

# DIAGNOSTYKA I POSTĘPOWANIE Z NOWORODKIEM Z ZESPOŁEM CORNELII DE LANGE – STUDIUM PRZYPADKU

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF A NEWBORN WITH CORNELIA DE LANGE SYNDROME – A CASE STUDY

Wiktoria Wojtczak<sup>1</sup>, Anna Łozińska-Czeraniak<sup>2</sup>

### STRESZCZENIE

Zespół Cornelli de Lange (CdLS) jest rzadkim zaburzeniem genetycznym, które objawia się poprzez charakterystyczny wygląd twarzy, hirsutyzm, opóźnienie wzrastania i upośledzenie umysłowe. Dodatkowo występują zaburzenia związane z układem pokarmowym, układem sercowo-naczyniowym oraz układem kostno-szkieletowym. Obraz kliniczny poszczególnych pacjentów jest bardzo zróżnicowany i może on przybierać postać od łagodnego po ciężki. W pracy przedstawiono przypadek noworodka, u którego po urodzeniu stwierdzono cechy dysmorfii charakterystyczne dla zespołu Cornelli de Lange. Z tego powodu u noworodka wykonano badanie genetyczne, w którym wykryto mutację w genie, mającym korelację z CdLS. Wynik badania był molekularnym potwierdzeniem klinicznego rozpoznania. Artykuł przedstawia postępowanie lecznicze i pielęgnacyjne z noworodkiem z zespołem Cornelli de Lange.

**SŁOWA KLUCZOWE:** noworodek, Zespół Cornelli de Lange, CdLS

### ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare genetic disorder that manifests itself through characteristic facial appearance, hirsutism, growth and mental retardation. In addition, the condition is known to cause disorders associated with the digestive system, cardiovascular system and skeletal system. The clinical picture of individual patients varies widely and can range from mild to severe cases. Eventually, this paper considers a case of a newborn with dysmorphic features appearing after birth that are strictly characteristic for Cornelia de Lange syndrome. Due to the appearance of those characteristics, a genetic test was performed on a patient and detected a mutation in a gene that correlates with CdLS. Hence, the test result was a molecular confirmation of the clinical diagnosis. In conclusion, the article is going to present the treatment and care of a newborn with Cornelia de Lange syndrome.

**KEY WORDS:** newborn, Cornelia de Lange syndrome, CdLS

### WPROWADZENIE

Zespół Cornelli de Lange (CdLS) jest genetycznym zaburzeniem, które wpływa na funkcjonowanie licznych układów w organizmie człowieka. Nazwa zespołu pochodzi od Cornelli de Lange, pediatry z Holandii, która jako pierwsza opisała cechy zaburzenia u dwojga noworodków. Typowymi objawami CdLS są charakterystyczny wygląd twarzy oraz hirsutyzm. Dodatkowo występują zaburzenia związane z układem pokarmowym, układem sercowo-naczyniowym i układem kostno-szkieletowym oraz opóźnienie wzrastania i upośledzenie umysłowe [1, 2].

Przebieg CdLS u poszczególnych pacjentów znacznie różni się między sobą. Choroba ma postać od łagodnej po ciężką. Van Alley i wsp. stworzyli system, który określa ciężkość CdLS na podstawie różnic w objawach. Typ I, inaczej zwany typem klasycznym to CdLS z charakterystycznym wyglądem twarzy oraz zaburzeniami w układzie kostnym.

Typ II, inaczej zwany typem łagodnym to CdLS z charakterystycznym wyglądem twarzy oraz niewielkimi nieprawidłowościami w układzie kostnym. Gdy oprócz typowego wyglądu, obecne są również aneuploidie lub w przeszłości wystąpiła ekspozycja na czynniki teratogenne, to jest to typ III [1].

Za patogenezę CdLS odpowiedzialnych jest pięć genów – NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 i HDAC8, które są regulatorami lub elementami składowymi kohezyny [3]. W około 70% przypadków jest to jednak mutacja w genie NIPBL. U pacjentów z tą mutacją częściej obserwuje się klasyczną lub ciężką postać CdLS. Są to również jedyni pacjenci, u których występują typowe wady kończyn górnych i dolnych [4]. Obecnie naukowcy zidentyfikowali 311 mutacji, które powodują CdLS, są to m.in. mutacje zmiany sensu, mutacje nonsensowne, niewielkie delecje i insercje, mutacje miejsca splotu oraz rearanżacje genomowe [3]. Badania z ostatnich lat wskazują na to, że na występowanie CdLS mają również wpływ nagromadzone

<sup>1</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Anna Łozińska-Czeraniak, Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, ul. Litewska 14/16, 00-575 Warszawa, tel. 22 116 92 02, e-mail: anna.lozinska-czeraniak@wum.edu.pl

uszkodzenia komórkowe oraz proces starzenia komórkowego [5].

