



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al  
Republicii Moldova**

## **Sindromul Cornelia de Lange**

**Protocol clinic național**

**PCN-365**

Chișinău, 2020

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova din 18.12.2019, proces verbal nr. 4**  
**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova nr.139 din 12.02.2020 din cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul Cornelia de Lange”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Ninel Revenco</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ina Palii</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Hadjiu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Jana Chihai</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Mariana Sprâncean</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Rodica Eremciuc</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Iulia Rodoman</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Smaranda Diaconescu</b>	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România
<b>Aliona Dumitraș-Gorincioi</b>	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Iurie Osoianu</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Silvia Cibotari</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
<b>Petru Martalog</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Adrian Rotari</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT .....	4
PREFAȚĂ .....	4
Clase de recomandare.....	4
Niveluri de evidență .....	5
PARTEA INTRODUCȚIVĂ .....	5
A.1. Diagnosticul: .....	5
A.2. Codurile bolii .....	5
A.3. Utilizatorii: .....	5
A.4. Scopurile protocolului: .....	5
A.5. Data elaborării protocolului: .....	6
A.6. Data următoarei revizuirii: .....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:.....	6
A.8. Definițiile folosite în document .....	7
A.9. Informația epidemiologică .....	7
B. PARTEA GENERALĂ .....	8
B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară.....	8
B.2. Nivel de instituții de asistență medicală secundară .....	9
B.3. Nivel de instituții de asistență medicală terțiară.....	10
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ .....	11
C.1.1. Algoritm de diagnostic al SCdL .....	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1 Definiții .....	12
C.2.2 Clasificarea CdLS .....	12
C.2.3. Factori de risc: .....	12
C.2.4. Conduita pacientului cu SCsL.....	12
C.2.4.1. Anamneza .....	13
C.2.4.2. Examenul fizic .....	13
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice.....	14
C.2.4.4. Diagnostic diferențial: .....	14
C.2.4.5. Tratamentul.....	15
C.2.4.6. Prevenire și profilaxie .....	16
C.2.4.7. Monitorizare .....	16
C.2.4.8. Pronosticul.....	16
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....	17
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	17
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată.....	17
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	18
ANEXE .....	19
Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical.....	19
Anexa 2 - Compararea principalelor trăsături clinice la pacienții cu Sindromul Cornelia de Lange confirmat molecular-genetic. ....	20
Anexa 3. Descrierea manifestărilor principale prenatale în SCdL .....	21
Anexa 4. Informații pentru părinți .....	22
BIBLIOGRAFIE.....	24

## Abrevierile folosite în document

ADN	Acidul dezoxiribonucleic
ALT	Alaninaminotransferaza
AO	Asociația obștească
AST	Aspartataminotrasferaza
CMF	Centrul medicilor de familie
CMV	Citomegalovirus
CT	Computer tomograf
HIV	Virusul imunodeficienței umane
IMSP IMȘC	Instituția medico-sanitaro-publică Institutul Mamei și Copilului
NB	Nota bene
ORL	Otorinolaringolog
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
SAF	Sindromul alcoolic fetal
SATI	Secția de anestezie și terapie intensivă
SCdL	Sindromul Cornelia de Lange
USG	Ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind sindromul Cornelia de Lange, cu elucidarea particularităților managementului de diagnostic și tratament al patologiei la diverse etape de acordare a asistenței medicale. Acest protocol va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## Clase de recomandare

<i>Clase de recomandare</i>	<i>Definiție</i>	<i>Termeni recomandați</i>
Clasa I	Dovezi și/sau consens general că un anumit tratament sau procedură este benefic/ă, util/ă, eficient/ă	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea unui tratament sau procedură	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile optează pentru utilitate/eficacitate	Ar trebui luată în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin concludente	Poate fi luată în considerare
Clasa III	Dovezi sau consens general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficientă și în unele cazuri poate fi dăunătoare	Nu se recomandă

## Niveluri de evidență

<b>Nivel de evidență A</b>	Date provenite din multiple studii randomizate sau meta-analize.
<b>Nivel de evidență B</b>	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau din studii mari, nerandomizate.
<b>Nivel de evidență C</b>	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

## PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnosticul:

Sindromul Cornelia de Lange

Exemple de diagnostice clinice:

Sindromul Cornelia de Lange, fenotip clasic, mutația în gena NIPBL

Sindromul Cornelia de Lange, fenotip non-clasic, mutația în gena SMC3

Sindromul Cornelia de Lange, fenotip non-clasic, mutația în gena RAD21

### A.2. Codurile bolii

Q87	Alte sindroame congenitale specificate cu malformații ce afectează sisteme multiple
Q87.1	Sindroame congenitale cu malformații asociate predominant cu statură joasă (se aplică la: sindromul Aarskog, sindromul Cockayne, sindromul De Lange, sindromul Dubowitz, sindromul Noonan, sindromul Prader-Willi, sindromul Robinow-Silverman-Smith, sindromul Russell-Silver, sindromul Seckel, sindromul Smith-Lemli-Opitz). <i>Exclude:</i> sindromul Ellis-van Creveld (Q77.6)

**Alte denumiri ale bolii:**

Sindromul Brachmann-de Lange, SBdL;

Sindromul De Lange, SCdL;

Typus degenerativus amstelodamensis.

### A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP;
- Prestatori de servicii specializate de ambulatoriu (medici interniști, neurologi, pediatri nefrologi, gastrologi, cardiologi etc);
- Secțiile de pediatrie și terapie din spitalele raionale și municipale;
- Secțiile specializate din IMSP IMșiC;
- Secțiile consultative al IMSP IMșiC;
- Laboratorul științific de genetică moleculară umană al IMSP IMșiC;

**Notă:** Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști, în caz de necesitate.

### A.4. Scopurile protocolului:

- Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu suspecție la patologii genetice;
- Actualizarea tratamentului la pacienții cu Sindromul Cornelia de Lange;
- Sporirea vigilenței ante și postnatale a medicilor asupra patologiei genetice - Sindromul Cornelia de Lange.
- Elaborarea unui concept unic de diagnostic și tratament al pacienților cu Sindromul Cornelia de Lange pentru instituțiile medicale din Republica Moldova/medici de diferite specialități.
- Elaborarea algoritmilor de diagnostic al diferitor fenotipuri a Sindromului Cornelia de Lange.

