

Cornelia de Lange syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC
12 oktober 2020

Introductie

De eerste beschrijvingen van het Cornelia de Lange syndroom (CdLS) zijn gedaan door Vrolik (1849) en Brachman (1916). In 1933 formuleerde de Nederlandse kinderarts Cornelia Catharina de Lange als eerste klinische criteria voor het syndroom.

Andere benamingen voor het CdLS zijn:

- Brachmann syndroom
- Brachmann-de Lange syndroom
- De Lange syndrome
- Amsterdam Dwarf syndrome
- Bushy syndrome (naar het symptoom 'bushy' wenkbrauwen)
- Typus degenerativus amstelodamensis

Etiologie en prevalentie

De incidentie van het CdLS wordt geschat op 1:10.000 tot 1:30.000 nieuwgeborenen, waarbij rekening wordt gehouden met onderdiagnostiek van patiënten met een milde vorm. In Nederland zijn ongeveer 100-150 personen bekend waarbij de diagnose is gesteld. Jaarlijks worden naar schatting 5-10 kinderen met CdLS geboren (Informatie voor de huisarts 2016). Het syndroom komt bij mannen en vrouwen evenveel voor. Bij ruim 70% van de patiënten kan een genetische afwijking worden gevonden (Boyle 2015), veelal 'de novo' ontstaan, maar de diagnose wordt nog steeds vooral klinisch gesteld.

Diagnostiek

Diagnostische criteria:

In 2018 is er door een grote groep experts uit 9 verschillende landen (3 werelddelen) gekeken naar welke diagnostische kenmerken de diagnose CdLS meer of minder waarschijnlijk maken. De verschillende symptomen zijn onderverdeeld in kernsymptomen en bijkomende symptomen. Door middel van punten kan er een score worden behaald. Bij ≥ 11 punten kan de diagnose CdLS zonder genetische diagnostiek worden gesteld. Afhankelijk van een lagere score is het advies anders (zie hieronder Box 1). Deze scores zijn getest bij groepen patiënten met CdLS met verschillende mutaties en bij patiënten met een ander syndroom dan CdLS. Dit scoresysteem is goed bruikbaar bij de diagnostiek naar CdLS. Een sensitiviteit en specificiteit van deze score is niet onderzocht (Kline 2018)

Box 1 | Clinical features of Cornelia de Lange syndrome

Cardinal features (2 points each if present)

- Synophrys (HP:0000664) and/or thick eyebrows (HP:0000574)
- Short nose (HP:0003196), concave nasal ridge (HP:0011120) and/or upturned nasal tip (HP:0000463)
- Long (HP:0000343) and/or smooth philtrum (HP:0000319)
- Thin upper lip vermilion (HP:0000219) and/or downturned corners of mouth (HP:0002714)
- Hand oligodactyly (HP:0001180) and/or adactyly (HP:0009776)
- Congenital diaphragmatic hernia (HP:0000776)

Suggestive features (1 point each if present)

- Global developmental delay (HP:0001263) and/or intellectual disability (HP:0001249)
- Prenatal growth retardation (<2 SD) (HP:0001511)
- Postnatal growth retardation (<2 SD) (HP:0008897)
- Microcephaly (prenatally and/or postnatally) (HP:0000252)
- Small hands (HP:0200055) and/or feet (HP:0001773)
- Short fifth finger (HP:0009237)
- Hirsutism (HP:0001007)

Clinical score

- ≥11 points, of which at least 3 are cardinal: classic CdLS
- 9 or 10 points, of which at least 2 are cardinal: non-classic CdLS
- 4–8 points, of which at least 1 is cardinal: molecular testing for CdLS indicated
- <4 points: insufficient to indicate molecular testing for CdLS

Definitions according to Elements of Morphology. Human phenotype ontology identifier (HPO ID) numbers listed between brackets. CdLS, Cornelia de Lange syndrome.

Kline 2018

Aangezien bovenstaande kenmerken niet álle kenmerken zijn, sommen we voor het overzicht hieronder alle kenmerken op:

Faciale dysmorphieën (frequent) (Boyle 2015)	Ledemaatafwijkingen (Cheung 2015, Mehta 2016)
Brachycephalie	Reductiedefecten van m.n. ulnaire zijde bovenste ledematen
Lage haargrens	Complete afwezigheid onderarmen/vingers
Boogvormige wenkbrauwen	Radioulnaire synostose: flexie contractuur
Lange, dikke wimpers	Proximaal geplaatste duim (kort MCP 1)
Ptosis	Clinodactylie dig V
Laagstaande oren, dikke helices	Kleine handen en voeten
Lang glad philtrum, dunne bovenlip	Syndactylie tenen

Samenvatting: Jelger Postma (AIOS AVG), Loes van Keimpema (AIOS AVG)

Hoog, gespleten (20%), palatum	
Kleine uit elkaar staande tanden	
Micrognathie	
Korte nek	

Het fenotypisch spectrum is zeer variabel: naast het ernstige klassieke fenotype (IQ range 30-45) worden meer en meer milde casus (IQ range 45-100, geen ledemaatafwijkingen) gerapporteerd, die vooral geassocieerd zijn met SMC1A mutaties (zie verder onderdeel genetica). De interfamiliaire variabiliteit is waarschijnlijk beperkt.