Zespół Cornelia de Lange rozpoznaje się na podstawie cech klinicznych i/lub molekularnych testów genetycznych wykrywających mutacje w genach NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 lub HDAC8 [6]. CdLS występuje z częstotliwością od 1 na 10 000 do 1 na 30 000 żywych urodzeń [2].

Celem pracy było przedstawienie postępowania leczniczego i pielęgnacyjnego z noworodkiem z zespołem Cornelia de Lange, posłużono się metodą indywidualnego przypadku. Materiał zgromadzono w wyniku analizy dokumentacji medycznej oraz obserwacji własnej. Badanie przeprowadzono w szpitalu o III stopniu referencyjności.

## OPIS PRZYPADKU

Noworodek płci żeńskiej urodzony w 32 tygodniu wieku płodowego drogą cięcia cesarskiego z masą ciała 1400 g. Cięcie cesarskie wykonano z powodu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu (IUGR, FGR – intra uterine growth restriction). Noworodek urodził się w stanie ogólnym ciężkim. Został oceniony w 1 min na 5 pkt. w skali Apgar, a w 3, 5 i 10 min na 6 pkt. w skali Apgar. Przebieg ciąży powikłany był wielowodzieniem, hipotrofią oraz wadą serca płodu – dwuujściowa prawa komora (DORV – double outlet right ventricle) i ubytek przegrody międzykomorowej (VSD – ventricular septal defect).

Po urodzeniu dziecko w stanie ciężkim, czynność serca powyżej 100 ud/min, bez napędu oddechowego, z obniżonym napięciem mięśniowym i obniżoną reakcją na bodźce oraz obecną sinicą obwodową, zostało umieszczone w worku izolacyjnym. Noworodkowi podano 5 oddechów rozprężających, a następnie z uwagi na brak reakcji dziecka utrzymano wentylację Neopuff, PIP 25, PEEP 6. Noworodek jednak nie podjął samostnej czynności oddechowej. Dziecko zostało zaintubowane i rozpoczęto wentylację mechaniczną. W badaniu fizykalnym stwierdzono rozszczep podśluzówkowy podniebienia twardego i miękkiego oraz cechy dysmorfii – nisko schodzące owłosienie, długie rzęsy, szerokie i długie brwi, nisko osadzone uszy, małe dłonie i stopy, skrócone kończyny oraz mikrognację.

Po urodzeniu dziecko zostało zaszczepione przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) szczepionką Euvax B podaną domięśniowo. Wykonano profilaktykę noworodkowego zapalenia spojówek oraz podano witaminę K 0,5 mg domięśniowo. Po uzyskaniu masy ciała 2000 g wykonano szczepienie przeciwko gruźlicy (BCG) drogą śródskórną. Noworodek otrzymał również doustną szczepionkę Rotateq przeciwko rotawirusom oraz domięśniowe szczepionki InfanrixPenta przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, poliomyelitis i Prevenar przeciwko pneumokokom. Pacjent otrzymał także dwie dawki Synagis, celem profilaktyki ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV – respiratory syncytialvirus).

Po przeniesieniu noworodka do oddziału intensywnej terapii kontynuowano wentylację w trybie SIPPV. Stan dziecka był ciężki. Podano dotchawiczo surfaktant. W badaniu radiologicznym wykazano zespół zaburzeń oddychania II stopnia (RDS). Stopniowo stan pacjenta się poprawiał i w szóstej godzinie życia noworodek został ekstubowany. Następnie pacjent był na wsparciu oddechowym typu Optiflow (terapia wysokim przepływem donosowym mieszaniny gazów z optymalnym nawilżeniem 44 mg/L gazu, przez kaniule donosowe Optiflow) z FiO<sub>2</sub> 0,21. W kolejnych dobach życia noworodek pozostawał na oddechu własnym i nie wymagał wsparcia oddechowego. Do 18 doby życia noworodek otrzymywał Peyone, a następnie cytrynian kofeiny. Po odstawieniu preparatu bezdechów nie obserwowano.

