

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-008.6-056.7

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики)

О.А. Бугаенко¹, Т.А. Сиротченко¹, Г.Г. Бондаренко¹, М.М. Вельковская²

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Украина

Статья посвящена редкому синдрому с неясным ходом наследования. Описываются этиология, фенотипические признаки, симптомы, на основании которых педиатр и генетик могут заподозрить амстердамскую карликовость. Кратко изложены общие принципы лечения. Приведено клиническое наблюдение у ребенка Р. в возрасте 16 лет с полиорганным поражением.

Ключевые слова: амстердамская карликовость, синдром Корнелии де Ланге, дети.

Для цитирования: Бугаенко О.А. Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики). *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):110-115. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Контакты: Бугаенко Оксана Александровна, kseniabugaenko@mail.ru.

Syndrome of Cornelia de Lange

O.A. Buhayenko¹, T.A. Sirotchenko¹, G.G. Bondarenko¹, M.M. Velkovchenko²

¹Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

²Lugansk Republican Children's Clinical Hospital, Lugansk, Lugansk People's Republic

The article is devoted to rare syndrome of uncertain course of succession. Describes the etiology, phenotypic characteristics, symptoms, based on which a pediatrician and geneticist may suspect the Amsterdam dwarfism. Principles of treatment summarize the general. Clinical observation of the child R. 16 years old with multiple organ failure was conducted.

Keywords: Amsterdam dwarfism, Cornelia de Lange syndrome, children.

For citation: Buhayenko O.A., Sirotchenko T.A., Bondarenko G.G., Velkovchenko M.M. Syndrome of Cornelia de Lange. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(2):110-115. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-2-110-115

Corresponding author: Oksana A. Buhayenko, kseniabugaenko@mail.ru.

Введение

Синдром Корнелии де Ланге – это редкая врожденная патология (относится к орфанным болезням), характеризующаяся тем, что ребенок рождается со сразу заметными множественными стигмами дизэмбриогенеза. Впоследствии у младенца обнаруживаются еще и признаки умственной отсталости [1,2].

Первым сделал описание синдрома как самостоятельного заболевания немецкий врач В. Брахман в начале XX в. Несколько позже педиатр из Нидерландов Корнелия де Ланге (де Ланж) вела двух маленьких пациенток, страдающих этим заболеванием, и на материалах наблюдений подробно описала его. Эта патология может еще называться синдромом Брахмана де Ланге или дегенеративным низом типа «Амстердам», т.к. трое детей с этим диагнозом жили в столице Нидерландов.

Заболевание встречается у новорожденных с частотой от 1:30000 до 1:10000, соотношение мальчиков и девочек — 1:1. Тип наследования не уточнен, известны семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. У большинства больных кариотип нормальный. Синдром является генетически гетерогенным, обусловленным мутациями в гене NIPBL, SVC3, микродупликацией локусов q25-q29 хромосомы 3. Всего на данный момент известно более 400 случаев этого заболевания в разных странах [3,4].

В последнее время предполагают влияние на развитие данной патологии ряда следующих факторов риска:

1. Наличие в семейном анамнезе этого синдрома, т.к. в этом случае (если предположение о рецессивном способе передачи гена верно) возможность появления следующего ребенка с патологией составляет 25%.

2. Степень вероятности повторения ситуации в одиночных эпизодах при отсутствии хромосомных мутаций у родителей теоретически равна 2 %.
3. Преобразования хромосом могут возникать вследствие тяжелых инфекций и интоксикаций, перенесенных будущей матерью в первые три месяца беременности, побочных действий химиотерапевтических лекарственных средств и некоторых физиотерапевтических процедур.
4. Генным мутациям могут способствовать эндокринные заболевания матери и радиация.
5. Солидный возраст отца ребенка, либо материнский возраст более 35 лет.
6. Мать и отец — кровные родственники.

В клинической картине синдрома выделяют следующие основные признаки:

- «причудливое лицо», а именно густой для новорожденного волосистой покров головы, соединенные брови и длинные загнутые ресницы, деформация ушей и маленький нос с открытыми спереди ноздрями, большой носогубный фильтр, тоненькая красная кайма верхней губы, опущенные уголки губ;
- микроцефалия головного мозга;
- брахицефалия (уменьшение высоты черепа с одновременным увеличением его горизонтального размера);
- патологии полости рта и носоглотки (атрезия хоан, аркообразное небо с расщелиной, сбой в процессе прорезывания молочных зубов);
- дисфункции зрения (страбизм, нарушения формы хрусталика, роговицы глаза, близорукость, атрофия зрительного нерва);
- укороченные конечности и другие их аномалии;
- «мраморный» рисунок кожи;
- задержка полового развития;
- гипертрихоз;
- эпизодическая судорожная готовность, гипотонус, гипертонус мышц;
- карликовость;
- умственная отсталость разной степени (от незначительных отклонений от нормы (редко) до олигофрении и имбецильности в большинстве случаев [5,6,7,8,9]).