Dowsett et al 2019 heeft gekeken naar dysmorfieën bij verschillende etniciteiten, waaruit blijkt dat een deel van de typische faciale dysmorfieën overeenkomen.

Er bestaan verschillende scoringssystemen om de ernst van het syndroom te bepalen. Geen van deze systemen neemt de ernst zoals familie het ervaart mee en het aantal aangedane orgaansystemen.

Derhalve wordt aangeraden deze zeer beperkt te gebruiken (Kline et al 2018).

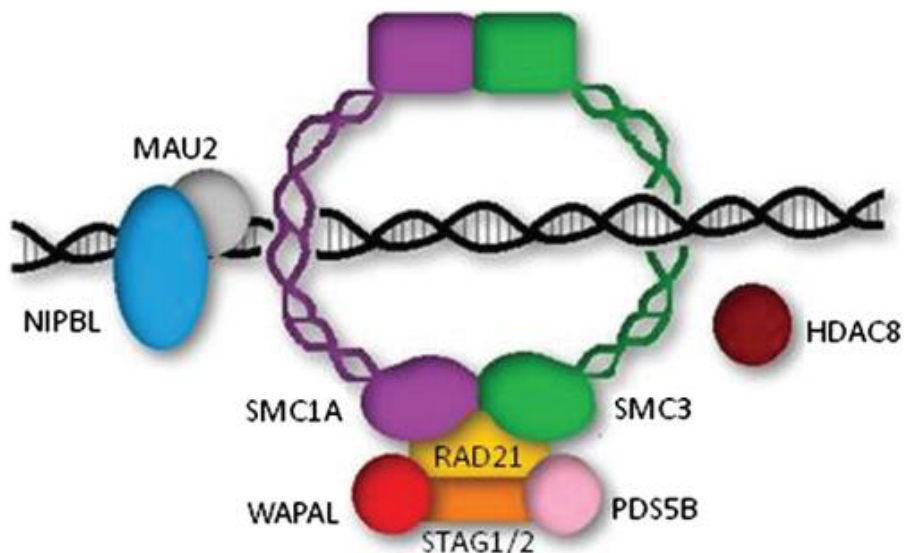


Genetische achtergrond (voor het laatst bijgewerkt 11-05-2017):

CdLS is een genetisch heterogeen syndroom. Er kan sprake zijn van een autosomaal dominante (NIBPL, SMC3, RAD21 of ANKRD11) of geslachtsgebonden (SMC1A of HDAC8) overerving (Informatie voor de huisarts 2016). Deze zes tot nu toe geïdentificeerde genen zijn bij ruim 70% van de patiënten verklarend voor het syndroom. In de meerderheid (>99%) betreft het 'de novo' mutaties. Indien meerdere kinderen binnen één gezin zijn aangedaan, moet worden gedacht aan kiemcelmozaïcisme bij één van de gezonde ouders (bekend bij NIPBL).

Genmutatie	Frequentie	Overerving
NIPBL op chromosoom 5p13.2	70-75%	autosomaal dominant
SMC3 op chromosoom 10q25	<1%	autosomaal dominant
SMC1A op chromosoom xp11.2	5%	X-gebonden
HDAC8 op chromosoom xq13.1	<1%	X-gebonden
RAD21 op chromosoom 8q24.11	<1%	autosomaal dominant
ANKRD11 op chromosoom16q24.3	frequentie nog niet bekend	autosomaal dominant

De geïdentificeerde genen, behalve ANKRD11, maken onderdeel uit van de Cohesine pathway. Het CdLS behoort daarmee tot de groep cohesinopathieën. Het cohesine complex speelt een centrale rol in de pathogenese. Dit complex is betrokken bij: 1. chromosoom segregatie, 2. DNA-repair en 3. regulatie van de genexpressie. Aangenomen wordt dat het CdLS voornamelijk ontstaat door dysregulatie van de transcriptie van DNA (Boyle 2015).



Bovenstaande figuur illustreert de cohesine ring en omliggende eiwitten. Deze ring kan een DNA streng omcirkelen. De ring bestaat uit vaste componenten (waaronder SMC1A, SMC3 en RAD21) en omliggende betrokken eiwitten (NIPBL en HDAC8). Boyle et al. 2015.