Od urodzenia noworodek był wydolny krążeniowo. Nad sercem słyszalne głośnie szmery. Wykonano badanie ECHO serca potwierdzające prenatalne rozpoznanie wady serca DORV z VSD. Noworodek prezentował wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi. Wartości te zawierały się w przedziale 101-77/53-39 mmHg. Z tego powodu pacjent otrzymał Propranolol.

Z powodu niedokrwistości dziecko otrzymało koncentrat krwinek czerwonych grupy „0” RhD (+) dodatni. W trzecim tygodniu życia noworodek zaczął otrzymywać witaminy krwiotwórcze (Ibuvit C i Innovatum B) oraz preparat żelaza (Ferrum Lek).

Z powodu wcześniactwa noworodek był konsultowany neurologicznie. W badaniu ultrasonograficznym przeciemiążczkowym stwierdzono podwyższoną echogeniczność istoty białej okołokomorowo. Tkanki mózgowia uwidocznione badaniem bez wyodrębniających się zmian ogniskowych, z cechami wcześniactwa.

Ze względu na wadę serca i cechy hipotrofii wykonano badanie aCGH płodu. Wynik był prawidłowy. W badaniu fizykalnym stwierdzono cechy dysmorfii – niska linia owłosienia na głowie, trójkątny nos, płaska rynienka, wąska warga górna, nadmierne owłosienie kończyn i tułowia, bruzdy poprzeczne dłoni oraz słabą ruchomość dużych stawów kończyn, które są cechami klinicznymi zespołu Cornelia de Lange. Z tego powodu wykonano badanie genetyczne Medgen kod NGS-gen-NIPBL. W badaniu wykryto nowy, potencjalnie patogenny wariant c.7180\_7181insGA w genie NIPBL, tzn. w układzie heterozygotycznym, mający korelację z zespołem Cornelia de Lange o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia.

Od pierwszej doby życia u noworodka stosowano żywienie pozajelitowe, rozpoczęto również karmienie enteralne pokarmem matki. Początkowo wprowadzono minimalne żywienie troficzne. Stopniowo zwiększono porcje pokarmu z dobrą tolerancją przez dziecko oraz kontynuowano żywienie pozajelitowe przez wkłucie centralne Premicath. Od 12 doby życia prowadzono całkowite żywienie enteralne. Noworodkowi usunięto Premicath i założono sondę typu FloCare. Mama dziecka została zapoznana z obsługą sondy żołądkowej. Podczas wizyt w szpitalu samodzielnie karmiła dziecko smokiem, następnie dokarmiła sondą.

Noworodek był pod opieką neurologopedy. Pomimo nieprawidłowej budowy jamy ustnej (mikrognacja, retrognacja, rozszczep podśluzówkowy podniebienia twardego i miękkiego, ograniczona ruchomość języka oraz stawu skroniowo-żuchwowego) dziecko prezentowało gotowość do karmienia doustnego. Obserwowano jednak nienormalny typ połykania. Parametry w czasie próby karmienia były prawidłowe. Na dzień zakończenia obserwacji noworodek przyjmował połowę porcji mieszanki modyfikowanej smokiem, natomiast drugą część otrzymywał przez sondę grawitacyjnie. W dniu zakończenia obserwacji pacjent był w 35 tygodniu wieku korygowanego, pozostawał w oddziale i miał prowadzone ciągłe monitorowanie parametrów życiowych.

## PROCES PIELĘGNOWANIA

Metoda postępowania z noworodkiem została oparta na holistycznej koncepcji opieki z usystematyzowanym cyklem działań (tab. 1).

## OMÓWIENIE

Zespół Cornelli de Lange jest rzadko występującym genetycznym zaburzeniem [7]. Jednak można je już rozpoznać prenatalnie poprzez badanie ultrasonograficzne (USG). Rzetelne opisywanie wszelkich odstępstw od normy u płodu jest bardzo ważne, ponieważ dzięki temu można na wczesnym etapie rozpoznać poważne choroby i zaburzenia, co pozwala rodzicom na zapoznanie się z chorobą ich dziecka jeszcze przed

porodem. Do najczęstszych prenatalnych cech umożliwiających rozpoznanie CdLS zaliczamy wewnątrzmaciczne zahamowania wzrastania płodu (IUGR), wady kończyn oraz charakterystyczny wygląd twarzy. Do wad kończyn, które w większości przypadków dotyczą kończyn górnych, zaliczamy syndaktylię, klinodaktylię oraz oligodaktylię. Obraz USG w przekroju poprzecznym pozwala nam na ocenę twarzy płodu. Cechy, które mogą wskazywać na CdLS to gładka rynienka podnosowa, cienka górna warga oraz nisko osadzone uszy [8]. Zwiększona wartość przezierności karkowej, przepuklina przeponowa oraz wady rozwojowe serca również mogą sugerować CdLS [2].