**A.5. Data elaborării protocolului: 2020**

**A.6. Data următoarei revizuirii: 2025**

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

<b>Nume, prenume</b>	<b>Funcția</b>
Ninel Revenco	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	d.h.ș.m., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului
Svetlana Hadjiu	d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Sprîncean	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Eremciuc	asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
Smaranda Diaconescu	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T.Popa”, Iași, România
Aliona Dumitraș-Gorincioi	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

**Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat**

<b>Denumirea instituției</b>	<b>Persoana responsabilă – semnătura</b>
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, 18.03.2019	Ninel Revenco
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”, 18.04.2019	Ion Miha
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Iurie Osoianu

## A.8. Definițiile folosite în document

**Sindromul Cornelia de Lange (SCdL)** este o boală genetică foarte rară, caracterizată prin dizabilitate intelectuală, fenotip specific, anomalii de dezvoltare ale membrilor superioare, retard de creștere pre- și postnatală, și malformații congenitale multisistemice. [1, 5]

**Cromatina** - complex alcătuit din ADN și histone din interiorul celulelor eucariote, care este de obicei dispersat în nucleul interfazic și condensat în cromozomi în mitoză și meioză, și, în care nucleozomul alcătuiește subunitățile sale repetate.

**Coezina** - un complex proteic în formă de inel care produce coeziunea dintre cromatidele surori și mediază separarea acestora în timpul diviziunii celulare și care joacă, de asemenea, un rol în repararea ADN-ului replicat deteriorat și în reglarea transcripției genetice

**Fenotip** - proprietățile observabile ale unui organism care sunt produse prin interacțiunea genotipului și a mediului

## A.9. Informația epidemiologică

La nivel mondial este descrisă o incidență de 1 caz la 10.000-30.000 de copii născuți vii. Prevalența SCdL este dificil de estimat, deoarece la persoanele cu fenotip non-clasic diagnosticul este mai rar stabilit. Diferențe bazate pe sex sau rasă nu au fost descrise. Datele despre SCdL în Republica Moldova nu sunt disponibile din cauza absenței Registrului Național de înregistrare a copiilor cu acest sindrom.

Spectrul SCdL a fost asociat cu anomalii moleculare care afectează genele implicate în reglarea cromatinei, cel mai frecvent cele care implică complexul de coezină. Coezina este un regulator esențial al biologiei cromozomilor, incluzând segregarea cromozomilor, menținerea stabilității genomului, reglarea expresiei genelor, structura cromatinei și organizarea genomului. Deși mecanismele precise ale fiziopatologiei în SCdL nu sunt în prezent pe deplin înțelese, rolul direct al coezinei ca regulator al exprimării genelor este estimat a fi de o importanță crucială pentru funcția coezinei. La moment următoarele gene se asociază cu SCdL: NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8, ANKRD11.

Moștenirea este autozomală dominantă în familiile cu mutațiile NIPBL și SMC3 și este X-lincată în familii cu mutații SMC1A. Mai mult de 99% dintre cazuri sunt sporadice.

SCdL clasic este ușor de recunoscut de la naștere de către medicii pediatri experimentați și geneticienii clinici, datorită aspectului craniofacial și a modului de creștere, precum și a malformațiilor membrilor. Cu toate acestea, nu toate persoanele cu SCdL prezintă fenotipul clasic, iar prezentarea tulburării poate varia foarte mult, de la ușoară la severă și cu grade diferite de implicare a feței și membrilor.

Schrier și alții [a. 2011] au raportat 295 de persoane afectate la care a fost cunoscută cauza decesului. Patologiile respiratorii au fost cele mai frecvente cauze primare (31%), urmate de afectarea gastro-intestinală (19%). Anomaliile congenitale au reprezentat 15% din decese și au inclus hernie diafragmatică congenitală și defecte cardiace congenitale. Patologia cardiacă dobândită a reprezentat 3% din decese. Cauzele neurologice și accidentele vasculare au reprezentat 8%, septicemiile - 4%, cancerul - 2%, boala renală - 1,7%, alte cauze - 9% din decese. [1,5,10,12]

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivel de instituții de asistență medicală primară</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Recunoașterea semnelor clinice precoce ale SCdL	Recunoașterea semnelor clinice precoce ale SCdL va permite stabilirea diagnosticului oportun, monitorizarea sarcinii și evoluției acesteia.	<b>Obligatoriu:</b> Aprecierea factorilor de risc (Casetă 1); Colectarea anamnezei (Casetă 3); Examenul fizic (Casetă 4); Investigații paraclinice pentru diagnostic și supravegherea evoluției bolii (Tabel 1); Estimarea indicațiilor pentru consultația pediatrului sau terapeutului licențiat în genetică.
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea topicii.	Îndreptarea în instituții specializate pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă.	Se recomandă consultul multidisciplinar (medic genetician, cardiolog, ORL, gastrolog, nefrolog, neurolog, chirurg, etc) Evaluarea criteriilor de spitalizare.
<b>2. Tratamentul</b>		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază, cu scopul ameliorării calității vieții și evitării complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> • Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și evitarea stresului); • Aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere; • Igiena generală adecvată (ex: spălarea pe mâini, igiena orală), pentru evitarea ulterioarelor suprainfecții; • Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre SCdL.
2.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul este simptomatic cu scop de ameliorare a semnelor și simptomelor clinice, prevenirea infecțiilor, complicațiilor din partea organelor interne și/sau tratamentul lor precoce.	Tratament simptomatic și chirurgical corectiv al malformațiilor congenitale (Casetă 6).
<b>3. Supravegherea</b>		
3.1. Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Tratamentul suportiv va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor de afectare a organelor interne.	<b>Obligatoriu:</b> Supravegherea respectării tratamentului prescris de specialiști.
<b>4. Recuperarea</b>	Pentru recuperare	<b>Obligatoriu:</b> Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor.