Первые признаки заболевания визуально заметны уже у новорожденных. Кроме внешних особенностей, обращает на себя внимание маленький вес ребенка при рождении, который составляет 2/3 веса здорового ребенка, родившегося на аналогичном сроке беременности. Для новорожденных характерно наличие респираторного дистресс-синдрома из-за специфического строения носоглотки, поэтому в анамнезе у этих пациентов регистрируются частые инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей [6,7,8].

При вскрытии умерших больных обнаруживаются разнообразные дефекты головного мозга (недоразвитие нижней лобной извилины, расширение желудочков, дисплазия и гипоплазия извилин), гистология нередко показывает выраженную поперечную исчерченность нейронов внешнего зернистого слоя коры больших полушарий и расстройство топографии нейронов мозжечка.

Более чем в половине всех случаев амстердамскому нанизму сопутствуют дефекты в структуре сердца (аортолегочное окно; незарощенная перегородка, разделяющая как предсердия, так и желудочки, часто в комбинации с сосудистыми нарушениями; тетрада Фалло), дефекты в структуре ЖКТ (в основном, нарушения поворота кишечника), мочеполовой системы (кистозные образования почек, одиночные и множественные, иногда подковообразная почка и гидронефротические ее изменения, крипторхизм, двурогая матка) [9,10].

Это заболевание, характеризующееся множеством дефектов развития, является по своей сути пока еще не раскрытой генетической аномалией, которая начинается в период формирования эмбриона. Процесс, запущенный патогенным фактором, продолжается и усугубляется в дальнейшем, после рождения ребенка.

Выделяют два варианта синдрома: классический, со значительной задержкой физического и интеллектуального развития, грубыми пороками развития, и стертый, с лицевыми и малыми скелетными аномалиями, но пограничной задержкой психомоторного развития и отсутствием грубых пороков. Диагноз устанавливают на основании фенотипа, исследования кариотипа и методов цитогенетического анализа [2,6].

Специфического лечения не существует. Применяют нейрометаболические, ноотропные препараты, витамины, симптоматическую терапию, коррекцию логопедическую, психологическую.

Профилактика

Профилактикой синдрома, факторы возникновения которого точно не установлены заниматься сложно. Однако с учетом известных источников генных мутаций можно рекомендовать в качестве профилактических мер:

- предотвращение зачатия детей от матери и отца, являющихся кровными родственниками;
- тщательно обследоваться в случае возможности позднего материнства и отцовства;
- беременным женщинам следует избегать заражения вирусными инфекциями, особенно в первом триместре, а в случае заражения, применять лекарственную терапию только по назначению врача;
- женщины и мужчины, в семейном анамнезе которых были случаи синдрома Корнелии де Ланге, обязательно должны посетить медико-генетическую консультацию;
- во время беременности женщинам, в семейном анамнезе которых наблюдались случаи синдрома Корнелии де Ланге, обязательно нужно обследоваться на наличие протеина-А плазмы крови.

Прогноз

Продолжительность жизни зависит от многих факторов, главными из них можно назвать степень тяжести пороков жизненно важных органов, их раннюю диагностику и качество хирургических вмешательств по их ликвидации.

При аномалиях развития, несовместимых с жизнью, ребенок умирает на первой неделе жизни. В случае их не-

значительности или своевременного устранения хирургическим путем, больной с синдромом Корнелии де Ланге может прожить достаточно долго. Прогнозирование осложняется отсутствием сопротивляемости организма больных с данным синдромом ординарным, неопасным для обычных людей инфекциям, например, вирусным, которые тоже становятся причиной ранней смерти таких больных.

Средняя продолжительность жизни — примерно 12-13 лет, по некоторым источникам больные со стертой формой заболевания или удачно проведенными операциями по устранению дефектов развития иногда доживали до пятого-шестого десятка лет [1,2].

Клинический случай

Опекуны больного Р., 15.10.2000 г.р., впервые обратились за помощью в республиканскую детскую больницу г. Луганска с жалобами на задержку физического и умственного развития у ребенка, снижение аппетита, периодические судорожные припадки, вздутие и увеличение в объеме живота.

Из анамнеза жизни больного известно, что мальчик родился от третьей беременности, протекавшей на фоне злоупотребления алкоголем, III срочных родов, с массой тела 2800 г., длиной — 52 см, окружностью головы — 33 см, окружностью груди — 32 см, оценкой по шкале Апгар — 8. Период новорожденности протекал на фоне затянувшейся физиологической желтухи. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2-х месяцев, затем — на искусственном (коровье молоко). На первом году жизни часто болел простудными заболеваниями (ОРВИ), вслед-

ствие чего ребенок получал вакцинацию с отставанием от календаря прививок.

