

# Cornelia de Langes syndrom



Kort medisinsk informasjon  
og litt om  
sammensatte utfordringer

**Fagkurs under brukerkurs**  
**Frambu**  
**21. mai 2025.**

David K. Bergsaker  
overlege  
dkb@frambu.no

# Frambu



**FRAMBU**

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER



## Frambu er en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser

De andre sentrene i tjenesten er:

- Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer
- Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirealiterte diagnoser
- Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier
- Nevromuskulært kompetansesenter \*
- Norsk senter for cystisk fibrose
- Senter for sjeldne diagnoser
- Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser
- TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser

*\* Samarbeider nært med Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander*

Les mer på <https://Helsenorge.no/Sjeldnediagnoser>

# Hva er sjelden?



- Tidligere var sjeldendefinisjonen i Norden:  $< 1 : 10\,000$
- I 2019 sluttet Norge seg til den europeiske sjeldendefinisjonen: **1 : 2000**
- Det vil si 5 : 10 000 eller 500 : 1 mill.  
Det betyr **inntil ca. 2500 med det samme** i Norge
- I Norge anslås at ca. 300.000 personer lever med en sjelden diagnose;  
og 30 millioner i Europa og 300 millioner i verden ellers!
- Det ligger også en annen utvidelse i den nye definisjonen:  
ikke bare arvelige, medfødte, genetiske tilstander,  
men også sjeldne ervervede sykdommer og tilstander.
- Regner nå med 7000-8000 sjeldne diagnoser.
- Norges første strategi for sjeldne diagnoser ble lansert i 2021.
- **Fra 01.01.25: Nasjonalt Senter for Sjeldne Diagnoser.**

# Noen begreper:

*Hvordan forklarer man det man har?*



- **Tilstand:** Beskrivelse av noe som kan ha flere årsaker.
- **Symptom:** Tegn på sykdom eller karakteristisk trekk ved et syndrom.
- **Syndrom:** Sett med to eller flere trekk eller symptomer som har en tendens til å opptre sammen og som antas å ha en felles, underliggende årsak.
- **Sykdom:** Mental eller fysisk "ubalanse" som følge av ytre eller indre påvirkning på et organ eller i hele kroppen.
- **Funksjonshemning:** Nedsatt eller mangelfull evne til å utføre en funksjon eller handling.
- **Kromosomforandring/-forstyrrelse/-forandring/genfeil/mutasjon/variant:** Forandring i «arveoppskriften»/DNA som påvirker "produktet".
- **Diagnose:** Beskrivelse eller gjenkjenning av noe karakteristisk eller sykelig.



# Viktig å minne om: Utvikling og diagnoser:

- Forsinket utvikling
- Utviklingsforstyrrelse
- Beskrivelsesdiagnose
- Årsaksdiagnose
- Funksjonsdiagnose
- HVA TJENER DIAGNOSER TIL?



Årsaksdiagnose ?

Sykdomsdiagnose ?

Beskrivelsesdiagnose?

Funksjonsdiagnose?

En person-  
flere diagnoser?



# Syndrom



Symptomer og tegn som forekommer sammen

-og som man kan kjenne igjen hos andre med samme diagnose

Det kan likevel være stor variasjon

# Et syndrom kan være en multisystem-tilstand:



- Ulike organer kan være påvirket
- Forsinket utvikling eller utviklingsforstyrrelse
- Intellektuell funksjonsnedsettelse/ variabel grad av psykisk utviklingshemning (lett, moderat, alvorlig, dyp)
- Sammensatte vansker
- En bred tilnærming for «å tegne et samlet bilde» er nødvendig og mest rettferdig for at den enkelte skal få mulighet til å leve et liv i tråd med egne forutsetninger, og tilrettelegging etter behov.



# Komorbiditet (= samsykelighet):

- = tilstander/lidelser/sykdommer som opptrer samtidig med hovedsykdommen eller grunnlidelsen, men som ikke nødvendigvis har samme årsak.
- Mange av de sjeldne diagnosene på Frambu har mye komorbiditet knyttet til seg, som må vurderes for hva det påfører personen av ekstra lidelse, plager, bekymring og utfordringer.