Een nieuw gen dat geassocieerd wordt met CdLS betreft het ANKRD11. Tot voor kort werd het ANKRD11 gen uitsluitend geassocieerd met het KBG syndroom. Recent is een mutatie in dit gen ook in verband gebracht met het CdLS op basis van drie patiënten met een klinische diagnose van CdLS (Ansari 2014, Parenti 2016).







Genetische diagnostiek (voor het laatst bijgewerkt 11-05-2017):

Bij een klassieke verdenking op het CdLS kan in DNA uit bloed in eerste instantie worden gezocht naar een NIPBL-mutatie (Sanger sequencing). Dit kan zo nodig later worden aangevuld met whole exoom

sequencing voor de andere genen. Recent is somatisch mozaïcisme beschreven van het NIPBL-, SMC1A- en SMC3-gen. Indien geen mutatie in DNA uit bloed kan worden aangetoond, dient daarom bij een sterke verdenking ook DNA van wangslimvlies of speeksel te worden onderzocht (Boyle 2015).

Genotype-fenotype correlatie (voor het laatst bijgewerkt 11-05-2017)

In de volgende figuur wordt de genotype-fenotype correlatie van de vijf verschillende genen beschreven. Zoals geïllustreerd wordt een ernstiger fenotype gezien bij NIPBL- en HDAC8-gen mutaties. De penetrantie voor NIPBL-gen mutaties lijkt 100%. Patiënten met een SMC1A of SMC3 mutatie vertonen over het algemeen een mild fenotype (bijv. normale groeiparameters en borderline tot normaal IQ). Daarnaast hangt het fenotype af van het type mutatie van het betreffende gen. Zo kunnen frameshift en nonsense mutaties van het NIPBL-gen leiden tot een ernstiger CdLS fenotype dan missense mutaties. Bij een mutatie van het geslachtsgebonden SMC1A gen kunnen overigens ook vrouwen zijn aangedaan, omdat SMC1A ontsnapt aan X-inactivatie.

SMC3	RAD21	SMC1A	HDAC8	NIPBL
				
Mannix 2013 © 2013 WILEY PERIODICALS, INC.	Mannix 2013 © 2013 WILEY PERIODICALS, INC.		Mannix 2013 © 2013 WILEY PERIODICALS, INC.	
Common features:	Common features:	Common features:	Common features:	Common features:
Classical facial features	Classical facial features	Classical facial features but with fuller eyebrows and high nasal bridge	Classical facial features but with hooded eyelids and a slightly broader nasal base	Classical facial features
Mild to moderate cognitive involvement	Mild to moderate cognitive involvement	Mild to moderate cognitive involvement	Severe cognitive involvement	Moderate to profound cognitive involvement
Pre- and postnatal growth delay	Postnatal growth delay	Pre- and postnatal growth delay	Pre- and postnatal growth delay	Pre- and postnatal growth delay
Mild limb abnormalities: Brachydactyly, clinodactyly	Mild limb abnormalities: Brachydactyly, clinodactyly, mild radioulnar differences	Mild limb abnormalities: Brachydactyly, clinodactyly	Mild limb abnormalities: Brachydactyly, clinodactyly	Limb abnormalities ranging from fifth finger clinodactyly to absent forearms
No major organ abnormalities	No major organ abnormalities	No major organ abnormalities	Major organ abnormalities such as heart- and kidneys malformations.	Major organ abnormalities: Cardiac-, gastrointestinal-, urogenital malformations
Gastroesophageal reflux	Gastroesophageal reflux Vertebral anomalies	Gastroesophageal reflux	Gastroesophageal reflux Wide skull fontanelles, delayed fontanelle closure	Gastroesophageal reflux
				
Reported cases: 6	Reported cases: 9	Reported cases: 56	Reported cases: 28	Reported cases: 391

Boyle et al. 2015

Differentiaal diagnose (voor het laatst bijgewerkt 11-05-2017)

- Coffin–Siris syndroom
- Fryns syndroom
- Partiële duplicatie van 3q

Samenvatting: Jelger Postma (AIOS AVG), Loes van Keimpema (AIOS AVG)

- Foetaal alcohol syndroom
- Rubinstein–Taybi syndroom
- Roberts syndroom
- Warsaw breakage syndroom
- KBG syndroom
- Bohring Opitz syndroom

Klinische kenmerken en gezondheidsproblemen

Groei:

Vrijwel altijd is sprake van een intra-uteriene groeiachterstand, die echografisch herkenbaar kan zijn, met een geboortegewicht van <2500 gram. Lengte, gewicht en schedelomtrek liggen onder de P5. Er is wel een groeisput in de puberteit, maar de uiteindelijke lichaamslengte blijft klein (Informatie voor de huisarts 2016). Een specifieke groeicurve is beschikbaar (<http://www.cdlsusa.org/what-is-cdls/treatment-protocols.htm>). Deze komt voort uit groeigegevens van een kleine groep kinderen met CdLS veroorzaakt door de verschillende genen (Kline 2018).

