



# Medische begeleiding van mensen met met Cornelia de Lange syndroom

*Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts.*

## Algemeen

Het Cornelia de Lange syndroom (CdLS) is een weinig frequente, aangeboren aandoening. Het syndroom is vernoemd naar de Nederlandse kinderarts Cornelia de Lange, die in 1933 twee kinderen beschreef met gelijke uiterlijke kenmerken.

### *Belangrijke kenmerken*

CdLS is een malformatie syndroom, waarbij er problemen kunnen zijn met vele organen en lichaamsdelen. De variatie is groot. Niet alle kenmerken komen voor bij ieder kind. Ook de ernst van de diverse kenmerken verschilt. Typerend zijn een combinatie een kleine gestalte, typische gelaatskenmerken en afwijkingen aan de ledematen. Bijna allen hebben een verstandelijke beperking. Ook een groeiachterstand vanaf de geboorte is vrijwel universeel. Bijkomende aandoeningen zijn vooral gastro-oesophageale reflux (GORZ) en gedragsproblemen, maar ook zintuiglijke beperkingen, cardiovasculaire aandoeningen, en urogenitale aanlegstoornissen.

Het syndroom wordt veelal ingedeeld in twee vormen:

- de klassieke vorm, met meer uitgesproken lichamelijke kenmerken en een ernstiger verstandelijke handicap;
- een lichte vorm, met minder makkelijk herkenbare kenmerken en een hoger ontwikkelingsniveau.

### *Oorzaken en vóórkomen*

CdLS is een zeldzame aandoening. Het vóórkomen wordt geschat op 1: 20.000 tot 1: 50.000. De variatie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door onderdiagnostiek van mensen met CdLS in de lichte vorm. In Nederland worden ongeveer 5 kinderen per jaar met CdLS geboren. Het syndroom komt even vaak bij meisjes als bij jongens voor.

De diagnose wordt vooral op het klinisch beeld gesteld. De meeste kenmerken kunnen bij of kort na de geboorte herkend worden. Bij sommige kinderen met de lichte vorm worden de kenmerken pas duidelijker met het opgroeien.

CdLS in klassieke vorm erft over op een autosomaal dominante of (zeer zelden) X-gebonden wijze. In de praktijk blijkt in veruit de meeste gevallen de verandering in het genetisch materiaal niet eerder in de familie voor te komen, maar is spontaan ('toevallig') ontstaan. De kans op herhaling is erg laag, minder dan 1%. Als ouders geen klinische kenmerken tonen is de kans voor broers en zussen op dragerschap zeer klein. Alleen bij de zeer zeldzame X-gebonden vorm, die vrijwel alleen voorkomt bij de lichte vorm, kan deze kans duidelijk hoger liggen. Prenatale testen zijn mogelijk bij een aangetoonde mutatie in de familie.

Er zijn drie genen bekend die CdLS kunnen veroorzaken. In 2004 is het eerste gen, gelokaliseerd op chromosoom 5, geassocieerd met het syndroom: NIPBL. In 2007 zijn opnieuw twee genen aangetoond, waarvan een mutatie CdLS kan veroorzaken: SMC3 en SMC1A. In een Nederlandse studie werd bij 56% van de mensen met CdLS een NIPBL mutatie aangetoond en bij 6% een SMC1A mutatie; niemand bleek een SMC3 mutatie te hebben. Bij de mensen met een SMC1A mutatie was er sprake van een verstandelijke beperking, maar mildere en minder karakteristieke gelaatskenmerken en geen afwijkingen aan de ledematen.

### *Gezondheid*

Na het eerste levensjaar is de levensverwachting goed. Er zijn (ook in Nederland) mensen van zestig en zeventig jaar met CdLS. Maar kinderen met dit syndroom kunnen ook op jonge leeftijd overlijden, vooral ten gevolge van een hernia diafragmatica en aangeboren hartafwijkingen. In de eerste levensjaren is de gezondheid vooral afhankelijk van de ernst en de mogelijkheid tot behandelen van bijkomende aandoeningen, zoals cardiovasculaire aandoeningen en ademhalings- en voedingsproblemen (m.n. gastro-oesophageale reflux ziekte, hernia diafragmatica en malrotatie van de darmen). Op latere leeftijd kunnen chronische sinusitis, scoliose, obstipatie en staar problemen geven. Sommige mensen met CdLS hebben ernstige problemen met het handhaven van een normale lichaamstemperatuur.

