



## CORNELIA DE LANGE SÜNDROOM

ORPHA: 96095 OMIM 122470

**Esinemissagedus** <1 / 1 000 000

### Ülevaade

Cornelia de Lange sündroom on arenguhäire, mis mõjutab paljusid kehaosi. Selle sündroomi tunnused on erinevatel inimestel väga erinevad ja ulatuvad suhteliselt kergest väljendusest raskeni. Cornelia de Lange sündroomi iseloomustab aeglane kasv enne ja pärast sündi, mõõdukas kuni raske intellektipuue, ning luulised kõrvalekalded kätel ja sõrmedel. Enamikul Cornelia de Lange sündroomiga inimestel on ka iseloomulikud näojooned. Paljudel mõjutatud inimestel esineb ka autismispektri häirele sarnaseid tunnuseid, millest tulenevalt on mõjutatud nende sotsiaalne suhtlus.

### Tekkepõhjused

Cornelia de Lange sündroomi põhjuseks võivad olla mitmete geenide haigusseoselised variandid. Rohkem kui 50 patsientidest on tuvastatud vastavad muutused *NIPBL* geenis. Variandid teistes geenides, nt *SMC1A*, *HDAC8*, *RAD21*, *SMC3*, on palju haruldasemad.

Enamik Cornelia de Lange sündroomiga seotud genee toodavad valke, mis osalevad kohesiinikompleksi struktuuris või funktsioonis. See valgukompleks mängib olulist rolli arenguprotsesside suunamisel enne sündi. Rakkudes aitab kohesiinikompleks reguleerida kromosoomide struktuuri ja organisatsiooni, stabiliseerida raku geneetilist informatsiooni ning parandada kahjustatud DNA-d. Kohesiinikompleks reguleerib ka teatud geenide aktiivsust, mis juhivad näo, jäsemete ja teiste kehaosade arengut.

*NIPBL*, *SMC1A*, *HDAC8*, *RAD21* ja *SMC3* geenide variandid põhjustavad Cornelia de Lange sündroomi, kahjustades kohesiinikompleksi funktsiooni, mis häirib geenide regulatsiooni varajases arengujärgus.

Cornelia de Lange sündroomi tunnused on väga erinevad ja selle raskusaste võib erineda isegi sama geenivariandiga inimestel. Raskeimat kliinilist pilti põhjustavad *NIPBL* geeni muutused. *HDAC8* geenivariantide puhul esineb viivitusega kolju lõgeme sulgumine, laialt asetsevad silmad ja hambaprobleemid.

Umbes 15% juhtudest jääb Cornelia de Lange sündroomi põhjus teadmata.

### Kliiniline pilt

Cornelia de Lange sündroomist eristatakse kahte vormi: klassikalist rasket vormi ja mõõdukat kuni kerget vormi, mida nimetatakse Cornelia-Mild.

Klassikaline raske vorm tuvastatakse tavaliselt juba sünnihetkel või esimestel elukuudel, mõnikord isegi looteeas. Selle vormi puhul esineb kasvupeetus, vastsündinu toitumisraskused, jäsemete väärarengud, mikrotsefaalia (väikepealisus), iseäralik välimus ning elundite väärarendid.

Kerget vormi on keerulisem diagnoosida. See tuvastatakse kerge intellektipuude või õpiraskuste põhjal, millega kaasneb mõõdukas kasvupeetus, mõõdukas mikrotsefaalia ja vähem märgatavad iseäralikud tunnused

Tunnused, mis on diagnoosimisel võtmetähtsusega ja on iseloomulikud mõlemale vormile, kuid erineva raskusastmega: mikrotsefaalia koos brahhütsefaaliaga (väikepealisus koos

lamenenud pea tagaosaga), madalal asetsev juuksepiir otsmikul, kaarduvad ja ühendatud kulmud (sünofriis), pikad ripsmed, lai ninajuur, ülespoole suunatud ninasõõrmed, pikk ja kumer filtrum (ala nina ja suu vahel), alla pööratud suunurgad ja väga õhuke ülahuul, madalal asetsevad kõrvad, väike ja tagapool asetsev lõug (mikroretrognatia).