**B.2. Nivel de instituții de asistență medicală specializată de ambulator**

<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Confirmarea SCdL	Elaborarea programelor terapeuțic-diagnostice în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive ale formelor nozologice la copii și adulți.	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza (Casetă 3) Examenul clinic (Casetă 4) <b>Recomandabil</b> Testarea genetică
1.2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea topiciei.	Îndreptarea în instituții specializate la nivel terțiar pentru evaluare și reevaluare clinico-explorativă.	Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil Evaluarea criteriilor de spitalizare
<b>2. Tratamentul</b>		
2.1. Tratamentul nemedamentos	Modificarea stilului de viață și adaptarea lui la patologia de bază, cu scopul evitării complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului); Aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere; Igienă generală adecvată (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală); Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre SCdL.
2.2. Tratamentul medicamentos și chirurgical.	Tratamentul este simptomatic cu scop de ameliorare a semnelor clinice, prevenirea infecțiilor, complicațiilor din partea organelor interne și/sau tratamentul lor precoce	<b>Obligatoriu:</b> Tratamentul medicamentos și chirurgical corectiv la necesitate (Casetă 6).
<b>3. Supravegherea</b>		
3.1. Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Monitorizarea eficacității supravegherii medicale în asistența medicală primară. Tratamentul permanent va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor de afectare a organelor interne.	<b>Obligatoriu:</b> Supravegherea tratamentului indicat.
<b>4. Recuperarea</b>		
		<b>Obligatoriu:</b> Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor.

<b>B.3. Nivel de instituții de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsurile)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea</b>		<b>Obligatoriu:</b> Spitalizarea în secțiile de pediatrie specializate, terapie și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Diagnosticul și confirmarea SCdL	Diagnosticul precoce și tratamentul de bază din start poate controla evoluția bolii și micșora incidența complicațiilor grave. Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile din partea organelor interne.	<b>Investigații obligatorii:</b> Aprecierea factorilor de risc (Caseta 1). Anamneza (Caseta 3). Examenul fizic (Caseta 4). Estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor: medic genetician, cardiolog, ORL, nefrolog, gastrolog, neurolog, oftalmolog, chirurg etc. Efectuarea diagnosticului diferențiat
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos	Scopul tratamentului este controlul complicațiilor și maladiilor asociate.	<b>Obligatoriu:</b> Tratamentul simptomatic (Caseta 5) Tratamentul chirurgical corectiv
3.2. Tratamentul nemedicamentos		<b>La indicații speciale:</b> Tratamentul nonfarmacologic (Caseta 5)
<b>4. Externarea</b>		Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: Diagnosticul confirmat detaliat Rezultatele investigațiilor efectuate Recomandările pentru medicul de familie Recomandările explicite pentru pacient.

# C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

## C.1.1. Algoritm de diagnostic al SCdL

### Criteriile clinice de diagnostic pentru SCdL (11 puncte)

#### Criterii majore (2 puncte pentru fiecare)

- Sinofris sau/și sprâncene groase
- Nas scurt lat și deprimat sau/și nările în anteversie
- Filtrum lung sau/și lat
- Vermilion subțire al buzei superioare sau/și comisurile bucale coborâte
- Oligodactilie sau/și adactilie
- Hernie diafragmatică congenitală

#### Criteriile minore (1 punct pentru fiecare)

- Întârzierea dezvoltării globale sau/și handicap intelectual
- Întârzierea creșterii prenatale (<2 sD)
- Întârzierea creșterii postnatale (<2 sD)
- Microcefalie (prenatal și / sau postnatal)
- Mâinile mici și / sau picioarele
- Degetul V scurt
- Hirsutismul

### Conform puncte cumulate

≥11 puncte, din care cel puțin 3 sunt majore: **SCdL clasic**

9 sau 10 puncte, dintre care cel puțin 2 sunt majore: **SCdL non-clasic**

4-8 puncte, dintre care cel puțin 1 este major: **sunt indicate teste moleculare pentru precizarea diagnosticului**

<4 puncte: **insuficient pentru a indica investigație molecular-genetică pentru precizarea diagnosticului SCdL.**

Rezultate

pozitive

negative

Consultul echipei multidisciplinare, specializate în patologii rare

Reconsult la medic genetic cu revizuirea criteriilor

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C 2.1 Definiții

**Sindromul Cornelia de Lange (SCdL)** este o boală genetică foarte rară, caracterizată prin dizabilitate intelectuală, fenotip specific, anomalii de dezvoltare ale membrilor superioare, retard de creștere pre- și postnatală, și malformații congenitale multisistemice.

### C2.2 Clasificarea CdLS

Fenotipurile clasificate drept sindromul Cornelia de Lange pot fi definite ca un spectru. Persoanele afectate ușor și grav afectate pot prezenta atât SCdL clasic, cât și non-clasic.

- ❖ **Fenotip SCdL** - Varianta clasică cu hipoplazia prenatală, întârzierea semnificativă a dezvoltării fizice și intelectuale, defectele de dezvoltare; diagnosticul este sugerat de la naștere, prin prezența unor trăsături faciale și corporale distincte care se păstrează întreaga viață. Este specific prezența: sprâncenele unite pe linia mediana, gene lungi și întoarse, păr jos implantat atât pe frunte cât și pe gât, gura cu unghiul buzelor în jos, buze subțiri, nas cu baza turtită, bolta gurii înaltă, urechi jos implantate, gât scurt, mult păr pe corp, membre mici, mâini și picioare mici, înălțime și greutate mică, microcefalie. La care a fost sau nu a fost identificată o variantă patogenă dintr-o genă implicată în funcționarea coezinei (dacă confirmarea moleculară este absentă, diagnosticul poate fi stabilit numai clinic).
- ❖ **Fenotip SCdL non-clasic** - Varianta a doua cu anomalii ale scheletului facial și defectele scheletale, dar cu întârzierea psihomotorie limitată și absența malformațiilor grave. Trăsături caracteristice devin evidente în primii 2-3 ani de viață ca apoi să dispară spre adolescență (devin mai puțin evidente). Persoane care adăpostesc o variantă patogenă într-o genă cu funcție de reglare a coezinei.

