

(14)

Objawy ogólne i okulistyczne zespołu Cornelii de Lange

Systemic and ophthalmological findings in Cornelia de Lange syndrome

Małgorzata Mrugacz, Danuta Sielicka

Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Żeża Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Streszczenie:	Zespół Cornelii de Lange (Cornelia de Lange syndrome, CdLS, de Lange syndrome, Brachmann-de Lange syndrome) jest stosunkowo rzadkim schorzeniem o podłożu genetycznym, charakteryzuje je wiele objawów klinicznych ze strony różnych narządów i układów. Podstawą diagnostyki fenotypowej jest stwierdzenie charakterystycznych cech dysmorficznych wkrótce po urodzeniu. Omówiono podłoże genetyczne, sposób dziedziczenia, charakterystyczne cechy dysmorficzne oraz najczęstsze objawy kliniczne w zakresie narządów wzroku i słuchu, układów sercowo-naczyniowego, oddechowego, pokarmowego, moczowo-płciowego, szkieletowego oraz rozwoju psychomotorycznego, które występują u pacjentów z zespołem Cornelii de Lange.
Słowa kluczowe:	zespół Cornelii de Lange, podłoże genetyczne, oko.
Summary:	Cornelia de Lange Syndrome (CdLS, de Lange syndrome, Brachmann-de Lange syndrome), is a relatively rare genetic disorder, characterized by set of clinical abnormalities concerning different organs and systems. Phenotypic diagnosis is based on a specific dysmorphic features seen after the birth. We described a genetic basis, hereditary patterns, characteristic dysmorphic features and the most common clinical findings of patients Cornelia de Lange Syndrome concerning eye and vision, hearing, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, genitourinary, skeletal and psychomotor development.
Key words:	Cornelia de Lange syndrome, genetic basis, eye.

Zespół Cornelii de Lange jest stosunkowo rzadkim schorzeniem o podłożu genetycznym. Częstość występowania ocenia się na 1: 10 000–1: 50 000 żywych urodzeń. Nazwa zespołu pochodzi od nazwisk lekarzy, którzy jako pierwsi opisali jednostkę: w 1916 r. – Winfried Brachmann, w 1933 r. zaś – holenderska lekarka Cornelia de Lange. Dlatego też w piśmiennictwie spotykamy również synonimy nazwy zespołu – de Lange, Brachmann de Lange, Cornelia de Lange lub CdLS (1,2). Etiologia zespołu do niedawna była nieznaną. W 2004 r. Kranz i wsp. zidentyfikowali mutacje w genie *NIPBL* (Nipped-B-like gene, z *locus geni* na 5p13.1) umiejscowionego na krótkim ramieniu chromosomu 5. u 4 pacjentów ze sporadyczną postacią CdLS oraz u 2 pacjentów z postacią rodzinną (3). Yan i wsp. w 2006 r. wykryli 13 różnych mutacji w genie *NIPBL* u 28 polskich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem CdLS. Udowodniono, że pacjenci z potwierdzoną molekularnie mutacją wykazywali bardziej nasiloną ekspresję objawów, które miały związek z parametrami prenatalnymi (szczególnie z masą ciała w momencie urodzenia), cechami dysmorficznymi twarzy oraz rozwojem mowy ekspresyjnej (4). Silicorni i wsp. w 2007 r. zidentyfikowali 25 różnych mutacji w genie *NIPBL*, potwierdzając doniesienia poprzedników, że obecność mutacji w danym genie jest odpowiedzialna za znaczne opóźnienie wzrostu, redukcję zmiany kończyn oraz zaburzenia rozwoju mowy (5). Najnowsze analizy genetyczne wskazują na udział mutacji genu *SMC1L1* związanej z chromosomem X (6). Obecnie uważa się, że zespół dziedziczony jest w sposób autosomalnie dominujący z niepełną

penetracją. Poznanie pełnego zakresu patogennych mutacji pozwoli na oferowanie celowanej diagnostyki prenatalnej zainteresowanym rodzinom. Jest to szczególnie ważne dla rodzin, które mają już jedno chore dziecko.

U podstaw rozpoznawania zespołu leży znajomość charakterystycznych cech fenotypowych głównie w obrębie twarzy (facial gestalt) już po urodzeniu. Większość dzieci jest podobna do siebie i prezentuje objawy chorobowe, które dotyczą różnych narządów i układów.

Wzrost i masa ciała

Dzieci z zespołem Cornelii de Lange charakteryzują się tym, że często rodzą się przedwcześnie, a parametry przy narodzinach są niskie (masa i długość ciała w granicach 3–10 centyli). W okresie noworodkowym, niemowlęcym i wczesnodziecięcym tempo przybierania masy ciała jest zbyt powolne. W okresie dojrzewania natomiast dominuje otyłość przy zachowanym niskim wzroście (1,2).