W opisywanym przypadku przebieg ciąży powikłany był wielowodziem, hipotrofią oraz wadą serca płodu. Ze względu na powyższe cechy wykonano badanie aCGH płodu. Jest to badanie posiadające szeroki zakres diagnostyczny. Wykonuje się je w sytuacjach, w których mamy do czynienia z wadami rozwojowymi u płodu lub innymi zaburzeniami rozwojowymi o niejasnej etiologii [9]. Otrzymany wynik badania był prawidłowy.

Po urodzeniu u noworodka stwierdzono rozszczep podśluzówkowy podniebienia twardego i miękkiego oraz cechy dysmorfii będące cechami klinicznymi zespołu Cornelli de Lange. Do innych charakterystycznych cech wyglądu czaszkowo-twarzowego zaliczamy małogłowie, płaską nasadę nosa, opuszczone kąciki ust, małe, szeroko rozstawione zęby [6], krótką szyję oraz wąskie szczeliny powiekowe lub opadanie powiek. Wraz z wiekiem twarz wydłuża się,

Tab. 1. Proces pielęgnowania noworodka z zespołem Cornelli de Lange.

Diagnoza pielęgniarska	Cel opieki	Interwencje pielęgniarskie	Ocena
Utrudnione oddychanie	Poprawa wydolności oddechowej	Prowadzenie wentylacji oddechowej początkowo mechanicznej, a następnie nieinwazyjnej z wykorzystaniem kaniul z wysokimi przepływami gazów typu Optiflow. Podaż Peyony oraz cytrynianu kofeiny drogą dożylną, a następnie doustną. Monitorowanie parametrów życiowych.	Noworodek pozostał na oddechu własnym, wydolny, nie wymagał tlenoterapii.
Trudności w przyjmowaniu pokarmu drogą doustną spowodowane wcześniactwem oraz rozszczepem podśluzówkowym podniebienia twardego i miękkiego	Uzyskanie możliwości przyjmowania przez pacjenta pokarmu drogą doustną	Próby karmienia smokiem, podaż pozostałego pokarmu przez sondę żołądkową. Stymulacja funkcji ssania.	Obserwowana stopniowa poprawa funkcji ssania, połykania i oddychania.
Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi	Unormowanie wartości ciśnienia tętniczego krwi	Pomiar ciśnienia tętniczego krwi 4 razy dziennie. Podaż Propanololu drogą doustną.	Wartości ciśnienia tętniczego krwi obniżyły się do fizjologicznych norm
Ryzyko zachłyśnięcia i zbyt małych przyrostów masy ciała spowodowanych częstym ulewaniem pokarmu	Profilaktyka ulewań Zapewnienie prawidłowego odżywienia organizmu	Podawanie pokarmu przez sondę żołądkową i butelką. Po zakończeniu karmienia układanie noworodka na boku. Podaż Gastrotuss baby drogą doustną	Obserwowane sporadyczne ulewania po karmieniu.

a szczęka przybiera bardziej kwadratowy kształt [7]. Wady kończyn w CdLS, które są symetryczne lub asymetryczne [6], dotyczą przede wszystkim kończyn górnych, jednak dotyczą także kończyn dolnych. Poza wymienionymi wyżej nieprawidłowościami obecne również mogą być blisko umiejscowiony kciuk, klinodaktylia piątego palca u dłoni, brak przedramion, syndaktylia drugiego i trzeciego palca u stopy, dysplazja lub zwknięcie stawu biodrowego, skolioza oraz napięte ścięgno Achillesa [7].

Z powodu występowania cech klinicznych sugerujących CdLS, u noworodka wykonano badanie genetyczne Medgen kod NGS-gen-NIPBL, które potwierdziło rozpoznanie tego zaburzenia. W badaniu tym wykorzystywane jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Jest to technologia, która umożliwia jednoczesne sekwencjonowanie miliona sekwencji DNA lub RNA. Badanie tą metodą jest wysoce czułe [10].