**NB!** Persoanele-purtătoare a unei variante patologice a genei cu funcție de reglare a coezinei, dar care prezintă o asemănare puțin sau deloc cu fenotipul clasic SCdL, nu se încadrează în spectrul SCdL. Semnul de întrebare indică faptul că pot exista gene care cauzează spectrul SCdL care nu îndeplinesc funcția coezinei; astfel de genuri sunt necunoscute în prezent, dar existența lor nu poate fi exclusă.

### C.2.3. Factori de risc:

#### Caseta 1. Factorii de risc pentru SCdL

- Istoricul familial de SCdL este unicul factor de risc cunoscut.
- A se lua în considerare sarcinile stagnante, decesele la vârstă fragedă antenatală, perioada nou-născutului și a sugarului în familie
- Consangvinitatea.

Notă: Majoritatea cazurilor de SCdL sunt sporadice.

### C.2.4. Conduita pacientului cu SCdL

#### Caseta 2. Pași obligatorii în conduita pacientului cu SCdL

- Anamneza bolii
- Examenul clinic
- Investigații clinico-paraclinice
- Investigații molecular-genetice

### C.2.4.1. Anamneza

#### Caseta 3. Recomandări în colectarea anamnezei

- Colectarea anamnezei are ca scop evidențierea factorilor asociați cu prezența familială a patologiilor genetice.
- Precizarea istoricului familial de patologii genetice la rudele de generația I-II.
- Anamneza obstetricală: statusul matern de infecție HIV, infecție cu CMV, expunerea la toxine, medicamente, droguri – sporesc riscul patologii genetice;
- Este foarte importantă descrierea detaliată a examenului clinic de la naștere și postnatal.
- Prezența semnelor sugestive pentru SCdL.

### C.2.4.2. Examenul fizic

În formele clasice ale bolii, diagnosticul este sugerat de la naștere, prin prezența unor **trăsături faciale și corporale distincte** care se păstrează întreaga viață:

- sprâncenele unite pe linia mediană;
- gene lungi și întoarse;
- păr jos implantat atât pe frunte cât și pe gât;
- gura cu unghiul buzelor în jos;
- buze subțiri;
- nas cu baza turtită;
- bolta gurii înaltă;
- urechi jos implantate;
- gât scurt;
- hirsutism;
- membre mici, mâini și picioare mici;
- agenezia membrelor;
- poli/adactilie;
- scolioză;
- înălțime și greutate mică;
- microcefalie.

#### **Neurologice:**

- Distonia, catatonie;
- Retard mintal;
- Convulsii;
- Malformațiile congenitale neurologice;
- Întârziere severă în achiziționarea limbajului;
- Tulburări de comportament;
- Tulburări de somn;

#### **Cardiace:**

- Defect septal atrial;
- Defect septal ventricular;
- Stenoza arterei pulmonare;
- Tetralogia Fallot;
- Valva aortică bicuspidă.

#### **Oculare:**

- Strabism,
- Nistagmus,
- Ptoză palpebrală,
- Tulburări de vedere,
- Conjunctivite recurente,
- Blefarită.

#### **Renale și urogenitale:**

- Hidronefroza,
- Reflux vezico-uretral,
- Hipospadias,
- Testicole necoborâte,
- Lipsa de dezvoltare a organelor genitale externe.

#### **ORL:**

- Sinusite recurente,
- Polipe nazale,
- Surditate,
- Stenoza canalului auditiv

#### **Gastrointestinale:**

- Stenoza de pilor,
- Hernie diafragmatică,
- Reflux gastroesofagian.
- Atrezia duodenală
- Pancreas anular
- Atrezia anală,
- Diverticul Meckel,
- Malrotația intestinală,
- Constipațiile.

#### **Respiratorii:**

- Infecții frecvente.

**Alte:**

- Trombocitopenia,
- Stări de imunodeficiență,
- Plâns specific,
- Tegumente cutanate marmorate.

**C.2.4.3. Investigațiile paraclinice**

Diagnosticul se stabilește clinic pe baza retardului de creștere și dezvoltare, a retardului mintal, a trăsăturilor faciale caracteristice și a anomaliilor membrelor.

<i>Metoda de investigație</i>	<i>Rezultate posibile</i>
Analiza generală de sânge	anemie, devierea formulei leucocitare spre stânga, trombocitopenie;
Investigație molecular-genetică	stabilirea locului mutației în gene pentru diagnosticului clinic final;
Radiografia oaselor	determinarea întârzierii în dezvoltarea osoasă, agenezia și/sau subdezvoltarea membrelor, scolioza;
Endoscopie digestivă superioară	reflux gastro-esofagian;
Radiografie pulmonara	pneumonie de aspirație;
Ecografia abdominala și cistoureterografie	malformațiile rinichilor și căilor urinare;
Ecocardiografie 2D Doppler color	Malformații congenitale cardiace de diferite tipuri
Audiometrie	identificarea surdității;
Oftalmoscopie	congestive venoasa;
CT sau RMN cerebral	anomalii cerebrale congenitale;
Consult psihoneurologic	corecție tulburărilor de compartiment, limbajului.