Głowa i szyja

Cechy dysmorficzne w obrębie twarzy są najbardziej uderzające i charakterystyczne z punktu widzenia dysmorfologa. Należy pamiętać, że spektrum objawów CdLS jest dość szerokie, a nie wszystkie objawy są konieczne do rozpoznania zespołu.

Małogłowie (*microcephalia*), krótka szyja, niska linia owłosienia – są objawami spotykanym najczęściej. Szczególnie charakterystyczną cechą są brwi łukowato wygięte, pośrodkowo

zrosnięte (*synophrys*) oraz długie i zakręcone rzęsy. Nos ma krótki grzbiet oraz uniesioną podstawę. Rynienka podnosowa (*philtrum*) jest długa i gładka. Czerwień wargowa cienka, szczególnie wargi dolnej, o kształcie półksiężyca. Kąćki ust są skierowane w dół. Żuchwa jest wąska, hypoplastyczna, powoduje w późniejszym okresie życia powstawanie wad zgryzu. Spotykano również gotyckie podniebienie, rozszczep podniebień miękkiego i twardego, co ma wpływ na karmienie i rozwój mowy. Utrudnienia w rozwoju mowy mają związek z niedosłuchem. Niemowlętom sprawia trudność jednoczesne ssanie, połykanie i oddychanie, dlatego są narażone na zachyłkowe zapalenie płuc. Wyrzynanie się zębów często jest opóźnione (2).

Narząd słuchu

Zwykle chorzy mają nisko osadzone, dysplastyczne uszy. U 42–100% pacjentów z CdLS stwierdza się niedosłuch (7,8). Może on mieć charakter zarówno czuciowo-nerwowy, jak i przewodzeniowy lub mieszany. Spowodowany jest zarówno anomaliami w obrębie dróg oddechowych, jak i anomaliami samego narządu słuchu. Jako przyczyny upośledzenia słuchu wymieniane są: rozszczep podniebienia, upośledzenie drożności trąbek słuchowych spowodowane wysiękowo-surowiczym zapaleniem ucha środkowego, zwężenie przewodów słuchowych zewnętrznych, a także anomalie w uchu wewnętrznym w postaci skróconego, nieprawidłowego ślimaka, rozdwojonego przedsionka oraz obecności mezenchymy w przestrzeni okołolimfatycznej (9).

Ścisła współpraca laryngologa i logopedy ma duże znaczenie w leczeniu i rehabilitacji niedosłuchu i rozwoju mowy.

Układy sercowo-naczyniowy, oddechowy i pokarmowy

U 18% pacjentów z zespołem Cornelia de Lange występują wady wrodzone serca w postaci ubytku przegrody międzyprzedsionkowej, rzadziej spotyka się koarktację aorty i zwężenie pnia płucnego.

Niemowlętom sprawia trudność jednoczesne ssanie, połykanie i oddychanie, dlatego są narażone na zachyłkowe zapalenie płuc. Ich płacz jest charakterystyczny – mrukliwy – ma to związek z wiotkością krtani (2). Często dochodzi do zapalenia płuc i wrodzonej przepukliny przeponowej. Na ich klatce piersiowej widoczne są małe brodawki sutkowe (10).

U 15–75% chorych stwierdza się występowanie refluku żołądkowo-przełykowego, które obarczone jest dużym ryzykiem powikłań takich jak zwężenie przełyku, przełyk Barreta czy rak przełyku (10,11).

Układy moczowo-płciowy i kostno-stawowy

Opisano przypadki występowania hypogonadyzmu męskiego, spodziectwa, wnetrostwa i przepukliny pachwinowej (10,11).

Zniekształcenia mogą występować w obrębie kończyn górnych i dolnych – przedramiona są krótkie, brakuje części kończyn z długimi kośćmi (fokomelia), ręce i stopy są małe, palce są krótkie i zwężają się, V palec ręki jest bocznie odchylony (klinodaktylia), palców u rąk jest mniej niż normalnie (oligodaktylia), palce II i III stóp są zrosnięte (syndaktylia). Wady rozwojowe kończyn mogą występować jedno- lub obustronnie.

Może również dochodzić do zniekształceń w obrębie stawów biodrowych – do niedorozwoju panewek stawowych

i asymetrii kręgosłupa – które prowadzą do rozwoju skrzywienia kręgosłupa i utrudniają pionizację dziecka (10,11).

