn górnych występują u ponad 30% osób z CdLS. Jak dotąd panuje zgodność, by nie rekomendować protez, nawet w przypadkach aplazji kości promieniowych i łokciowych. Protezowanie jest bowiem źle tolerowane i staje się źródłem dodatkowe-

**”
Zwracają uwagę
występujące u nawet
70% chorych zaburzenia
snu polegające na
częstym budzeniu się
i minimalnym
zapotrzebowaniu na sen**

go niepokoju, a nawet agresji. W przypadku osób dorosłych należy zwrócić uwagę na powstawanie palucha koślawego (*hallux valgus*), co często wymaga interwencji chirurgicznej — wśród naszych dorosłych pacjentów troje operowano z powodu *hallux valgus*, z dobrym efektem. Narasta także koślawość kolan. Ponadto obserwuje się postępującą skoliozę, zwłaszcza u kobiet. Częściej niż w populacji stwierdza się chorobę Perthesa. U wszystkich kobiet zaleca się profilaktyczne podawanie preparatów wapnia oraz preparatów witaminy D ze względu na skłonność do wcześniej występującej osteoporozy. Zaleca się, aby w codziennej diecie kobiet przed menopauzą znajdowało się przynajmniej 1000 mg wapnia, po okresie pomenopauzalnym zaś — 1500 mg wapnia i około 800 j witaminy D₃ dziennie.

ZABURZENIA GASTROENTEROLOGICZNE

Niemal regułą jest występowanie u osób z CdLS refluksu żołądkowo-przełykowego (GER, *gastroesophageal reflux*). W obserwowanej przez nas grupie dorosłych z CdLS aż 80% odpowiada kryterium rozpoznania GER. Trudności w rozpoznaniu powodują, że diagnoza bywa stawiana dopiero przy zaawansowanych zmianach w obrębie przełyku. Tak późna diagnoza wynika przede wszystkim z upośledzenia umysłowego pacjentów, co wiąże się z niemożnością opisanego objawów. Objawy refluksu bywają mało charakterystyczne i przejawiają się znacznym niepokojem, skłonnością do nawrotowych infekcji. Ból i uczucie dyskomfortu jest wyrażane napadami agresji i autoagresji [11, 12]. Wielokrotnie obserwowaliśmy u dzieci niemal całkowite ustąpienie tych objawów po włączeniu leczenia zachowawczego. Zaawansowanie nieleczonych zmian u dorosłych sprawia, że leczenie zachowawcze bywa wielokrotnie nieskuteczne. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na ryzyko powstania przełyku Barretta [11, 12], szczególnie u mężczyzn. Powszechnie dla tej gru-

py pacjentów rekomenduje się zabiegi antyrefluksowe, z przewagą zastosowania technik laparoskopowych. Kilkuletnie obserwacje pacjentów po zabiegu pozwalają rekomendować ten typ interwencji jako optymalny. Dodatkową zaletą jest skrócenie czasu pobytu chorego w szpitalu, co w przypadku osoby nadpobudliwej jest nie do przecenienia [13].

Wieloletnia obserwacja chorych z CdLS wskazuje również na subiektywnie wyższy w ich przypadku próg bólowy. Sprawia to, że przykładowo, pojawienie się bólu brzucha może być przejawem niedrożności, ale może też oznaczać początki zapalenia otrzewnej, co wymaga natychmiastowej hospitalizacji. W tej grupie pacjentów właśnie gwałtownie narastające zaburzenia gastroenterologiczne są najczęstszą przyczyną nagłych zgonów.