**C 2.4.4. Diagnostic diferențial:**

<b>Sindromul Rett</b>	debutul bolii este specific, la vârsta de aproximativ 6 luni – 2 ani apar tulburările în coordonarea mișcărilor, însoțite de încetinirea creșterii diametrului cranian. Copilul pierde mai întâi controlul asupra mâinilor și apoi și capacitatea de a se merge de-a bușilea sau în picioare. Treptat se observă mișcări aparte ale mâinilor, repetitive (lovirea, frecarea palmelor). Convulsiile sunt specifice la mai mult de jumătate dintre copii.
<b>Sindromul Coffin-Syris</b>	sunt caracteristice grade variabile de dizabilități de învățare, întârzieri de dezvoltare, degetul V nedevelopat și caracteristici distincte ale feței.
<b>Sindromul Rubinstein-Taybi</b>	sunt specifice talie joasă, clinodactilie, dismorfism facial, strabism, cefalee, convulsii etc.
<b>Sindromul Nicolaides-Baraitser</b>	este caracterizat de păr rar, proeminența articulațiilor interfalangiene și falangele distale datorită scăderii grăsimii subcutanate, microcefaliei, crizelor și întârzierilor de dezvoltare, dizabilității intelectuale.
<b>Dublarea parțială a 3q</b>	persoanele cu duplicare parțială a 3q au de obicei greutate normală la naștere, sprâncenele înfundate, ochi larg distanțați, fisuri palpebrale ascendente, epicanthus, nas lat și vermilion normal al buzelor
<b>Deleția cromozomului 2q31.</b>	Delețiile din această regiune care cuprind grupul HOXD produc defecte de reducere a membrelor similare cu cele observate în SCdL, precum și anomalii genitourinare și de dezvoltare, dar

	persoanele cu deleție de 2q31 nu au caracteristici ale fenotipului classic SCdL.
<b>Sindromul Fryns</b>	se caracterizează prin defecte diafragmatice (hernie diafragmatică, hipoplazie sau agenezia); aspectul facial (facies grosier, ochi larg distanțați, nasul larg și deprimat, filtru lung, urechi mici, vermilion tămăduit al buzei superioare, macrostomie, micrognathia); hipoplazia digitală distală (unghii, falange terminale); hipoplazia pulmonară; și anomalii asociate (policilamii, cornee tulbure și / sau microftalmie, despicătură orofacială, displazie renală / chisturi renale cornice și / sau malformații care implică creier, sistem cardiovascular, sistem gastrointestinal, organe genitale).
<b>Sindromul alcoolic fetal.</b>	Caracteristicile comune atât pentru SAF, cât și pentru SCdL includ întârzierea creșterii intrauterine, anomaliile de dezvoltare, microcefalia, hirsutismul facial la nou-născut, fisurile scurte palpebrale, nasul scurt cu nare anteversate, filtrul lung și neted, vermilionul subțire al buzei superioare, defecte cardiace. Cu toate acestea, mâinile și picioarele din SAF nu sunt mici și vorbirea este mai puțin afectată decât în SCdL. Un istoric al consumului de alcool în timpul sarcinii este util pentru diferențierea SAF din SCdL.
<b>Sindromul CHOPS</b>	se caracterizează prin insuficiență cognitivă și facies grosier, defecte cardiace, obezitate, afectare pulmonară, talie joasă și displazie scheletică. În timp ce sindromul CHOPS și SCdL se suprapun fenotipic, indivizii cu sindrom CHOPS au trăsături corporale grosiere, sunt supraponderali și au o implicare pulmonară semnificativă, ceea ce nu este observat în mod tipic în SCdL.
<b>Sindromul Bohring-Opitz</b>	se caracterizează prin microcefalie, trigonocefalie, întârzieri severe de dezvoltare, dificultăți în alimentație, anomalii ale palatului și trăsături caracteristice care includ punte nazală depresivă, fisuri palpebrale în sus, nare anteversate, urechi cu rotire ascendentă redusă și păr de jos cu hirsutism, "postura BOS", În unele persoane afectate pot apărea convulsii.

#### C.2.4.5. Tratamentul

Sunt recomandate intervenții psiho-educative și cognitiv-comportamentale.

**În caz de retard psihomotor, se recomandă intervenție timpurie.**

##### **Caseta 5. Principiile tratamentului SCdL:**

- Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);
- Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;
- Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex.: spălarea pe mâini, igiena orală), evitarea infecțiilor intercurrente și suprainfecțiilor;
- Instruirea părinților și îngrijitorilor, furnizarea informației suplimentare despre SCdL.

##### **Caseta 6. Tratament simptomatic în SCdL**

- În prezent, tratamentul medicamentos nu este tratamentul standard pentru acest sindrom, cu excepția situațiilor clinice, cum ar fi convulsiile, refluxul gastroesofagian și simptomele comportamentale.
- Managementul oportun pentru prevenirea refluxului gastroesofagian (PCN, Refluxul gastroesofagian la copil, 2012)
- Corecția chirurgicală a malrotației intestinale, dacă este prezentă
- Formule suplimentare și/sau plasarea tuburilor gastrostomice pentru a menține nevoile nutriționale în cazul subponderabilității

- Intervenția chirurgicală la membrele superioare dacă mobilitatea copilului este împiedicată
- Terapii fizice, profesionale și logopedice; metode alternative de comunicare (de exemplu, limbajul semnelor, sistemul de comunicare prin schimb de imagini) pentru a facilita comunicarea, dacă abilitățile verbale sunt inadecvate.
- Tratamentul standard pentru prevenirea pierderii auzului. Se recomandă utilizarea aparatelor auditive la copiii cu deficiențe de auz
- Tratamentul oportun asupra obstrucției canalului nazo-lacrimon, deoarece terapia cu masaj este adesea nereușită din cauza conductelor malformate;
- Tratamentul standard pentru erorile de refracție, strabismul, glaucomul și ptoza palpebrală
- Intervenții standard pentru defectele cardiace (PCN, Malformațiile congenitale de cord cianogene la copil, 2013)
- La pacienții cu simptome convulsive poate fi necesar tratamentul antiepileptic (PCN, Managementul convulsiilor la copil, 2018). În cazul trăsăturilor autiste, sunt necesare intervenții psihologice și psihiatrice.
- Monitorizarea refluxului vezico-ureteral (PCN, Refluxul vezico-ureteral la copil, 2008).
- Orchiopexia dacă este prezentă criptorhidismul
- Intervenție standard pentru uterul bicornuat, dacă este prezent

#### **Caseta 7. Terapia genică în SCdL:**

- Acest tip de terapie este la stadiul experimental.