W opisywanym przypadku prenatalnie zostały rozpoznane wady serca DORV i VSD. Po urodzeniu u noworodka wykonano ECHO serca, które potwierdziło to rozpoznanie. U pacjentów z CdLS w około 30% przypadków występują wrodzone wady serca. Do najczęstszych zaliczamy wady przegrody międzykomorowej, wady przegrody międzyprzedsionkowej, koarktację aorty, niedorozwój łuku aorty, wady zastawki aortalnej, Tetralogię Fallota oraz wady kanału przedsionkowo-komorowego. W CdLS możliwe również jest występowanie małopłytkowości i niedokrwistości [6]. Z powodu niedokrwistości dziecko otrzymało koncentrat krwinek czerwonych oraz zaczęto mu podawać witaminy krwiotwórcze. Postępowanie to jest wskazane przy zdiagnozowaniu anemii [11].

Noworodek był również konsultowany neurologicznie. Objawami neurologicznymi, które mogą wystąpić u pacjentów z CdLS, są padaczka oraz neuropatia obwodowa, mogąca powodować wysoką tolerancję na ból. Z układem nerwowym związane są też zaburzenia sensoryczne. W CdLS może być obecny ubytek słuchu typu sensoryczno-nerwowego lub typu przewodzeniowego. Nawracającym schorzeniem u pacjentów jest zapalenie ucha środkowego i zatok z powodu wąskiego lub zawężonego kanału słuchowego. Do częstych problemów okulistycznych zaliczamy krótkowzroczność, oczopląs, zaćmę, jaskrę, niedrożność przewodu nosowo-łzowego [7], astygmatyzm, zanik nerwu wzrokowego, zez oraz wytrzeszcz [6]. Jednak u opisywanego pacjenta podczas pobytu w oddziale nie zaobserwowano żadnych niepokojących objawów ze strony układu nerwowego.

Najczęściej występującym problemem związanym z układem pokarmowym w CdLS jest choroba refluksowa przełyku (GERD). Choroba ta może powodować zapalenie przełyku, aspirację do płuc, chemiczne zapalenie płuc oraz drażliwość. Poprzez zdiagnozowanie i leczenie GERD jeszcze w okresie noworodkowym, większości z tych powikłań można zapobiec. Do innych zaburzeń związanych z układem pokarmowym zaliczamy zwężenie odźwiernika, które powoduje

uporczywe wymioty w okresie noworodkowym, malrotację jelit oraz wrodzoną przepuklinę przeponową, która jest możliwa do zdiagnozowania prenatalnie [6]. W opisywanym przypadku nie zaobserwowano żadnych z wymienionych wyżej nieprawidłowości, natomiast wystąpiły problemy związane z karmieniem. Jest to częsty problem obecny u noworodków z CdLS. Przyczyną może być rozszczep podniebienia, mikrognacja, zmniejszone napięcie mięśni w okolicy jamy ustnej lub GERD [7]. U opisywanego noworodka były one spowodowane mikrognacją, retrognacją oraz rozszczepem podniebienia. Noworodek z tego powodu był pod opieką neurologopedy. Pomimo nieprawidłowej budowy jamy ustnej, pacjent zaprezentował gotowość do karmienia doustnego. Było to jednak ssanie nienormalne, parametry w czasie próby karmienia były w normie, jednak nie uzyskano prawidłowych przyrostów masy ciała. Z tego powodu dziecko część pokarmu przyjmowało smokiem, a pozostałą część sondą grawitacyjnie. Według badań 15% noworodków mających problem z karmieniem wymaga założenia sondy żołądkowej [6].

U pacjentów z zespołem Cornelli de Lange obecne są również objawy ze strony innych układów. Nieprawidłowości występujące w układzie moczowym obejmują nerki i drogi moczowe. Zaliczamy do nich refluks pęcherzowo-moczowodowy, dysplazję nerek oraz niewydolność nerek. Ze strony układu płciowego u chłopców może wystąpić hipogonadyzm, wnetrostwo i spodzietwo, a u dziewczynek małe wargi sromowe większe oraz nieprawidłowo uformowana macica [7]. U pacjentów z CdLS obecny może być również niedobór przeciwciał, który najczęściej powoduje przewlekłe zapalenie ucha, nawracające infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc [6]. Zespół Cornelli de Lange ma też wpływ na rozwój intelektualny i zachowanie. Opóźnienie psychomotoryczne i niepełnosprawność intelektualna przybiera postać od łagodnego po ciężkie. Największy problem sprawia mowa i porozumiewanie się. Większość pacjentów z CdLS nie mówi wcale, mówi w ograniczonym stopniu albo zaczyna mówić późno. Możliwe jest występowanie spektrum autyzmu z deficytami komunikacji, ale bez upośledzeń społecznych. Do nieprawidłowych zachowań u pacjentów z CdLS zaliczamy nadpobudliwość, zaburzenia uwagi, agresję, nieśmiałość, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, depresję oraz zaburzenia snu [7].