Ontwikkeling:

Puberteit:

Puberteit is meestal vertraagd (zie ook onder kopje 'urogenitaal'). Overgewicht en obesitas treedt op in puberteit, maar wordt meestal veroorzaakt door aanbieden van hoog-calorische voeding door hulpverleners en te weinig beweging.

- *Meisjes:* menarche gemiddeld met 13 jaar (1 jaar later t.o.v. algehele populatie). 5% zal nooit menstrueren. 80% ontwikkelt borstweefsel.
- *Jongens:* gemiddeld met 15 jaar in de puberteit. Het komt voor dat verlaging van de stem niet optreedt (Kline 2018).

Motorisch:

is vertraagd. Er zijn geen onderzoeken naar verschillen in ontwikkeling tussen de genetische varianten. Het lijkt er wel op dat kinderen met *SMCA1* varianten eerder de mijlpalen (zitten, lopen en praten) behalen, dan kinderen met *NIPBL* varianten (Kline 2018).

Spraak/taalontwikkeling:

De communicatieve vaardigheden van mensen met CdLS varieert. Hoewel enkele individuen beschikken over een goed ontwikkelde spraak en taal, zijn er in veel gevallen significante communicatieproblemen. De grootste achterstand doet zich voor op het gebied van het verbale begrip en de expressieve taal, waarbij de spraak sterk achter blijft bij het taalbegrip. De expressieve taal is gestoord bij 75-100 % van de kinderen/volwassenen met CdLS. De problemen op het gebied van sociale interactie versterken de communicatieve problemen bij CdLS. Gedragsproblemen bij CdLS komen vaak voor in combinatie met communicatieproblemen (Huisman 2017).

Ten aanzien van de spraakontwikkeling kan in het algemeen gesteld worden dat 30-40% late praters zijn, 20-25% beperkte spraak heeft, 25-30% geen spraak ontwikkeld en bij 3-4% sprake is van een normale spraakontwikkeling (Boyle, 2016). Bij pasgeborenen met CdLS wordt aangeraden om in de eerste 18 maanden extra aandacht te besteden aan de taal en spraak ontwikkeling. (Kline 2018)

Bijkomende opvallendheden:

- Baby's huilen vaak laag en zwak
- Op 4-jarige leeftijd maakt ongeveer 55% twee of meer woordzinnen
- Jonge kinderen hebben vaak last van moeilijk praten (dysfonie)
- Oudere kinderen hebben vaak last van abnormale heesheid bij het praten

Samenvatting: Jelger Postma (AIOS AVG), Loes van Keimpema (AIOS AVG)

Factoren die een negatieve invloed hebben op de spraakontwikkeling:

- Laag geboortegewicht (<1.500 gr)
- Gehoorverlies
- Afwijkingen in KNO-gebied (Bergeron 2019)
- Uitgesproken afwijkingen van de bovenste extremiteiten
- Zwakke sociale interacties
- Psychomotorische ontwikkelingsachterstand

Cognitief en executief functioneren

In veel gevallen is er sprake van een verstandelijke beperking. De mate van verstandelijke beperking varieert van licht tot zeer ernstig. Bij de meerderheid van de individuen is er een ernstige tot matige verstandelijke beperking. Bij een SMC1A mutatie is het niveau van cognitief functioneren vaak hoger dan bij een NIPBL mutatie (Kline 2018 en Huisman 2017).

Op het gebied van de executieve functies zijn in het bijzonder de mentale flexibiliteit en het visuele korte termijngeheugen meer aangedaan dan de mate van verstandelijke beperking doet verwachten (Reid 2017). Het visueel-ruimtelijk geheugen en de perceptuele organisatie zijn relatief sterk ontwikkeld (Informatie voor de huisarts 2016). Ook het gedragsfenotype is van invloed op de individuele executieve vaardigheden.

Gedragsstoornissen (bij 60%):

- Hyperactiviteit
- Repetitief/stereotiep gedrag
- Autistiforme kenmerken
- Automutilatie
- Compulsief gedrag
- Agressie

De prevalentie van autistiforme kenmerken bij CdLS is 43%. De symptomen van autisme bij CdLS verschillen van de symptomen bij klassiek autisme (Parisi, 2015). De expressieve spraak is bij CdLS meer aangedaan en er wordt meer repetitief gedrag gezien. Het cognitief sociaal functioneren lijkt in vergelijking met klassiek autisme minder aangedaan te zijn. Deze kenmerken komen meer voor bij individuen met de NIPBL mutatie. (Huisman 2017)

Angstklachten komen vaak voor bij mensen met CdLS en kunnen de oorzaak zijn voor een verscheidenheid aan gedragsproblemen. Sociale interactie is een belangrijke factor die angstklachten kunnen uitlokken. Ook hebben mensen met CdLS veel behoefte aan regelmaat en voorspelbaarheid. Veranderingen of overgangsmomenten kunnen daardoor een uitdaging zijn.