#### **C.2.4.6. Prevenire și profilaxie**

##### **Caseta 8. Profilaxia**

- Pot fi recomandate consultații genetice și metode de diagnostic prenatal:
  - ✓ USG,
  - ✓ măsurarea proteinei plasmatice A asociate cu sarcina (PAPP-A) în II trimestru de sarcină.

##### **Caseta 9. Prevenirea complicațiilor secundare:**

- Evaluarea preoperatorie pentru trombocitopenie și malformații cardiace congenitale
- În timpul anesteziei, atenție la riscul hipertermiei maligne, care a fost raportată la copiii cu SCdL.

#### **C.2.4.7. Monitorizare**

##### **Caseta 10. Monitorizarea copiilor cu SCdL**

Se recomandă evaluarea sistematică a ratei de creștere, utilizând diagrama dezvoltării, curbele standard ale înălțimii și greutateii, înălțimii și circumferinței capului de la naștere până la maturitate. Este recomandată evaluarea auzului la toți copiii la fiecare 2-3 ani.

#### **C.2.4.8. Pronosticul**

##### **Caseta 9. Pronosticul pacienților cu SCdL:**

Pronosticul pentru pacienții cu o formă neaccentuată de SCdL este mult mai bun, decât pentru pacienții cu formă clasică. Pneumoniile de aspirație, apneea, defectele cardiace și / sau anomaliile tractului gastrointestinal sunt considerate drept cele mai frecvente cauze ale decesului.

Pacienții cu sindromul Brahman de Lange (SBDL) prezintă o rată crescută a mortalității. Cele mai frecvente cauze directe ale decesului sunt: pneumonia, defectele cardiace și malformațiile tractului gastro-intestinal. Aproximativ două treimi din decese au loc în primii 1-2 ani de viață. Moartea bruscă este strâns asociată cu complicațiile tractului gastrointestinal, în special, ale intestinului.



## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> medicul de familie certificat; asistenta medicală.
	<b>Aparataj, utilaj:</b> cântar; panglica-centimetru; taliometru; fonendoscop; tonometru; laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, sumarului de urină.
	<b>Medicamente:</b> simptomatice
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată</b>	<b>Personal:</b> pediatru; pulmonolog; chirurg; ortoped; gastrolog cardiolog ORL-ist; neurolog; nefrolog; genetician; hematolog; asistente medicale.
	<b>Aparataj, utilaj:</b> cântar; panglica-centimetru; taliometru; fonendoscop; tonometru; electrocardiograf; oftalmoscop; ecocardiograf; audiometru oftalmoscop cabinet de diagnostic funcțional; cabinet radiologic; laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea creatininei serice, hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, VSH, sumarului de urină, Investigație molecular-genetică gene NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8, ANKRD11. cabinet de recuperare medicală; cabinet de psihoterapie.
	<b>Medicamente:</b> simptomatice

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primele 3-6 luni de viața diagnosticul de SCdL.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3-6 luni de la debutul bolii.( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele 3-6 luni de viața pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu SCdL.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange”( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange”( pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3.	Sporirea calității tratamentului la pacienții cu SCdL.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange” ( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
4.	Sporirea numărului de pacienți cu SCdL supravegheați conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange”	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange” ( în %)	Numărul pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN „Sindromul Cornelia de Lange” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care sunt supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an.
6.	Sporirea numărului de pacienți cu SCdL, cu minimalizarea implicării viscerale și menținerea activității zilnice.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică. ( în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, la care se previne implicarea organelor interne și se menține activitatea zilnică pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de SCdL în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

# ANEXE

## Anexa1. Fișa standardizată de audit medical

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN SINDROMUL CORNELIA DE LANGE		
Domeniul Prompt	Definiții și note	
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Nr de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
4	Nr fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
9	Numele medicului curant	
10	Categoria Sindromul Prader Willi	
<b>INTERNAREA</b>		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic , incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>		
22	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicului de familie	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
24	Tratament cu hormone de creștere	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratament cu preparate de calciu, vit D	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>		
29	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9

**Anexa 2 - Compararea principalelor trăsături clinice la pacienții cu Sindromul Cornelia de Lange confirmat molecular-genetic.**

	<b>ID OFU*</b>	<b>NIPBL</b>	<b>SMCIA</b>	<b>SMC3</b>	<b>BRD4</b>	<b>HDAC8</b>	<b>RAD21</b>	<b>ANKRD11</b>
<b>Creștere</b>								
Retard în dezvoltare intrauterin	0001511	+++	++	+	++	++	++	-
Talia joasă	0004322	+++	++	++	+	+	++	++
Microcefalie	0000252	++++	++	++	++	+	++	+
<b>Caracteristici craniofaciale</b>								
Brahicefalie	0000248	++	+	+++	+	+++	++	+
Linia părului joasă	0000294	+++	+++	+++	++	++	+	+
Sprâncene groase	0002253, 0000574	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Synofris	0000664	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Gene lungi	0000527	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Puntea nazală deprimată	0005280	+++	+	+	+	+	+	-a
Nare în anteversie	0000463	+++	++	++	++	+++	+++	+
Vârf nazal lat	0000455	++	++	+++	+	+	-	++
Filtru lung și neted	0000343, 0000319	+++	++	++	++	++	++	++
Vermilion fin	0000219	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Unghiile buzelor în jos	0002714	++++	+++	++	+	++	+++	-
Arcade înalte	0000218	++	+	+	+	+	++	+
Dințiile foarte distanțate	0000687	+++	+	+	-	++	-	-b
Micrognathia	0000347	+++	+	+	++	++	+	-
Urechile mici și defectate	0000369, 0000377	++	+	+	-	+	+	-
<b>Trunchiul și membrele</b>								
Oligodactilie și adactilie (mâinile)	0012165, 0009776	+	-	-	-	-	-	-
Membrele superioare mici	0200055	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Degetul mare plasat proximal	0009623	++	+	+++	+++	+++	+	-
Degetul V scurt	0004209, 0009237	+++	+	++	+	++	+++	++
Membrele inferioare mici	0001773	++++	++	+++	NR	+++	+++	+
Hirsutismul	0001007	+++	+++	++++	-	+	++	++
Anomalii cardiovasculare	0002564	+	+	+	+	+	+	-
Anomalii vertebrale	0003468	-	-	+	-	-	++	+++
<b>Educație și comportament</b>								
Dizabilitate intelectuală (orice grad)	0001249	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
Autism	0000729	+	+	+	-	+	+	+
Comportament auto-vătămător	0100716	+++	+	NR	+	+	-	++
Mișcări stereotipice	0000733	++	++	NR	NR	-	-	-

ID OFU, Identificatorul Ontologiei Fenotipului Uman; NR, nu a fost raportat. +++, ≥90%; ++, 70-89%; +, 50-69%; -, <20%.