# Hva kan bli gjort?

- «Hvor trykker skoen mest?»
- Ta de diagnostiske utfordringene på alvor!
- Gjenta undersøkelser og vurderinger!
- Prøv å finne «årsaken» så tidlig som mulig!
- Sett inn tiltak og behandling!
- Forebygg der det er mulig!
- Planlegg kontroller for å oppdage «ting».
- Vær i forkant!

# Personer med Cornelia de Langes syndrom er også:



- Unike individer med:
  - Hver sin spesielle bakgrunn og utviklingshistorie
  - Sin familie, søsken og sosial setting
  - Sin egen personlighet, lynne og humor
  - Sine styrker og utfordringer
  - Sitt potensiale
  - Sin måte å kommunisere på
  - Sine oppfatninger og opplevelser av omgivelsene
  - Sine ønsker og håp for fremtiden
  - Sitt liv

# Cornelia de Langes syndrom (CdLS)

## Historisk perspektiv:



- Willem Vrolik (1801-1863): 1849 første kjente omtale
- E. Winfried Brachmann: 1916 første beskrivelse på tysk
- Cornelia de Lange (1871-1950): 1933 mer omfattende beskrivelse
- Brachmann-de Langes syndrom (1963)
- 2004: «CdLS-genet» funnet: NIPBL-genet på kromosom 5
- 2006: SMC1A-genet på X-kromosomet
- 2007: SMC3-genet på kromosom 10
- 2012: Nye gen funnet: RAD21 og HDAC8
- 2014: ANKRD11-mutasjon
- 2021: BRD4-genet
- Flere gen involvert?



# Hva er CdLS i korthet?

- Medfødt/genetisk tilstand som kjennetegnes ved:
- Spesielt utseende
- Medfødte misdannelser
- Kortvoksthet (egne vekstkurver)
- Utviklingshemning (fra dyp til lett/nedre normalområdet)
- To hovedtyper:
  - Alvorlig form (klassisk type, type 1)
  - Mildere former/varianter (type 2)



# Flere og sammensatte utfordringer ved CdLS

- Medisinske
- Kognitive
- Språk og kommunikasjon
- Atferd

# Forekomst av CdLS



- Tidligere beregnet forekomst: 1: 30 000 til 1: 50 000
- USA: 1: 10 000 - 30 000; Storbritannia: 1: 40 000 – 100 000
- **Nyeste tall i Europa (fra Orphanet, 2021): 1 : 80 000**
- Mye usikkerhet knyttet til stor variasjonsbredde i uttrykk og symptomer, lettere former osv.
- Noe hyppigere hos jenter (?)
- Anslått for Norge: 1-2 nye/år
- I Norge kjenner Frambu ca. 45 personer med CdLS pr mai 2025
- Den eldste (?) med CdLS i Norge er 73 år.

# Genetikk ved CdLS og «CdLS-Spekter»:



- De aller fleste tilfeller skyldes spontant-oppståtte mutasjoner i gener som inngår i strukturelle eller regulerende komponenter i cohesin-komplekset -> «Cohesinopatier»
- Genetisk mekanisme er enten autosomal dominant eller X-bundet.
- 70% av CdLS kan bekreftes genetisk. Derfor gjelder klinisk diagnose fortsatt!
- Klassisk CdLS:
  - 2004: Mutasjon i NIPBL-genet på kromosom 5 (5p13.2) hos 70%
- «Mildere former» av CdLS:
  - 2006: Mutasjon i SMC1A-genet på X-kromosomet (Xp11.21-22) hos 5%
  - 2007: Mutasjon i SMC3-genet på kromosom 10 (10q25.2) hos 1-2%
  - 2012: Mutasjon i RAD21 (8q24.11) hos <1% og  
– Mutasjon i HDAC8 (Xq13.1) hos 4%)
  - 2014: Mutasjon i ANKRRD11 (16q24.3)
  - 2021: Mutasjon i BRD4 (19p13.12)



# Flere vurderinger ved uavklart diagnostikk:

- Mosaikk-tilfeller er nokså vanlig i CdLS: 15%
- Obs! Differensialdiagnoser!
  - ANKRD11-genet (knyttet vanligvis til KBG-syndromet)

NB! Diff.diagnostikk ved økt behåring:

- Coffin-Siris Syndrom
- Wiedemann Steiner Syndrom
- Rubinstein Taybi Syndrom
- CHOPS Syndrom
- MPS (Mucopolysakkaridose)
- FAS (Føtalt Alkohol Syndrom)
- Smith Lemli Opitz Syndrom
- KBG Syndrom

# Typiske trekk og funn ved CdLS



- Lite hode
- Kort og bred hals
- Liten, spinkel og kortvokst kropp
- Lavt hårfeste i pannen og nakken
- Markerte øyebryn som møtes i midten
- Lange og tette øyevipper
- Kort nese, nedpresset neserygg
- Økt avstand mellom overleppe og nese
- Tynne lepper
- Lavtsittende ører
- Liten hake



# Typiske trekk og funn ved CdLS

- Munnviker som peker nedover
- Forandringer i munnhule (liten kjeve, åpent bitt, åpen gane)
- Tannstillingsfeil (sent tannfrembrudd, små og/eller manglende tenner, stor avstand mellom tennene, tanngnissing)
- Medfødte misdannelser av underarmer, hender, føtter, mage-tarmkanalen, hjertet, hørselsnerven, med flere.



# Synsorganet ved CdLS

- Øyeproblemer:
  - Nærsynthet (60%)
  - Langsynthet (15%)
  - Hengende øyelokk (>40%?)
  - Skjeling
  - Infeksjoner i øyehårsekk
  - Urolige øyne (nystagmus)
- Lav toleranse for briller!



# Synssansen og CdLS

- Svært viktig!
- God visuell hukommelse
- Opptatt av detaljer
- God orienteringsevne og romforståelse
- Grad av cerebral (kortikal) synshemning (?)



# Hørsel ved CdLS

- Trange øreganger
- Nedsatt hørsel hos 80% (hvorav 40% alvorlig nedsatt)
  - Nevrogen (hjernebetenget) årsak er vanlig
  - Mekanisk (væske i mellomøret/serøs otitt, og /eller ørevoks) forekommer ofte.
  - Ofte kombinasjon av ganespalte, trange øreganger, ørebetennelser
- Viktig å kartlegge årsak og behandle/forebygge nedsatt hørsel.
  - Nyfødtundersøkelse (kokleære emisjoner)
  - Distraksjonstesting
  - GØR?
  - Audiopedagogisk oppfølging



# Nedsatt hørsel /sviktende hørsel?

- Uoppmerksom, fraværende
- Spesiell/voldsom/uforholdsmessig reaksjon på sterke og uventete lyder
- Grad av avledbarhet?
- Støyer mye, produserer mye lyd
- Skrur opp volum, leker med høy lyd



# Mage-tarmproblematikk ved CdLS

- Munnmotoriske utfordringer
- Spise- og ernæringsvansker (PEG, knapp)
- Forskjellige former for brokk (glide-, navle-, lyske-, mellomgulvs-brokk)
- GØR
- Trangt parti i nedre del av magesekk (pylorus stenose)
- Unormal vridning (malrotasjon) av tarm
- Endret mønster i muskelsammentrekningen i magen og tarmen



# GØR er vanlig ved CdLS

- Gastro-Øsofagal Refluks: Tilbakestrømning av (surt) mageinnhold til spiserør, svelg, munn, lunger
- Gir ubehag, smerter, sur lukt, gulp, oppkast, surkling, pustestans, lungebetennelser, syreskade på tennene, ørevondt, utfordrende atferd med bl.a. selvskading, mm.
- NB! Obs misdannelser, spiserørsbrokk, feilrotasjon av magesekk
- Utrede: 24-timers pH-måling, røntgen ø+v+d, gastroskopi
- Tiltak: Syrehemmere, operasjon (Nissen-plastikk), høyt leie av hode/overkropp, hyppigere og mindre måltider, mm.