Rozwój psychomotoryczny

We wszystkich przypadkach, w których postać zespołu jest klasyczna, występuje upośledzenie umysłowe. Większość dzieci z CdLS jest opóźniona w rozwoju psychomotorycznym, iloraz inteligencji waha się u nich między 30 IQ a 85 IQ (średnio 53 IQ). Oznacza to, że stopień upośledzenia ocenia się jako umiarkowany, nie zaś głęboki, jak sądzono wcześniej (8). Chociaż za podstawowe kryterium zdiagnozowania zespołu przyjmuje się opóźniony rozwój psychomotoryczny pacjenta, niezwykle rzadko zdarzają się przypadki, kiedy iloraz inteligencji jest prawidłowy (12,13).

U większości dzieci występują również zaburzenia zachowania. Należą do nich: tendencja do samookaleczeń, wielokrotne powtarzanie tych samych czynności (stereotypie ruchowe), zachowania zbliżone do autystycznych, np. ssanie kciuka czy uderzanie głową o twarde przedmioty. Często występują deficyty uwagi, nadaktywność i objawy autyzmu. Zaburzenia te utrudniają komunikowanie się z otoczeniem (11,14).

Ciekawe jest spostrzeżenie, że wiele dzieci z CdLS, które urodziły się po 1980 r., osiąga w testach wyższy iloraz inteligencji niż średni, który jest charakterystyczny dla dzieci z tą chorobą. Wcześniej wdrożona interwencja wielospecjalistyczna, właściwa edukacja dzieci wkrótce po postawieniu diagnozy z pewnością przyczyniają się do rozwoju intelektualnego dziecka adekwatnie do jego umiejętności (15).

Narząd wzroku

Zrosnięte brwi (*synophrys*) występują u 85–100% pacjentów z CdLS. Brwi są zazwyczaj łukowato wygięte i szersze u nasady nosa. Dodatkowo u 7–100% pacjentów rzęsy są długie i zakręcone (1,2,16-19).

U 7–99% dzieci szpara powiekowa jest ułożona ukośnie – część skroniowa szpary powiekowej jest położona niżej (2,17). Zdarza się także, że odległości między wewnętrznymi kątami powiek (*telecanthus*) lub źrenicami (*hyperteloryzm*) są zwiększone, według ostatnich badań, które przeprowadzono z udziałem 62 chorych, *telecanthus* jest objawem częściej towarzyszącym pacjentom z CdLS (17). Ponadto u wszystkich chorych szpara powiekowa jest horyzontalnie skrócona.

Opadnięcie powieki (*ptosis*) – występuje u 44–67% chorych, zazwyczaj obustronnie – może być łagodnym, kosmetycznym defektem, ale może też prowadzić do upośledzenia widzenia (17-19). Spowodowane jest ograniczeniem funkcji mięśnia dźwigacza powieki górnej lub jego brakiem. Często obserwuje się kompensacyjne ustawienie głowy i podniesione brwi (1). U około 80% dzieci z CdLS stwierdzono cechy niedrożności kanału nosowo-łzowego, przy czym u prawie połowy pacjentów łzawienie utrzymuje się, mimo uzyskania drożności dróg łzowych w wyniku stosowania zabiegów płukania i sondowania.

U 14–67% pacjentów może wystąpić oczopląs poziomy o nieznannej etiologii, u 20–50% natomiast – zez, zarówno zbieżny, jak i rozbieżny. Najczęściej występującą wadą wzroku jest krótkowzroczność, zaobserwowano ją u 60–73% chorych (17,18).

Nieprawidłowości dotyczące odcinka przedniego obejmują: zapalenie brzegów powiek, jęczmień, przewlekłe zapalenie spo-

jówki, powierzchowne zapalenia rogówki, zmętnienia rogówki, małą rogówkę, niebieskie twardówki oraz przemieszczenie źrenicy i małocze (17,19,20).

W obrębie odcinka tylnego stwierdzono zmiany patologiczne w postaci barwnika okalającego tarczę nerwu wzrokowego, występowały jedno- lub obustronnie, a także zaniku nerwu wzrokowego i wrodzonej szczeliny tarczy nerwu wzrokowego (17,19).

Reasumując, należy podkreślić, że zespół CdLS jest schorzeniem o heterogennej etiologii genetycznej oraz bogato objawowej symptomatologii z zakresu wielu narządów i układów, spośród których istotne znaczenie ma narząd wzroku. Dlatego tak duże znaczenie mają jak najszybsze przeprowadzenie badania okulistycznego i wdrożenie postępowania terapeutycznego.

W Polsce dopiero od 2002 r. istnieje „Stowarzyszenie CdLS Polska”, skupia ono 90 rodzin, są wśród nich osoby z CdLS. Działalność stowarzyszenia polega na prowadzeniu zarówno kompleksowej opieki nad osobami z tym schorzeniem, jak i badań nad nim.