### Anexa 3. Descrierea manifestărilor principale prenatale în SCdL

	Descriere	Comentariu	Sursa
<b>Markerii serului mamei</b>	PAPP-A ↓	Uneori detectat în primul trimestru, caracteristică nespecifică Detectată frecvent în cel de-al doilea trimestru, caracteristică nespecifică	Arbuzova 2003, Chong 2009, Weichert 2011 Westergaard 1983, Aitken 1999, Spaggiari 2013,
<b>Translucența nucală</b>	↑ grosimei TN	Uneori detectat în primul trimestru, caracteristica nespecifică	Bruner 1990, Huang 2002, Sekimoto 2000, Dempsey 2014,
<b>Dezvoltarea intrauterina</b>	Retard creșterii uterine, cu agravarea severității	Aproape întotdeauna prezent, este totuși o condiție nespecifică; alte constatări asociate trebuie să fie detectate pentru o suspiciune prenatală mai adecvată a SCdL	Marino 2002, Price 2005, Sekimoto 2000, Sekimoto 2000, Huang 2002, Le Vaillant 2004, Hulinsky 2005, Lalatta 2007, Chong 2009, Sepulveda 2009, Wilminck 2009, Kanellopoulos 2011, Akahori 2012, Spaggiari 2013
<b>Malformații fetale :</b>	Defecte ale membrelor, inclusiv clinodactilie, oligodactylie, monodactylie, ectrodactylie, antebraț îndoit persistent, absență completă a extremităților superioare distale.	Monolaterală sau bilaterală, foarte frecventă; condiție nespecifică; alte constatări asociate trebuie să fie detectate pentru o suspiciune prenatală mai adecvată a SCdL	Wilminck 2009 Clark 2012 Drolshangen 1992, Le Vaillant 2004, Lalatta 2007, Akaori 2012, Clark 2012 Ranzini 1997, Urban 2001, Chong 2009
	Hernia diafragmală	Asocierea relativ frecventă, caracterul nespecific în cazul unei constatări izolate	
	Malformații cardiace congenitale: defectul septal ventricular, tetralogia Fallot și hipertrofia cardiacă ușoară	Constatare prenatală neobișnuită	
	Anomalii ale creierului incluzând hipoplazia verusului cerebelos	Constatare prenatală foarte neobișnuită	
<b>Dismorfism fetal</b>	Anomalii ale feței, incluzând rădăcină nazală deprimată, nare în anteverisie, filtrum proeminent și micrognathia	Caracteristică frecventă, dar nu este specifică dacă se găsește izolată	Mourvriev 1996, Ackerman 1997, Ranzini 1997, Boog 1999, Huang 2002, Le Vaillant 2004, Lalatta 2007, Chong 2009, Sepulveda 2009, Kanellopoulos 2011, Weichert 2011, Clark 2012, Urban 2012, Thellier 2015
	Păr neobișnuit de lung, sinofris cu sprâncene arcuite și gene lungi	Detectabil numai cu instrumente de înaltă rezoluție	

## **Anexa 4. Informații pentru părinți**

### **Sindromul Cornelia de Lange – Informații pentru părinți**

Sindromul Cornelia de Lange este o afecțiune care duce la mai multe anomalii fizice și de dezvoltare.

În acest moment nu se cunosc cauzele acestui sindrom, cu toate acestea, se crede că tulburarea poate fi de natură genetică (eventual o genă defectă pe cromozomul 3).

Cele mai multe cazuri sunt sporadice, cu toate acestea, există documentații care demonstrează că sunt afectați și frații, ceea ce ar sugera faptul că depinde de moștenirea genetică.

Se spune că apare la 1 din 10000 până la 1 din 30.000 nou-născuți vii și se găsește în mod egal la bărbați și femei.

Deși acest sindrom este considerat rar, experții sunt de acord că acesta este probabil subdiagnosticat.

Simptome și caracteristici: există mai multe caracteristici fizice și de dezvoltare care sunt asociate cu acest sindrom, cu toate acestea, nu toate caracteristicile sunt prezente la fiecare individ.

Ceea ce urmează este o lista cu cele mai comune trăsături:

- greutate mică la naștere;
- prezintă întârziere în creștere și statură mică;
- întârziere în dezvoltare;
- diferențe la nivelul membrelor (uneori membre lipsă sau porțiuni ale membrelor);
- capul are dimensiuni mici (microcefalie);
- sprâncene subțiri care se întâlnesc la linia mediană;
- gene lungi;
- nas răsturnat scurt și buze subțiri;
- păr pe corp excesiv;
- mâini și picioare mici;
- dinți mici, distanțați pe scară largă;
- urechile căzute;
- prezintă deficiențe de auz;
- tulburări de vedere;
- aderarea parțială a doua sau trei degete de la picioare;
- reflux gastroesofagian;
- convulsii ;
- defecte cardiace;
- palatoschizis;
- probleme de alimentație.

Creștere întârziată – persoanele cu sindromul Cornelia de Lange sunt mici de statură.

Întârziere în dezvoltare – există o variație mare a gradului de dezvoltare intelectuală la persoanele cu sindromul Cornelia de Lange.

Unele persoane prezintă o întârziere mare în dezvoltarea intelectuală, în timp ce, altele pot avea o inteligență normală.

De fapt, s-a constatat ca aceste persoane se descurcă destul de bine în viața de zi cu zi.