# Gastroøsofageal refluks (GØR):



= tilbakestrømning av (surt) mageinnhold til spiserør/svelg/munn  
kan vedvare fra nyfødtalder eller oppstå når som helst:

- Sure oppstøt, bryst-/halsbrann, gulping, oppkast
- OBS! Syreskade på tennene!
- NB! Kan bidra til kronisk mellomørebetennelse!
- NB! Kan komme over i luftveiene, gi surkling og føre til lungebetennelser
- Ofte smertefullt og kan skape utfordrende atferd!
- Økt sikling og suging/tygging på ting
- Oppsøke mat og drikke
- Stikke fingrene i munnen/halsen
- Nattlig "uro"/søvnvansker
- "Spesielle anfall" med grimasering, fakter etc.
- Kan «trigge» epilepsi/kramper
- Utredning: 24-timers pH-registrering eller medikamentutprøving



# Muskel- og skjelettproblemer ved CdLS

- Reduksjonsdeformitet: Manglende underarmer, redusert bevegelighet i albueleddet
- Små hender og føtter
- Manglende og/eller sammenvokste fingre
- Kort tommel med høyt «festepunkt»; bøyd lillefinger
- Hofteproblemer
- Skjev rygg (skoliose)



# Hjerte og CdLS

- Medfødt hjertefeil hos 25%
- Vanligste feil er hull i hjerteskillevæggen (VSD, ASD); pulmonal stenose, Fallots tettrade kan også forekomme.
- Kan gi mistrivsel, spisevansker, nedsatt lengdevekst mm
- NB! Blodtrykk hos eldre.



# Nyrer/urinveier/kjønnsorganer ved CdLS

- Nyre-forandringer: Små, hypoplastiske, dysplastiske, cystiske
- Manglende nedvandring av testiklene hos 10% av guttene.
- Vesico-Uretral Refluks (VUR) hos 20-40 % (tilbakestrømning av urin fra blæra til urinlederne, som kan disponere for urinveisinfeksjoner (UVI) /nyrebekkenbetennelse).
- Nyreforandringer som følge av dette.
- Utredning og oppfølging:
  - Ultralyd nyrer og urinveier
  - Ved gjentatte UVI, vurder rutiner, evt. langtidsbehandling med antibiotika?



# Infeksjoner og CdLS

- Økt infeksjonstendens første leveår
- Særlig øvre og nedre luftveier + ører
- NB! GØR!
- Ikke kjent nedsatt immunforsvar ved CdLS.



# Epilepsi ved CdLS

- Finnes hos 25%
- Alle typer av epilepsi forekommer
- Kan starte i alle aldre, sjeldent hos voksne
- Behandles på vanlig måte
- Som regel god respons på behandling



## Andre observasjoner og erfaringer ved CdLS

- Nedsatt smertefølelse eller sanseintegrasjonsvansker?
  - Kan «kamouflere» smertetilstander, f.eks. brudd, tarmslyng mm
- Temperaturintoleranse beskrevet; m.a.o. feber kan være et usikkert mål.
- Lavt antall blodplater (trombocytopeni) pga gjentatte/kroniske infeksjoner?
- «Marmor-hud» (cutis marmorata)



# Søvnvansker ved CdLS

- Stort problem! (55% i en studie med 31 pas., hvorav 19 barn)
  - Innsøvningsvansker
  - Hyppige oppvåkninger
  - Bedring med alder?
- Utredning og behandling
  - Prøve Melatonin ved innsøvningsvansker
  - GØR? ->Gjøre 24-timers pH-registrering
  - Nattlig epilepsi? ->Gjøre 24-timers EEG.



# Atferdsutfordringer ved CdLS må ses i sammenheng med kommunikasjonsvansker og mulig smerteproblematikk!

- Tvangsmessig (obsessiv kompulsiv) væremåte:
  - Plukke, pille, «undersøke»/»ødelegge» ting...
- Angst
- Selvdestruktiv og utfordrende atferd
- Aggresjon
- Autistiske trekk/ASF/autisme
- Selvstimulering/hoderisting
- Hyperaktivitet
- Søvnvansker



# Eldre med CdLS

- GØR/gastroproblemer kan vare lenge, komme og gå, forverres.
- Kronisk GØR kan gi sår og arrdannelse med forsnevring av spiserør, som kan føre til svelgevansker og ernæringsproblemer.
- Synsproblemer med grå og grønn stær
- Økte plager av skjev rygg (skoliose), skjelettforandringer.
- Noen kan ha leddsmerter.
- Overvekt som følge av overspising eller inaktivitet.
- Ingen kjent overhyppighet av kreft, hjertesykdom, slag.