ODRĘBNOŚCI PRZY ZNIECZULANIU

Niepokój, obawa przed nieznanym, zwykle brak współpracy sprawiają, że znieczulenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Założenie dostępu żylnego lub sondy żołądkowej przed indukcją znieczulenia jest trudne, a czasem wręcz niemożliwe. Wiąże się to z koniecznością przeprowadzenia bezpośredniej indukcji wziewnej mimo zalegania śliny i treści pokarmowej. Intubacja może być zatem utrudniona, a bardzo częste zwężenie tchawicy powoduje, że anesteziolog musi być przygotowany na konieczność użycia rurki mniejszej niż standardowa. Podobnie, mogą wystąpić trudności z intubacją przez nos z powodu wąskich nozdrzy przednich i przewodów nosowych. Z tych względów zaleca się, aby usunięcie rurki dotchawiczej po zabiegu było wykonane dopiero przy pewnej wydolności oddechowej pacjenta. Podobnie jak w przypadku innych rzadkich zespołów genetycznych przebiegających z upośledzeniem zaleca się wykonanie nawet kilku zabiegów czy badań diagnostycznych przy zastosowaniu jednego znieczulenia (np. gastroscopia, badanie dna oka,



Regułą jest występowanie u osób z CdLS refluksu żołądkowo-przełykowego



W tej grupie pacjentów właśnie gwałtownie narastające zaburzenia gastroenterologiczne są najczęstszą przyczyną nagłych zgonów



**Znacznie częściej niż
w populacji obserwuje
się krótkowzroczność**

obiektywne badanie słuchu). Kilkukrotnie zdarzyło się nam obserwować u pacjentów z CdLS nadwrażliwość na midazolam.

PROBLEMY OKULISTYCZNE

Opadanie powiek, dość typowe dla zespołu Cornelli de Lange [11, 14], jest zwykle korygowane w okresie dzieciństwa. Nieprawidłowy podwójny układ rzęs prowadzi do nawracających zapaleń spojówek, a nawet owrzodzeń rogówki. Znacznie częściej niż w populacji obserwuje się krótkowzroczność. W przeciwieństwie do niechęci do korzystania przez chorych z aparatów słuchowych czy protez, dorośli pacjenci dobrze tolerują noszenie szkieł korekcyjnych.

ZABURZENIA SŁUCHU I POROZUMIEWANIE SIĘ

Większość dorosłych osób z klasyczną postacią zespołu w ogóle nie mówi lub wydaje nieartykułowane dźwięki. Zdarza się, że chorzy ci wypowiadają poszczególne sylaby, zwykle bez nadawania im znaczenia [15].

Nieliczni wymawiają pojedyncze proste słowa. Badania przeprowadzone wśród osób z CdLS z jednej strony wskazują na pewien związek niedosłuchu z brakiem rozwoju mowy, z drugiej — obserwuje się pacjentów z prawidłowymi obiektywnymi wynikami badań słuchu i brakiem rozwoju mowy. Dominuje pogląd, że niedorozwój mowy jest składową zachowań autystycznych demonstrowanych przez większość dorosłych pacjentów.

Jedną z częściej opisywanych cech klinicznych zespołu jest niedosłuch, który — według różnych autorów — stwierdza się w 40–100% przypadków [3, 14, 19, 20]. Może on mieć charakter czuciowo-nerwowy, przewodzeniowy lub mieszany.

Najbardziej fizjologicznym sposobem oceny słuchu jest audiometria słowna, jednak ze względu na upośledzenie umysłowe występujące w zespole CdLS jest mało wiarygodna. Również inne metody subiektywne oceniające próg słuchu, jak na przykład

audiometria tonalna, są zawodne. Odsetek wyników niewiarygodnych przy zastosowaniu metod subiektywnych u osób upośledzonych jest wysoki i wprost proporcjonalny do głębokości upośledzenia umysłowego. Dlatego wybór badania ABR do oceny progu słuchu u tych chorych wydaje się zasadny, a weryfikacja wyników nieprawidłowych przeprowadzona za pomocą badania tympanometrycznego pozwala na ustalenie rodzaju niedosłuchu.

Upośledzenie umysłowe znacznego stopnia w klasycznej postaci zespołu często utrudnia albo wręcz uniemożliwia zastosowanie aparatu słuchowego u osoby niedosłyszącej, nawet w przypadku spełnienia kryteriów audiologicznych. Spośród obserwowanych przez nas dorosłych tylko jedna osoba nosi aparat. Próby pozawerbalnej komunikacji zaowocowały tworzeniem języka gestów, opartych na zasadzie skojarzeń.