Choroba u noworodka nigdy nie jest łatwą sytuacją dla rodziców, wymaga ona czasu, aby się z nią oswoić. Pomocne w tym może być włączenie się ich do opieki nad hospitalizowanym dzieckiem. Rodzice opisywanego pacjenta codziennie odwiedzali dziecko w szpitalu oraz uczyli się specjalistycznej opieki nad nim. Zostali zapoznani z obsługą sondy żołądkowej i samodzielnie dokarmiali dziecko przez sondę. Byli również obecni podczas konsultacji fizjoterapeutycznych, gdzie nauczyli się ćwiczeń, które należy kontynuować po wypisie dziecka ze szpitala do domu. Wykazanie chęci zrozumienia choroby oraz chęć

zdobycia umiejętności, jak prawidłowo pielęgnować i zajmować się noworodkiem z zespołem Cornelia de Lange, prawdopodobnie pozwoliły rodzinie szybciej i łatwiej oswoić się z chorobą dziecka.

## PODSUMOWANIE

- Pomimo, że zespół Cornelia de Lange jest możliwy do rozpoznania prenatalnie przez badanie ultrasonograficzne, to postawienie ostatecznej diagnozy wymagało weryfikacji badań genetycznych przeprowadzonych u noworodka po urodzeniu.
- Współpraca rodziców i personelu pozwala na wypracowanie standardów obejmujących rolę rodzica w zespole terapeutycznym, należy więc umożliwić rodzicom udział w zabiegach pielęgnacyjnych i doskonaleniu umiejętności.
- Zespół Cornelia de Lange u noworodka jest wyzwaniem dla rodziców oraz ma wpływ na jakość życia całej rodziny.

## PIŚMIENNICTWO

1. Erkus S, Turgut A, Onvural B i wsp. Cornelia de Lange syndrome: A rare case, presented with unilateral pes equinovarus, *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2020, 11, 307–309, doi: 10.1016/j.jcot.2019.04.001
2. Kline A, Moss J, Selicorni A i wsp., Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement, *Nature reviews. Genetics* 2018, 19, 649–666, doi: 10.1038/s41576-018-0031-0
3. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V i wsp. Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in Cornelia de Lange Syndrome, *Human Mutation* 2013, 34(12), 1589–1596, doi: 10.1002/humu.22430
4. Selicorni A, Mariani M, Lettieri A i wsp. Cornelia de Lange Syndrome: From a Disease to a Broader Spectrum, *Genes* 2021, 12, 1075, doi: 10.3390/genes12071075
5. Sarogni P, Pallotta MM, Musio A. Cornelia de Lange syndrome: from molecular diagnosis to therapeutic approach, *Journal of Medical Genetics* 2020, 57, 289–295, doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106277
6. Dearthoff MA, Noon SE, Krantz ID, Cornelia de Lange Syndrome, *Gene Reviews*, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM i wsp. University of Washington, 2005 [Updated 2020]
7. Boyle MI, Jespersgaard C, Brondum-Nielsen K i wsp. Cornelia de Lange syndrome, *Clinical Genetics* 2015, 88, 1–12, doi: 10.1111/cge.12499
8. Thellier E, Levailant JM, Roume J i wsp. Cornelia de Lange syndrome: specific features for prenatal diagnosis, *Ultrasound in Obstetrics&Gynecology* 2017, 49, 668–670, doi: 10.1002/uog.15788
9. Sieroszewski P, Haus O, Zimmer M i wsp. Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics, *Ginekologia Polska* 2022, 93(5), 427–437, doi: 10.5603/GP.a2021.0255
10. Zhong Y, Xu F, Wu J i wsp., Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine, *Annals of Laboratory Medicine* 2021, 41, 25–43, doi: 10.3343/alm.2021.41.1.25
11. Sochocka L, Szejna K, Posmyk U i wsp., Częstość wykonywania zabiegu transfuzji uzupełniającej u noworodków donoszonych i przedwcześnie urodzonych w latach 2012–2016 na podstawie analizy dokumentacji medycznej oddziału szpitalnego, *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 2018, 8(4), 263–267, doi: 10.17219/pzp/91609

*data przyjęcia pracy – 2.04.2024*

*data akceptacji – 24.04.2024*