Psühhomotoorne arengupeatetus on tavaliselt üldine, kuid varieerub suuresti. Peaaegu alati esinevad kõneprobleemid ja intellektipuue (kergest kuni raske vormini). Käitumishäired on väga sagedased ja varieeruvad. Sageli esineb enesevigastavat käitumist ning autismispektri häireid.

Kindlasti tuleks hinnata, kas kaasneb südameprobleeme, suguelundite väärarendeid ja/või kuseteede, neerude väärarenguid.

Sensoorne kuulmislangus on väga levinud ning seda tuleb hoolikalt uurida ja pikaajaliselt jälgida. Silmaprobleemid (nt ülalau allavaje, lühinägelikkus) on samuti sagedased ja vajavad hindamist.

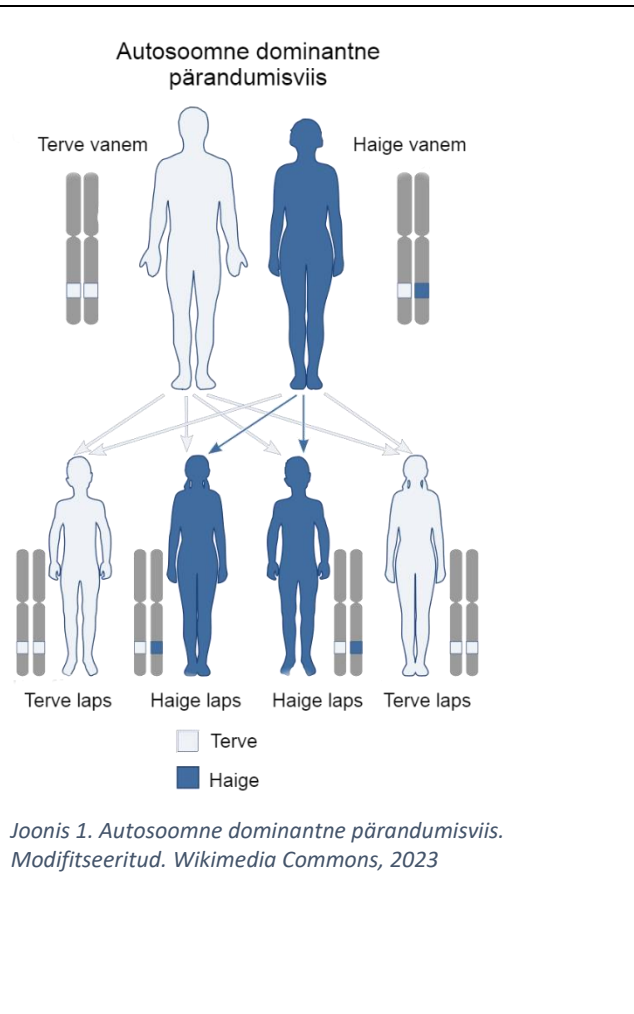
Epilepsia esineb umbes viiendikul patsientidest.