# Medisinske anbefalinger til undersøkelser og behandling av voksne med CdLS



- Alle bør få en årlig undersøkelse hos sin fastlege. Noen følges også ved voksenhabiliteringen.
- Denne bør omfatte:
  - Alminnelig helsesjekk
  - Gjennomgang av eventuelle særlige symptomer som ses oftere hos personer med CdLS enn hos andre voksne.
  - Husk at personer med CdLS kan få alt det som alle andre også kan få.
- Ved påvist sykdom eller behov for videre undersøkelser, kan fastlege henvise til aktuell sykehusavdeling.

# Almen tilstand/helsetilstand



- «Trives» personen?
- Er det tegn på økt sykkelighet?
- I så fall hva?
  - Hyppige infeksjoner?
  - Endringer i vekt?
  - Humør?



# Hva skal vurderes?

- **Fysisk funksjonsnivå:** Klarer man det samme som før?
  - Ved endringer, let etter årsaken (brudd, forstuvning, smerter, sansetap, osv.)
- **Endring i vekt.** Risiko for både over- og undervekt.
  - Mål vekten regelmessig (hver 14.dag?)
  - Sikre sund og variert kost.
  - Gjennomgå kosten for innhold, energi, mineraler, sporstoffer, vitaminer,mm.
- **Epilepsi**, kramper, fjernhetsanfall: Epilepsi kan oppstå i alle aldre. Ta videosnutt av «anfallet» og vis legen. Vurder EEG.



# Kvinner med CdLS

- Gynekologiske problemstillinger:
  - Overveie celleprøver
  - Blødninger, smerter?
  - Behov for p-piller? For prevensjon eller menstruasjonsregulering?



# Mage-tarmsystemet

- Forstoppelse, diare, luft smerter: Forekommer i alle aldre
- Refluks (GØR) er svært vanlig ved CdLS.
- Svelgvansker; flere mulig årsaker: GØR, ØNH-problem
- NB! Tarmslyng! Akutt tilstand med kolikkaktige, takvise smerter, utspilt buk, oppkast, stopp av avføring. Øyebliklig hjelp! Operasjon kan være nødvendig.
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pancreatitt): Magesmerter, utspilt mage, oppkast, lett feber, forverring ved matinntak.
- Gallestein/galleblærebetennelse: Smerter, oppkast, +/- feber



# Narkose ved CdLS

- Trange luftveier
- Hypertermi (høy temperatur) beskrevet som komplikasjon hos noen få
- NB! Vurder å gjøre andre undersøkelser i samme narkose.



# Tilnærming og tiltak: Tverrfaglig samarbeid er nyttig!

- Høy grad av struktur og forutsigbarhet
- Bruk egnet kommunikasjonsform og -hjelpemidler
- Viktig å ikke avvike fra oppsatt plan, og at den følges av alle rundt personen.
- Tilpass krav og vurder dem fortløpende.
- Forsiktig og langsom tilnærming til nye sosiale situasjoner
- Unngå kjedsomhet og overstimulering.



# Samarbeid og tett dialog

- Medisinsk behandling bør/må ikke stå alene.
- Viktig å ha klarlegge hvilket symptom/sykdom man vil behandle.
- Start i lav dose og observer nøye.
- Vurder og registrer både virkning og bivirkning!
- Vurder når man vil slutte med et medikament.

# Viktige momenter ved oppfølging av personer som har en av Frambus diagnoser, f.eks. CdLS:



- Ansvarsgruppe som fungerer
- Fastlege som er interessert
- Barnehage og skoletilbud som stimulerer
- Arbeidsplass/dagsenter som inkluderer
- Fritidsaktiviteter som engasjerer
- Mosjon som ivaretar fysisk og mental helse
- Bidra til oversikt og kontroll gjennom dagsplan og struktur
- Kommunikasjon som er gjensidig og forståelig
- Omgivelser som trygger og gir fellesskap
- Omsorgspersoner og tjenesteytere som forstår!
- Samfunn som legger til rette for deltakelse og inkludering.

# Informasjonskilder for CdLS



- Frambus nettside
- Norsk Forening for CdLS
- Rarelink
- Socialstyrelsen.se
- Orphanet
- NORD
- Genetics Home reference
- GeneReviews
- CdLS foundation: «ask the expert» (cdlsusa.org)
- Guidelines:
- <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0031-0>

# Takk for oppmerksomheten!