Klinisch significante automutilatie komt voor bij 56% van de individuen met CdLS. (Kline 2018) Automutilatie komt vaker voor bij NIPBL mutaties dan bij SMC1A mutaties. (Huisman 2017) Bij gedragsstoornissen, met name bij agressie en automutilatie, moet altijd gedacht worden aan onderliggend medisch lijden (reflux en/of pijn), slaapstoornissen en/of een uiting van stoornissen in de communicatie (Oliver, 2009, informatie voor de huisarts, 2016)).

Naarmate de leeftijd vordert lijken de ernst en frequentie van autistiforme kenmerken, angst, neerslachtigheid, automutilatie en impulsiviteit toe te nemen. Voor agressie, hyperactiviteit en slaapproblemen blijkt dit echter niet het geval te zijn. (Kline 2018)

Samenvatting: Jelger Postma (AIOS AVG), Loes van Keimpema (AIOS AVG)

Kennis over de medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij mensen met CdLS is met name gebaseerd op onderzoek naar medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij mensen met een autisme spectrumstoornis.

Er wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met het voorschrijven van SSRI's voor repetitief en stereotiep gedrag bij CdLS. De aanleiding is een mogelijk activerend effect en een toename van geagiteerd gedrag zoals wordt gezien bij mensen met een autismespectrumstoornis.

Bij gedragsproblemen als gevolg van rigide gedragspatronen kan behandeling met atypische antipsychotica worden overwogen. (Kline 2018)

Slaapstoornissen:

Slaapproblemen komen veel voor. Meer dan de helft van de mensen CdLS hebben vanaf de kinderleeftijd moeite om in slaap te vallen of door te slapen. Onder volwassenen worden er juist weinig slaapproblemen gerapporteerd. Wat kan wijzen op een spontane verbetering in de loop van de tijd.

Ogen:

Visuele beperkingen komen bij 44-53% van de patiënten met CdLS voor. Dit is vaker myopie dan hypermetropie (Kline 2018).

Zowel droge ogen door geringe traanproductie, als overvloedig tranen door een geblokkeerde traanbuis komen voor. Myopie (60%), strabisme (16-26%), ptosis (50%), nystagmus (37%) (Deardorff 2016), blepharoconjunctivitis en op oudere leeftijd cataract. Het risico op glaucoom en netvliesloslating is verhoogd. In het eerste jaar is een consult bij de oogarts geïndiceerd en daarna regelmatige controle, inclusief oogdruk (Braam 2014, Cassidy 2005, Kline 2014).

Gebit:

Afwijkingen in het gebit komen veel voor, zoals kleine en/of afwezige elementen en vertraagde wisseling naar de volwassen elementen. Micrognatie komt ook voor. Daarnaast kan er sprake zijn van tandenknarsen. Dentale en peri-odontale ziekte, zoals cariës, erosies en impactie wordt bij de meerderheid van de patiënten gezien. Hoge prevalentie van GERD draagt ook bij aan de problemen. Mondhygiëne kan als gevolg van de verstandelijke beperking en gedragsproblemen worden bemoeilijkt. Regelmatige tandheelkundige controles zijn dan ook nodig bij (Kline 2018, Bergeron 2020).

KNO:

Mensen met CdLS hebben vaker binnenoorafwijkingen en een nauwe of stenotische gehoorgang (33%) met otitiden tot gevolg. Inspectie van het trommelvlies kan soms erg lastig zijn.

Gehoorverlies komt frequent voor (85-90%). Het is meestal bilateraal en al aanwezig op de babyleeftijd. Van de patiënten met gehoorverlies, heeft ongeveer eenderde mild en eenderde zeer ernstig gehoorverlies en in 25% perceptief- en 75% geleidingsverlies (Deardorff 2016, Kline 2018, Bergeron 2020). Bij volwassenen heeft 45% perceptief gehoorverlies. Uit onderzoek bleek dat 50% verbetert over de tijd (Janek 2016). Gehoorondersteuning wordt wel aangeboden, maar vaak slecht geaccepteerd door de patiënt (Bergeron 2020).

Otitis media komt frequent voor bij volwassenen (Kline 2018).

Op jonge leeftijd is een consult bij de KNO-arts met gehooronderzoek (BERA) geïndiceerd (Braam 2014). Gezien de verbetering van het gehoor wat optreedt gedurende het leven is gehooronderzoek ook op latere leeftijd geïndiceerd.

Recidiverende sinusitis komt voor bij een derde van de patiënten met CdLS. De hypothese hiervan is dat de afwijkende anatomie en verstoorde immuniteit hierbij een rol spelen. Nasale poliepen komen voor (Kline 2018). 30% heeft bij de geboorte een schisis (Deardorff 2016).