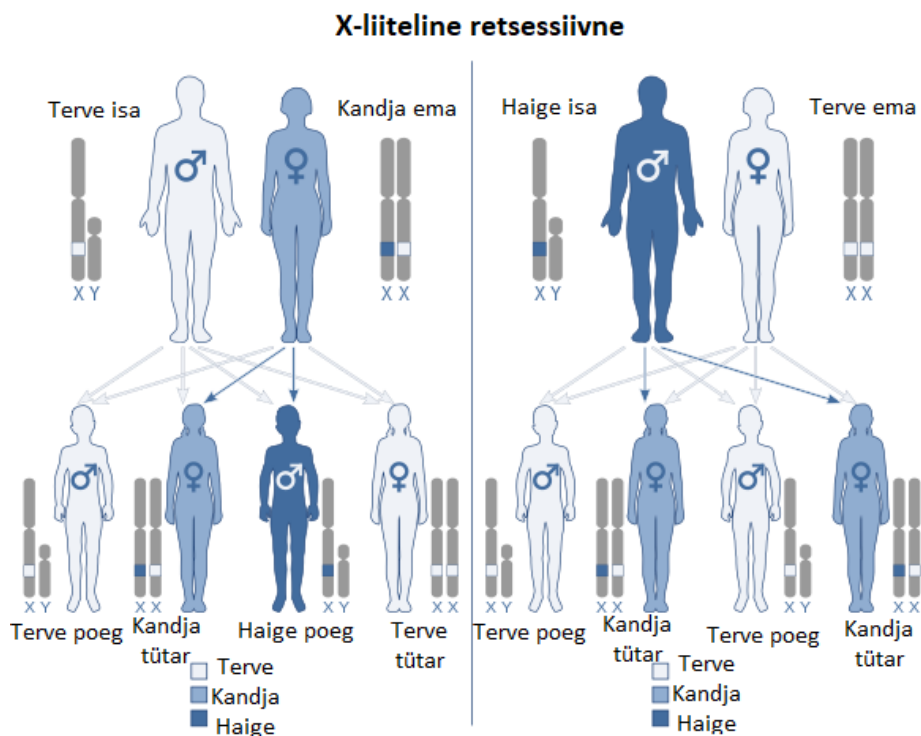
### Pärandumine

Cornelia de Lange sündroom pärandub enamasti edasi autosoom-dominantselt (joonis 1), mis tähendab, et haiguse esinemiseks piisab muutusest ühes geenialleelis. Enamasti on tegemist uustekkeliste muutustega ehk kumbki vanematest ei kannata haigust põhjustavat geenimuutust, vaid see tekib juhuslikult varajases loote arengustaadiumis.

*HDAC8* geen asub X- kromosoomis ja antud geeni muutused päranduvad edasi X-liitelisel retsessiivsel moel (joonis 2). Naistel on kaks X kromosoomi, ja kui ühes X kromosoomis on muutus, siis teine X kromosoom kompenseerib muutuse ehk tegemist on haiguse kandjaga. Haiguse kandjad naised ei ole haiged või on nende haiguse kulg kergem.

Meestel on X ja Y kromosoom, ning juhul kui üks geen X kromosoomis on muutustega, ei ole mehel teist kompenseerivat geeni. Seetõttu avaldub mehel haigus.





Joonis 2. X-liiteline retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. Wikipedia, 2023

### Jälgimine ja ravi

Cornelia de Lange sündroomil on olemas ainult toetav ravi. Toitumise kohandamine, toidu tagasiheite vastane ravi. Vajadusel toitmine sondi või gastrostoomiga. Füsioteraapia, psühhomotoorne teraapia, logopeediline tugi, psühholoogiline abi, õpiraskuste, tähelepanuhäirete ja autismispektri häirete diagnoosimine ja ravi.

Muude vääringute ja tüsistuste diagnoosimine ja ravi hõlmab südame-, suguelundite ja kuseteede vääringuid, küfo-skolioosi, sekundaarsest rasvumisest tulenevaid probleeme, kuulmis- ja nägemishäireid ning psühhiaatrilisi häireid.

### Prognoos

Enamast eluiga ei ole märkimisväärselt mõjutatud, kuid see oleneb sündroomi raskusastmest ja kaasuvatest probleemidest.

### Kasutatud kirjandus

OMIM:

<https://www.omim.org/entry/122470?search=Cornelia%20de%20Lange%20syndrome&highlight=%28syndrome%7Csyndromic%29%2Ccornelia%2Cde%2Clange>

Orphanet

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/96095?name=Cornelia%20de%20Lange%20syndrome&mode=name>

MedlinePlus

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/cornelia-de-lange-syndrome/#causes>