## **Klinische kenmerken**

### *Groei*

Vrijwel altijd is er sprake van een intra-uteriene groeiachterstand, die echografisch herkenbaar kan zijn. Pasgeborenen hebben vrijwel altijd een geboortegewicht <2500gr. Er zijn vaak voedingsproblemen door problemen met zowel zuigen als slikken.

Lengte, gewicht en schedelomtrek liggen onder de P5. Er is wel een groeisput in de puberteit, maar de uiteindelijke lichaamslengte blijft klein.

Een specifieke groeicurve is beschikbaar ([www.cdlsusa/growthcharts.htm](http://www.cdlsusa/growthcharts.htm)). Bijvoeding of voeding per sonde is pas geïndiceerd bij afwijken van de CdLS curve. Het geven van extra groeihormoon wordt niet geadviseerd. De puberteit ontwikkelt zich iets vertraagd tot normaal. Niet ingedaalde testes komen zeer regelmatig voor.

### *Ontwikkeling*

Het merendeel heeft een verstandelijke beperking. Bij kinderen met de klassieke vorm varieert het IQ tussen 30 en 45 (matige tot ernstige verstandelijke beperking), bij de lichte vorm ligt het tussen 45 en 100 (matige-lichte verstandelijke beperking tot gemiddeld begaafd).

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. Spraakontwikkeling: laag en zwak huilend als baby, op 4 jarige leeftijd maakt ongeveer 55% twee of meer woordzinnen, ongeveer 35% maakt twee-woordzinnen. Negatieve factoren voor spraakontwikkeling zijn: laag geboortegewicht (<1500 gr), gehoorverlies, uitgesproken afwijkingen van de bovenste extremiteiten, zwakke sociale interacties en psychomotorische ontwikkelingsachterstand.

Het visueel-ruimtelijk geheugen en de perceptuele organisatie zijn relatief sterk ontwikkeld. Daarom is het gebruik van pictogrammen (maar ook computer) in de ondersteuning van de communicatie aangewezen.

Motorische ontwikkeling: 50% van de personen loopt op 2 jarige leeftijd, vrijwel alle kinderen leren uiteindelijk zelfstandig te lopen.

### *Uiterlijke kenmerken*

#### Craniofaciaal:

Microcefalie. Het gezicht wordt gekenmerkt door doorlopende wenkbrauwen, lange en gekrulde wimpers, lage neusbrug; opgewipte neuspunt, en vooral een lang philtrum met dunne en naar beneden gebogen lippen. Voorts zijn er laaggeplaatste (vaak behaarde) oren, een hooggewelfd of gespleten gehemelte (20%), kleine, uit elkaar staande tanden, kleine kin en nauwe gehoorgangen.

#### Bewegingsapparaat:

Afwijkingen aan de ledematen komen voor bij vrijwel alle mensen met klassiek CdLS: kleine handen en voeten, korte en kromme pinken, korte duimen met een onderontwikkelde duimmuis, en gedeeltelijk samengaan van de tweede en derde teen (80%). Ook meer uitgesproken afwijkingen zoals het ontbreken van gedeelten van ledematen (vingers, hand en onderarm) (15-30%), en beperkte strekmogelijkheid van de ellebogen komen voor.

#### Huid:

Gemarmerde, droge huid en overmatige lichaamsbeharing (80%), vooral op gelaat, oren, en rug. Kleine, weinig gepigmenteerde tepels.

### *Gedrag*

Gedragsproblemen komen zeer frequent voor bij mensen met CdLS. Vooral kenmerken passend binnen het autismespectrum (met eigen, CdLS kleuring) worden vaak gezien. Veel voorkomende andere gedragsproblemen zijn automutilatie, hyperactiviteit, agressie en slaapstoornissen. Geregeld zijn de gedragsproblemen herleidbaar naar lichamelijke klachten (vooral gastro-oesophageale reflux, maar ook tandpijn en oorontstekingen) of naar problemen in de communicatie. Mensen met CdLS kunnen een hoge pijndrempel hebben.