PROBLEMY KARDIOLOGICZNE

Prace dotyczące występowania wad serca u osób z zespołem CdLS są stosunkowo nieliczne, a przedstawiane w nich dane są rozbieżne co do częstości i rodzaju tych wad [14]. Podkreśla się jednak, że zwykle są to wady nieistotne hemodynamicznie i rzadko wymagają interwencji kardiochirurgicznej. W obserwowanej przez nas grupie dorosłych tylko dwoje wymagało w dzieciństwie korekcji chirurgicznej wady serca.

U mężczyzn wraz z wiekiem nieproporcjonalnie narastają zaburzenia krążenia obwodowego, przejawiające się drętwieniem dłoni i stóp. Tego typu objawy rzadziej występują u kobiet.

ZACHOWANIE

U ponad połowy dorosłych pacjentów obserwowane są zachowania autystyczne [15–17], jakkolwiek ich manifestacja jest zróżnicowana. Najczęściej rodzice lub opiekunowie mówią o pewnej powtarzalności, wręcz o rytuale podczas wykonywanych czynności

(działania kompulsywne), na co zwracają uwagę także niektórzy autorzy [15]. Badania dowodzą, że autyzm spełniający kryteria kliniczne stwierdza się u jednej trzeciej osób z postacią klasyczną CdLS [15, 18].

Znaczące zmiany zachowań obserwuje się w okresie dojrzewania. Nawet dotąd spokojne, pogodne dzieci zaczynają wykazywać objawy nieuzasadnionej nadpobudliwości, dekoncentracji. Z wiekiem narasta skłonność do agresji i autoagresji [19], co potwierdza również obserwacja polskiej grupy dorosłych osób z zespołem CdLS. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród rodziców dorosłych pacjentów wykazały, że szczególnie u kobiet dominuje zły nastrój, tendencja do samookaleceń, agresja.

Często pojawia się nadmierna płaczliwość, niechęć do wykonywania nawet najprostszych czynności czy wychodzenia z domu. Wielokrotnie dorosłe osoby z CdLS odmawiają jedzenia. Ich zachowanie przypomina objawy klasycznej depresji. Doniesienia dotyczące stosowania farmakoterapii nie są jednoznaczne. W każdym przypadku należy wnikliwie rozważyć wprowadzanie preparatów antydepresyjnych — dane z piśmiennictwa wskazują, że terapia antydepresyjna była zastosowana u niespełna 10% dorosłych z CdLS.

W przypadku nasilonych objawów obsesyjno-kompulsywnych w leczeniu chorych z CdLS zaleca się risperidon, unika się natomiast stosowania benzodiazepin. W przypadku nasilenia objawów nadpobudliwości chorym proponuje się metylfenidat.

Typowe w zespole CdLS są zaburzenia snu. Występują u większości chorych dorosłych i przejawiają się trudnościami w zasypianiu oraz wielokrotnym budzeniem się w ciągu nocy. Charakterystyczne jest skracanie z wiekiem okresu snu, nawet do 4 godzin na dobę. Odwrócenie rytmu dobowego jest jednak niezmiernie rzadkie. Stosowana w zaburzeniach snu farmakoterapia jak dotąd nie dała pozytywnych rezultatów [21].

PODSUMOWANIE

Znajomość specyfiki potrzeb zdrowotnych osób dorosłych z rzadkimi zespołami genetycznymi jest wśród lekarzy rodzinnych i lekarzy różnych specjalności niewielka. W efekcie często niepotrzebnie wydłuża się droga do uzyskania prawidłowej opieki medycznej. Nakładają się na to częste problemy organizacyjno-bytowe rodzin, utrudniające zabezpieczenie prawidłowej profilaktyki i leczenia ich podopiecznych.