Er lijkt een hogere prevalentie van choanenatresie te zijn en er is een hogere prevalentie van lanryngomalacie (Bergeron 2020). Hier dient met anesthesie rekening mee gehouden te worden.

Hart:

Aangeboren afwijkingen (29%) komen in alle vormen voor. Frequent voorkomende afwijkingen zijn een VSD, ASD, pulmonaal stenose, tetralogie van Fallot, hypoplastisch linker hart en bicuspide aortaklep. Nog eens 48% heeft minor aangeboren afwijkingen als een onschuldige hartruis of persisterende ductus (Chatfield 2012). Derhalve is een echo van het hart en een consult bij cardioloog in het 1e levensjaar geïndiceerd.

Gastro-intestinaal:

Structurele gastro-intestinale afwijkingen komen vaker voor: 1% heeft een congenitale hernia diaphragmatica. Waarschijnlijk is sprake van onderdiagnostiek door sterfte van kinderen perinataal (Deardorff 2016). Tot 7% heeft een pylorusstenose, 5-10% intestinale malrotatie, mogelijk zelfs tot 16,6% (Kline 2018, Mariani 2016). Het is bij kinderen en volwassenen met CdLS belangrijk alert te zijn op tekenen van obstructie: acute ernstige abdominale pijn en galspugen. Een volvulus komt vaker voor, ook op oudere leeftijd, en vereist acuut ingrijpen (Braam 2014, Schrier 2011).

Gastro-oesofageale reflux (GERD) is het meest voorkomende probleem bij CdLS. 80-100% van de patiënten hebben hier klachten van. Complicaties als oesofagitis (10% heeft een Barrett slokdarm), aspiratiepneumonieën en Sandifer complex kunnen vermeden worden door vroeg te diagnosticeren/behandelen. Er zijn geen duidelijke data over behandeling van GERD bij patiënten met CdLS. Voorkeur gaat uit om GERD te behandelen met een protonpompremmer. Vaak is er een respons op een hoge dosis. Bij het uitblijven van een respons kan een gastroscopie worden overwogen. Eventuele chirurgische behandeling kan worden overwogen bij falen op medicamenteuze behandeling. Bij chronisch aanwezige GERD is follow-up nodig voor monitoring van eventuele Barrett oesophagus. Per individu zal moeten worden overwogen of het mogelijk en zinvol is (Kline 2018).

10-15% van de volwassenen met CdLS hebben klachten van rumineren en obstipatie. Obstipatie kan worden behandeld volgens algemene richtlijnen.

Diarree (18%), winderigheid (48%) en lactose-intolerantie (18%) komen ook vaker voor. Er is geen associatie met coeliakie (Kline 2018).

Voedingsproblemen zijn bij bijna alle baby's aanwezig. Ook bij kinderen en volwassenen kan dit nog worden gezien. Schisis, micrognathie en tandproblemen dragen bij aan de voedingsproblemen (Kline 2018). Bij baby's kan zowel zuigen als slikken een probleem zijn. Bijvoeding of voeding per sonde is pas geïndiceerd bij afwijken van de CdLS curve. Een andere anatomische bouw (o.a. micrognathie, hoog palatum en schisis) maar ook reflux en problemen in de darmmotiliteit spelen hierbij een rol. Obesitas komt echter ook voor (Braam 2014, Mariani 2016).

Nieren:

Het belangrijkste probleem is het optreden van vesico-urethrale reflux (10%). Indien dit niet tijdig gediagnosticeerd wordt, geeft het nierfunctiestoornissen op later leeftijd. Daarnaast komen congenitale afwijkingen voor bij 10% van de patiënten (hoefijzernier, hypoplasie, corticomedullaire dysplasie) (Boyle 2015, Deardorff 2016). Controleer op reflux en verwijs zo nodig naar een uroloog. Bij patiënten met bekende nierafwijkingen is controle van het creatinine geïndiceerd.

Urogenitaal:

Meisjes: De menstruatie blijft vaak irregulier. 5% van de meisjes heeft nooit een menstruatie. 19% heeft een biconcave uterus. Enkele vrouwen met CdLS hebben kinderen gekregen, maar de diagnose werd pas gesteld na diagnose bij het kind. Anticonceptie is zoals in de algehele populatie.

Jongens: 80% heeft cryptorchisme. 37% heeft een kleine penis en 9% heeft hypospadie. Correctie van cryptorchisme wordt aanbevolen om risico op testiscarcinoom te verlagen, net zoals in de algehele populatie. Een paar mannen hebben een kind gekregen. (Kline 2018)

Neurologisch:

Epilepsie komt vaak voor bij CdLS. De prevalentie van epilepsie verschilt per genetische variatie.