Zona cea mai grav afectată este cea a vorbirii.

Mulți copii cu acest sindrom nu vor învăța să vorbească fluent, cu toate acestea, cu încurajarea și serviciile adecvate, ele pot fi în măsura să învețe mai multe cuvinte.

Pe de altă parte, copiii cu o forma mai ușoară pot învăța să vorbească bine în jurul vârstei de 5 sau 6 ani. Aproape toți copiii cu sindromul Cornelia de Lange învață să meargă între vârsta de 2 și 5 ani.

Comportamentul – deși există comportamente observate la copiii cu sindromul Cornelia de Lange care sunt observate la copii “tipici”, există, de asemenea, un grup de caracteristici comportamentale comune observate la mulți copii cu sindrom.

De exemplu: auto-comportamentul prejudiciabil și agresiv este observat frecvent în rândul copiilor cu sindromul Cornelia de Lange.

Acest tip de comportament poate duce la lovituri și mușcături de brațe, degete, și buze sau la ciupirea pielii. Aceste comportamente sunt considerate a fi rezultatul unor sentimente de disconfort sau frustrare. Programe de gestionare a comportamentului pot fi benefice pentru mulți dintre acești copii.

Literatura de specialitate cu privire la sindromul Cornelia de Lange, descrie mulți copii care au comportamente asemănătoare autismului- cum ar fi capacitatea diminuată de relaționare socială, expresie facială lipsită de emoții, respingerea contactului fizic, puține reacții la durere, mișcări repetitive, inflexibilitate în schimbare și preferința pentru medii structurate.

Cu toate acestea, părinții raportează frecvent că copiii lor sunt fericiți, fermecători, le place să râdă și să chicotească și le place să interacționeze cu ceilalți.

#### Diagnostic

Nu exista teste genetice sau biotehnice pentru diagnosticarea sindromul Cornelia de Lange, prin urmare, un diagnostic clinic este de obicei făcut de un specialist în genetică.

Sindromul este adesea identificat pe baza caracteristicilor de mai sus.

Se spune ca rezultatele faciale au cea mai mare valoare de diagnosticare, iar acestea sunt: sprâncenele caracteristice, buze subțiri și gura în formă de semilună.

#### Tratament

Nu exista nici un tratament pentru sindromul Cornelia de Lange, cu toate acestea, intervențiile terapeutice ( logopedie, terapie ocupațională și kinetoterapie), pot ajuta copilul cu sindromul Cornelia de Lange să ajungă la potențialul lui deplin. Logopedia este deosebit de importantă deoarece copilul afectat poate prezenta întârziere în dezvoltarea limbajului și a comunicării.

De asemenea, se sugerează că una dintre cele mai importante tratamente oferite copilului cu sindromul Cornelia de Lange, este acela de a fi tratat ca orice alt copil "tipic".

Copiii cu sindromul Cornelia de Lange au puncte forte în organizarea perceptuală, memoria spațio-vizuală și abilitățile motorii fine.

Strategiile de predare ar trebui să sublinieze folosirea metodelor vizuale de predare (de exemplu: calculatoare și dispozitive de comunicare argumentative cu imagini sau simboluri) mai degrabă decât metodele tradiționale verbale de instruire.

În trecut, mulți copii cu sindromul Cornelia de Lange nu și-au trăit copilăria, deoarece nevoile lor medicale nu s-au cunoscut. Unii copii diagnosticați cu acest sindrom pot avea probleme cardiace grave care pot scurta durata de viață, însă, cele mai multe persoane cu sindromul Cornelia de Lange au o speranță de viață normală.

Nivelele de independență ale persoanelor diagnosticate variază în funcție de severitatea problemei.

Unele persoane vor fi în măsură să trăiască pe cont propriu și să devină angajate, în timp ce altele vor avea nevoie de sprijin întreaga viață.

## BIBLIOGRAFIE

1. Baas M., et al., Building treasures for rare disorders, *Eur. J. Med. Genet.* 58, 11–13 (2015);
2. Basile E., Villa L., Selicorni A., Molteni M., The behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: a study of 56 individuals. *J. Intellect. Disabil. Res.* (2007) 51, 671–681;
3. T.Bubnevich, *Cornelia de Lange syndrome in children*, 2016
4. <https://www.cabinet-logopedic-alexia.ro/sindromul-cornelia-de-lange/>
5. Cornelia de Lange Syndrome World federation  
<https://www.cdlsworld.org/xwiki/bin/view/CdLSWorld/topicDiagnosisCriteria>
6. Deardorff M.A., Noon S.E., Krantz I.D., Cornelia de Lange Syndrome. Synonyms: BDLS, Brachmann-de Lange Syndrome, CdLS, de Lange Syndrom. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet], 2016.
7. <https://emedicine.medscape.com/article/942792-overview>
8. Gil-Rodríguez M. C. et al. De novo heterozygous mutations in SMC3 cause a range of Cornelia de Lange syndrome-overlapping phenotypes, *Hum Mutat.* 2015 Apr;36(4):454-62. doi: 10.1002/humu.22761. Epub 2015 Mar 17.
9. Grados M. A., Alvi M. H., Srivastava S., Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry* 30, 92–96 (2017);
10. Kline A.D., Krantz I.D., Deardorff M.A., Shirahige K., Cornelia de Lange syndrome and molecular implications of the cohesin complex: Abstracts from the 7th biennial scientific and educational symposium 2016. *American Journal of Wiley medical genetics. Part A*, 2017. Doi 10.1002/ajmg.a.38161.
11. Kline A.D., Moss J.F., Selicorni A., Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement, 2018, <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>.
12. Olley G. et al. BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat. Genet.* 50, 329–332 (2018);
13. Parenti I. et al. Broadening of cohesinopathies: exome sequencing identifies mutations in ANKRD11 in two patients with Cornelia de Lange-overlapping phenotype;
14. Selicorni A. et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin. Genet.* 72;
15. Slavin T. P. et al. Germline mosaicism in Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 158A, 1481–1485 (2012);