Krytyczną granicę stanowi nierzadko zakończenie opieki pediatrycznej i przejście pacjenta pod opiekę internistyczną. O ile bowiem pediatrzy od lat współpracują z genetykami klinicznymi w zakresie prowadzenia pacjentów z zespołami genetycznymi (np. zespołem Downa), to dla wielu przedstawicieli innych specjalności ten temat jest nowy i raczej nieznan, a zdobycie jakichkolwiek doświadczeń wymaga czasu. Autorzy niniejszego opracowania mają nadzieję, że stanie się ono załącznikiem podobnych opracowań dotyczących innych zespołów genetycznych.



Z wiekiem narasta skłonność do agresji i autoagresji

PIŚMIENNICTWO

1. De Lange C. Sur un type nouveau de degeneration (typus Amstelodamensis). Arch. Med. Enfants 1933; 36: 713–719.
2. Opitz J.M. The Brachmann-de Lange syndrome. Am. J. Med. Genet. 1985; 22 (1): 89.
3. Jackson L., Kline A.D., Barr M. i wsp. De Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. Am. J. Med. Genet. 1993; 15, 47 (7): 940–946.
4. Basile E., Villa L., Selicorni A. i wsp. The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome:

- a study of 56 individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2007; 51 (9): 671–681.
5. Allanson J.E., Hennekam R.C., Ireland M. De Lange Syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *J. Med. Genet.* 1997; 34 (8): 645–650.
 6. Krantz I.D., McCallum J., DeScipio C. i wsp. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat. Genet.* 2004; 36 (6): 631–635.
 7. Tonkin E.T., Wang T.J., Lisgo S. i wsp. 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): 636–641.
 8. Musio A., Selicorni A., Focarelli M.L. i wsp. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat. Genet.* 2006; 38 (5): 528–530.
 9. Deardorff M.A., Kaur M., Yaeger D. i wsp. 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): 485–494.
 10. Beck B., Mikkelsen M. Chromosomes in the Cornelia de Lange Syndrome. *Hum. Genet.* 1981; 59: 271–286.
 11. Kline A.D., Grados M., Sponseller P. i wsp. Natural history of aging in Cornelia de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2007 Aug 15.
 12. Luzzani S., Macchini F., Valade A. i wsp. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am. J. Med. Genet. A* 2003; 119 (3): 283–287.
 13. Szyca R., Leksowski K. Operacje antyrefluksowe z zastosowaniem techniki laparoskopowej u chorych z zespołem Cornellii de Lange. *Materiały VII Synpozjum Naukowego: Możliwości wspomaganie rozwoju osób z zespołami uwarunkowanymi genetycznie.* Żnin 2006.
 14. Selicorni A., Colli A.M., Passarini A. i wsp. Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 2009 Jun; 149A (6): 1268–1272.
 15. Oliver C., Sloneem J., Hall S. i wsp. Self-injurious behaviour in Cornelia de Lange syndrome: 1. Prevalence and phenomenology. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2009 Jul; 53 (7): 575–589.
 16. Yan J., Saifi G.M., Wierzbica T.H. i wsp. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 2006; 15; 140 (14): 1531–1541.
 17. Kline A.D., Stanley C., Belevich J. i wsp. Developmental Data of Individuals With the Brachmann-de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 47, 1053–1048.
 18. Moss J.F., Oliver C., Berg K. i wsp. Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *Am. J. Ment. Retard.* 2008; 113 (4): 278–291.
 19. Berney T.P., Ireland M., Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lang syndrome. *Arch. Dis. Child.* Oct. 1999; 81 (4): 333–336. [Medline]. [Full Text].
 20. Oliver C., Bedeschi F., Blagowidow N. i wsp. Cornelia de Lange syndrome: Extending the physical and psychological phenotype. *Am. J. Med. Genet. A* 2010; 152A: 1127–1135.
 21. Olioso G., Passarini A., Atzeri F. i wsp. 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; 149 (11): 2532–2537.