- Individuen met een variatie in het SMC1A-gen: 45%
- Individuen met een variatie in het NIPBL-gen: 15%
- Zonder moleculaire bevestiging: 20-26%

(Kline 2018, Huisman 2017)

Structurele cerebrale afwijkingen kunnen bij CdLS voorkomen. In het bijzonder bij individuen met NIBL varianten zijn verscheidene afwijkingen beschreven.

Tot op heden is er nog geen correlatie aangetoond tussen gedrag en afwijkingen bij MRI-beeldvorming. Hypertonie en hyperreflexie komen vaker voor. Vaak hebben mensen met CdLS een hoge pijngrens, mogelijk door problemen in de communicatie, maar ook wordt in enkele gevallen tolerantie voor pijn door perifere neuropathie beschreven. Deze neuropathie is mogelijk gerelateerd aan zelfverwondend gedrag. Het is niet bewezen dat autonome dysregulatie bij CdLS vaker voor komt. (Kline 2018)

Bewegingsapparaat:

Er is een vertraagde motorische ontwikkeling (50% loopt met 2 jaar) (Kline 1993). De ernst hiervan hangt onder meer af van de mate van de aangeboren afwijkingen aan de ledematen.

Met name bij NIPBL mutaties komen grote aangeboren afwijkingen aan de bovenste extremiteiten frequent voor (25%). Bij individuen met een mutatie in een andere genen zijn deze malformaties minder frequent of afwezig. Aan de onderste extremiteiten zijn grote aangeboren afwijkingen zeldzaam. Daarentegen zijn kleine aangeboren afwijkingen aan de onderste extremiteiten veel voorkomend. Daarbij gaat het om afwijkingen zoals: kleine voeten, syndactyly van de tenen of een verkorte metatarsalia. Bij grove afwijkingen aan de extremiteiten is fysiotherapie of chirurgisch ingrijpen meestal niet geïndiceerd. De functie van deze ledematen is vaak opvallend goed. Het gebruik van protheses leidt in veel gevallen niet tot verbetering en de inzet moet zorgvuldig worden afgewogen.

In 4% is er sprake van Legg-Calvé-Perthes disease, een afwijking aan het heupgewricht als gevolg van een verstoorde bloedtoevoer in het femur. Congenitale dislocatie van de heup is zeldzaam. Op latere leeftijd komt heupdislocatie bij 10% van de individuen voor. Met name bij individuen die bedlegerig of rolstoelafhankelijk zijn. Dit geldt eveneens voor contracturen en verkorting van de hamstring en achillespees. De behandeling van deze afwijkingen komt overeen met de in de algemene populatie. De nadruk dient te liggen op het voorkomen van deze afwijkingen.

Een derde van de individuen ontwikkelt een thoracale scoliose. Vaak vanaf het 10e levensjaar en bij individuen met een verminderde mobiliteit. (Kline 2018)

Flexiecontracturen worden gezien bij 18-25% van de individuen met CdLS. Dit komt voor bij de achillespees, de knie, elleboog en/of heup.

Metabool:

Ongeveer >30% van volwassenen met CdLS heeft overgewicht en tenminste 50% obesitas. Onduidelijk is hoe deze getallen correleren met mensen met hetzelfde cognitieve niveau en mobiliteit. Aandacht voor voeding en beweging is belangrijk. Diabetes mellitus type 2 komt bij 4% van de patiënten met CdLS voor.

Immunologie:

Mensen met CdLS hebben frequent recidiverende infecties. Antilichaamdeficiëntie is beschreven. Het kan zinvol zijn de immuunstatus te bekijken bij ernstige of recidiverende infecties (Jyonouchi 2013). Trombocytopenie is ook vaker beschreven, maar is meestal niet progressief en asymptomatisch. Aanvullend onderzoek is meestal niet nodig (Kline 2018).

Anesthesie:

Indien anesthesie nodig is, is het belangrijk alert te zijn op eventuele congenitale aandoeningen aan hart en nieren. Mogelijk is er een hogere prevalentie van choanenatresie en lanryngomalacie komt vaker voor (Bergeron 2020). Een moeilijke intubatie wordt vaker beschreven door schisis, micrognathie en een korte nek. Door de faciale dysmorphieën is een masker voor beademing tevens vaak moeilijker te plaatsen. Een bronchospasme als reactie op bijvoorbeeld inhalatie anesthetica en luchtweg-procedures komt vaker voor. Ook het risico op een aspiratiepneumonie is verhoogd zoals eerder genoemd. (Moretto 2016)

Overlijdensoorzaken:

Meest voorkomende doodsoorzaken bij baby's zijn congenitale hernia diaphragmatica (17%) en respiratoire problemen (13%), bij kinderen restverschijnselen van congenitale hartafwijking (10%), respiratoire (32%) en gastro-intestinale problemen (18%). Risico op baby- of kinderleeftijd is niet bekend. De doodsoorzaak van volwassenen zijn vaak gerelateerd aan het gastro-intestinale, respiratoire of cardiale systeem, infecties of gerelateerd aan anesthesie. (Kline 2018)