## Gezondheidsproblemen

	<b>0 - 2 jaar</b>	<b>2 - 18 jaar</b>	<b>Vanaf 18 jaar</b>
Groei	Groeivertraging (lengte, gewicht, schedelomtrek <P5)	Idem	Blijvend verminderde eindlengte; microcefalie
Ontwikkeling	Verstandelijke beperking Sprak blijft sterk achter bij taalbegrip (75-100%)	Idem	Idem
Bewegingsapparaat	Agensie/oligodactylie/phocomelie bovenste extremiteiten (95%) Extensiebeperking ellebogen		Scoliose (40%)
Gastro-intestinaal	Voedingsproblemen vanaf geboorte GORZ (80-100%) Gastro-intestinale malformaties (1%)	Voedingsproblemen	Voedingsproblemen GORZ (Barrett oesogagus 10%) Obstipatie
KNO	Gespleten gehemelte Smalle gehoorgang, otitis externa/media Gehoerverlies (40-90%) Sinusitiden	Gehoerverlies	Idem Chronische sinusitis met poliepen (40%)
Gebit	Geringe kaakontwikkeling, micrognatie Extra of ontbrekende tanden Irregulair gebit Knarsen	Moeizame tandheelkundige zorg Irregulair gebit Knarsen	Idem

Ogen	Ptosis (50%), Traanbuisdefecten, blefaroconjunctivitis, Myopie (60%)(cave: netvliesloslatingen).	Idem	Idem Staar
Urogenitaal	Niet ingedaalde testes (10%) Vesico-urethrale reflux (10%) Congenitale nierafwijking (hoefjzernier), hypospadie, micropenis, uterus bicornus	Nierfunctiestoornissen bij niet gediagnosticeerde reflux	Idem
Cardiovasculair	Aangeboren hartdefecten (15%) (ASD, VSD, PDA, overrijdende aorta, ventriculaire fibroelastosis)		
Neurologisch	Hypertonie en hyperreflexie Hoge pijngrens Hypersensiviteit temperatuur Temp.regulatieproblemen Epilepsie (15%)	Hoge pijngrens Temp.regulatieproblemen Epilepsie	Idem
Gedrag	Gedragsproblemen NB: onderliggend lichamelijk lijden (GORZ)	Gedragsproblemen (ASS, automutilatie, agressie etc) 60% NB: onderliggend lichamelijk lijden (GORZ)	Idem

Aantekeningen:

## Follow-up schema medische begeleiding

Leeftijd	0 - 2 jaar	2 - 18	> 18
Frequentie	1x/3-6 maanden	1x/1-2 jaar	1x/2-4 jaar
Bewegingsapparaat	X (2)	X	X
Tonus	P	P	P
Aanlegstoornissen	X (2)	P	P
Gastro-intestinaal	X (3)	X	X
Voeding	X	X	X
GORZ	X	X	X
<i>KNO</i>			
Schisis	X (4)	P	P
Gehoorverlies	X (4)	X	X
Chron. sinusitis		X	X
Oog	X (5)	X	X
Urogenitaal	X (6)	P	P
Cardiovasculair	X (7)	P	P
Gedrag	X (8)	X	X

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij problemen / klachten

(1) = L, G, SO iedere 6-12 mnx (CdLS groeicurves)

(2) = evt. consult orthopeed, fysiotherapeut

(3) = consult dietiste, kinderarts, kindergastroenteroloog

(4) = KNO-arts (gehooronderzoek op jonge leeftijd (BERA)), (logo)

(5) = consult oogarts (oogheelkundig onderzoek in 1e levensjaar)

(6) = echo nieren, evt. consult uroloog (uitsluiten reflux)

(7) = echo hart, evt. consult cardioloog

(8) = gespecialiseerde gedragswetenschapper

## **Meer informatie**

- Cassidy SB, Allanson JE (Ed.), Management of genetic syndromes, Hdst. 6: 85-102, Wiley-List 2005. ISBN 0-471-30870-6
- Oudervereniging CdLS: [www.cdls-nl.org](http://www.cdls-nl.org)
- [www.cdlsworld.org](http://www.cdlsworld.org)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten: [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)
- Platform VG: [www.platformvg.nl](http://www.platformvg.nl)

Dit is een uitgave van NVAVG en Platform VG

© 2009