W 2005 r. dzięki staraniom walecznego ojca-założyciela stowarzyszenia – Wiesława Wnuka – oraz opiekuna stowarzyszenia – dr Jolanty Wierzby – część dzieci wraz z rodzinami odwiedziła siedzibę Parlamentu Europejskiego w Brukseli i uczestniczyła w światowym zjeździe dzieci z zespołem Cornellii de Lange w Gosseto w Toskanii.

Swoją pracę dedykujemy więc tym nieustającym w walce ludziom, którzy dali nam impuls do głębszego przyjrzenia się chorobie o nazwie zespół Cornellii de Lange. Szczególne wyrazy uznania należą się rodzinom, które umiały zaakceptować odmiennosc swych wyjątkowych dzieci i zaangażowały się we wspólne działanie w dążeniu do poznania tajemnic jednego z wielu rzadkich zespołów genetycznych – zespołu Cornellii de Lange.

Piśmiennictwo:

1. Beck B: *Epidemiology of Cornelia de Lange syndrome*. Acta Paediatr Scand 1976, 65, 631-638.
2. de Lange C: *Sur un type nouveau de degeneration*. Archives Medicine de Enfants 1933, 12, 713-719.
3. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA: *Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B*. Nat Genet 2004, 36, 631-635.
4. Yan J, Saifi GM, Wierzba TH, Withers M, Bien-Willner GA, Limon J, Stankiewicz P, Lupski JR, Wierzba J: *Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome*. Am J Med Genet 2006, 140, 1531-1541.
5. Selicorni A, Russo S, Gervasini C, Castronovo P, Milani D, Cavalleri F, Bentivegna A, Masciardi M, Domi A, Divizia MT, Sforzini C, Tarantion E, Memo L, Scarano G, Larizza L: *Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation*. Clin Genet 2007, 72, 98-108.
6. Schoumans J, Wincent J, Barbaro M, Djureinovic T, Maguire P, Forsberg L, Staaf J, Thuresson AC, Borg A, Nordgren A, Malm G, Anderlid BM: *Comprehensive mutational analysis of a cohort of Swedish Cornelia de Lange syndrome patients*. Eur J Hum Genet 2007, 15, 143-149.
7. Kozłowski J, Wierzba J, Narożny W, Balcerska A, Stankiewicz C, Kuczkowski J: *Stan narządu słuchu u dzieci z zespołem Brachmann de Lange*. Otolaryngol Pol 2006, 4, 577-581.
8. Sataloff RT, Spiegel JR, Hawkshaw M, Epstein JM: *Cornelia de Lange syndrome*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990, 116, 1044-1046.
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 Ped Otorhinol 1996, 36, 195-197.
10. Ireland M: *Cornelia de Lange syndrome: clinical features, common complications and long-term prognosis*. Curr Paediatr 1996, 6, 69-73.
11. Bhuiyan ZA, Zifalil BA, Hennekam RCM: *A Malay boy with Cornelia de Lange syndrome: clinical and molecular findings*. Singapore Med J 2006, 47, 724-727.
12. Opitz JM: *Editorial comment: the Brachmann-de Lange syndrome*. Am J Med Genet 1985, 22, 89.
13. Moss JF, Oliver C, Berg K, Kaur G, Jephcott L, Cornish K: *Prevalence of autism spectrum phenomenology in cornelia de Lange and cri du chat syndromes*. Am J Ment Retard 2008, 113, 278-291.
14. Kline AD, Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG: *Developmental data on individuals with Brachmann-de Lange syndrome*. Am J Med Genet 1993, 47, 1053-1058.
15. Allanson JE, Hennekam RC, Ireland M: *De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes*. J Med Genet 1997, 34, 645-650.
16. Nicholson DH, Goldberg MF: *Ocular abnormalities in the de Lange syndrome*. Arch Ophthalmol 1966, 76, 214-220.
17. Wygnanski-Jaffe T, Shin J, Peruzza E, Abdoell M, Jackson LG, Levin AV: *Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome*. J AAPOS 2005, 9, 407-415.
18. Nallasamy BS, Kherani F, Yaeger D, McCallum J, Kaur M, Devoto M, Jackson LG, Krantz ID, Young TL: *Ophthalmologic findings in Cornelia de Lange syndrome*. Arch Ophthalmol 2006, 124, 552-557.
19. Levin AV, Seidman DJ, Nelson LB, Jackson LG: *Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1990, 27, 94-102.
20. Kim IT, Park JW, Choi WC: *A Korean case of Cornelia de Lange syndrome*. Korean J Ophthalmol 2005, 19, 153-155.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.10.2011 r. (1338)
Zakwalifikowano do druku 31.12.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok
e-mail: mrugacz1@poczta.onet.pl