Health watch programma

Leeftijd	Frequentie	Aandachtspunten
0-2 jr	1 x per 3-6 mnd	<ul style="list-style-type: none">• Groei (groeicurve CdLS),• Voeding en reflux• Schisis,• Echo cor en consult cardioloog• Extremiteten,• Gehoor,• Visus,• Echo urinewegen• Spraak
2-18 jr	1 x per 1-2 jr	<ul style="list-style-type: none">• Groei (groeicurve CdLS)• Bewegingsapparaat,• Voeding en reflux,• Mondzorg,• Gehoor,• Visus,• Aandacht voor gedrag• Aandacht voor ontwikkelingsniveau
18+ jr	1 x per 3-5 jr	<ul style="list-style-type: none">• Voeding en reflux,• Nierfunctie bij nierafwijking• Mondzorg,

		<ul style="list-style-type: none"> ● Visus, ● Gehoor ● Aandacht voor gedrag, ● Scoliose
--	--	---

Referenties

- Ajmone P. et al. Communication, cognitive development and behavior in children with Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): Preliminary results. *Am J Med Genet* 2014: Part B 165B; 223–229.
- Ansari M. et al. Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J Med Genet* 2014; 51(10); 659-68.
- Bergeron M. et al. Cornelia de lange manifestations in otolaryngology: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020; 130(4): E122-E133.
- Braam W. et al. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. Houten: Prelum; 2014.
- Boyle et al. Review Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet* 2015; 88; 1–12.
- Cassidy S.B. et al. Management of genetic syndromes. New York, Wiley-Liss, 2005, ISBN 0-471-30870-6.
- Cavalleri V. et al. Thrombocytopenia and Cornelia de Lange syndrome: Still an enigma? *Am J Med Genet* 2016: Part A 170A; 130–134.
- Chatfield K.C. et al. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: phenotype and genotype analysis. *Am J Med Genet* 2012; 158A; 2499–2505.
- Cheung K. and Upton J. Hand syndromes: Cornelia de Lange Syndrome. *J Hand Surg Am* 2015;40; 2501-2503.
- Dowsett L. et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet* 2019; 179(2): 150-158.
- Huisman S. et al. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am J med Genet* 2017; 137A: 2108-2125
- Informatie voor de huisarts over: Cornelia de Lange syndroom. Mei 2016.
- Jyonouchi S. et al. Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatrics*. 2013; 132; e484–e489.
- Deardorff M.A. et al. Cornelia de Lange Syndrome. *GeneReviews*® [Internet], University of Washington, Seattle 2005 (Updated 2016): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
- Kline, A.D. et al. Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47; 1053–1058. doi:10.1002/ajmg.1320470724
- Kline A.D. et al. Clinical, developmental and molecular update on Cornelia de Lange syndrome and the cohesin complex: abstracts from the 2014 Scientific and Educational Symposium. *Am J Med Genet* 2015; 167; 1179–92.
- Kline A.D. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018 Oct;19(10):649-666.
- Mariani et al. Adolescents and Adults Affected by Cornelia De Lange Syndrome: A Report of 73 Italian Patients. *Am J Med Genet* 2016: 172C; 206–213.
- Mehta et al. Characterization of Limb Differences in Children With Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet* 2016: 172C; 155–162.
- Moretto A. et al. Sedation and general anesthesia for patients with Cornelia de Lange syndrome: a case series. *Am J Med Genet Part C* 2016: 172C; 222-228.

- Nakanishi M. Investigation of autistic features among individuals with mild to moderate Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet (authors manuscript) PMC 2013: January 29.
- Oliver C. et al. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange Syndrome. The British Journal of Psychiatry 2008: 193; 466-470.
- Oliver C. et al. Self-injurious behavior in Cornelia de Lange Syndrome: I. Prevalence and phenomenology. Journal of Intellectual Disability Research 2009: vol 53 part 7; pp 575-589.
- Parenti et al. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype. Clin Genet 2016: 89(1); 74-81.
- Parisi L. et al. Behavioral phenotypes and autism spectrum disorders in Cornelia de Lange Syndrome. Mental Illness 2015.
- Reid, D. et al. Executive functioning in Cornelia de Lange syndrome: domain asynchrony and age related performance. J. Neurodev. Dis. 2017: 9, 29.
- Schrier S.A. et al. Causes of death and autopsy findings in a large cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. Am J Med Genet A 2011: 155(12); 3007- 3024.
- Srivastava S. et al. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. Am med Genet Part A 2014: 164A; 1400-1410.
- www.cdlsworld.org
- Zambrelli E. et al. Sleep disorders in Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet, part C (seminars in medical genetics) 2016: 172C; 214-221.