Мальчик проживал в социально-неблагополучной семье, где мать и отец злоупотребляли алкоголем и бродяжничали.

Неоднократные попытки участкового педиатра направить ребенка на обследование в ЦРБ к врачу-психиатру и невропатологу категорически отклонялись. В возрасте 1 года после осмотра детским неврологом был выставлен диагноз: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перинатально обусловленное, гидроцефальный синдром, задержка психомоторного развития.

В 4-летнем возрасте хирургами диагностирована декомпенсированная врожденная патология кишечника (мегадолихоколон) на фоне дистрофии III степени и гипертрихоза. Из-за частых ОРВИ только через 6 месяцев произведена левосторонняя гемиколэктомия по Ребейну.

Объективный статус: рост — 125,3 см (-5,1 сигмальных отклонений), масса тела — 11 кг 900 г. (ИМТ=7,4, <3 перцентили для соответствующего пола и возраста). Продуктивному контакту не доступен, речь не развита. На обращенную к нему речь не реагирует. Инструкции не выполняет. Интеллектуально-мнестические функции развиты по олигофреническому типу, соответствуют выраженной имбецильности. Себя не обслуживает. Не встает, не ходит, пользуется горшком. Ест при помощи медицинского персонала. Наблюдается эпизодическая судорожная готовность.

Кожные покровы «мраморной» окраски, выражена венозная сеть на передней брюшной стенке. Отмечается чрезмерное оволосение всего тела, брови густые, густой волосяной покров головы (рис. 1).



Рисунок 1. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
Figure 1. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.

Деформация ушей и маленький носик, большой носогубный фильтр, относительно тонкая красная кайма верхней губы, уголки губ опущены. Язык влажный, обложен белым налетом.

Дистрофия мышц с выраженным гипертонусом в верхних и нижних конечностях, деформация грудной клетки, кисти непропорционально большие (рис. 2).

Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции, безболезненная при пальпации. Дыхание ритмичное, везикулярное. Частота дыханий — 18 в минуту. Тоны сердца — ритмичные, ясные. АД — 90/60 мм. рт. ст. Живот увеличен в объеме, вздут, перистальтика усилена. Печень выступает на 3,0 см из-под реберной дуги. Стул кашицеобразный, обильный, зловонный, до 3-4 раз в сут-



Рисунок 2. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
 Figure 2. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.



Рисунок 2. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге.
 Figure 2. Phenotypic features of a child with Cornelia de Lange.

ки. Диурез не нарушен. Половое развитие соответствует I стадии по Таннеру (F1, P1, Ax1, G1), объем яичек — 4 см, длина полового члена — 3 см, индекс маскулинизации = 1,8, что соответствует допубертатным значениям (рис. 3).

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Hb — 112 г/л, лейкоциты — 5,8 г/л, эритроциты — 3,7 г/л, СОЭ — 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность — полная, плотность 1015, эпителий плоский ед. в поле зрения, лейкоциты ед. в поле зрения.

Оральный тест толерантности к углеводам: гликемия натощак — 4,5 ммоль/л, через 2 часа — 4,3 ммоль/л.

Калий — 3,64 ммоль/л (норма 3,5-5,3), натрий — 136,5 ммоль/л (норма 135-148), кальций ионизированный — 1,24 ммоль/л (норма 1,13-1,31), общий холестерин — 4,98 ммоль/л (норма до 5,2), триглицериды — 1,0 ммоль/л (норма 0,56-1,67), мочевины крови — 2,6 ммоль/л (норма 2,5-6,43), креатинин крови — 0,059 ммоль/л (норма 0,035-0,124).

Инструментальные исследования:

ЭКГ — ритм синусовый. ЭКГ расположена вертикально. Синусовая тахикардия, нарушение метаболических процессов в миокарде.

ЭЭГ: эпилептичность не зарегистрирована.

Рентген кистей рук — костный возраст соответствует 8 годам.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства — признаки гепатомегалии, неполное удвоение левой почки.

УЗИ щитовидной железы: железа расположена в типичном месте, не увеличена, капсула не уплотнена, однородной эхоструктуры, объем железы по методу Brunp: правая доля — 2,02 см³, левая — 2,05 см³.

Проведены консультации специалистов.

Окулист: ОИ — спокойны, глазное дно — диски зрительных нервов деколорированы, четкие, сосуды обычные. (Примечание: деколорирование дисков зрительных нервов встречается при различных наследственных заболеваниях и отражает начинающуюся атрофию ДЗН).

Генетик: кариотипирование — набор хромосом 46ХУ, половой хроматин — 0 %. Заключение: синдром Корнелии де Ланге, задержка психического развития.

Эндокринолог: задержка физического развития, низкий, вторичный гипогонадизм.

Логопед: общее недоразвитие речи II–III уровня.

Сурдолог: двусторонняя нейросенсорная тугоухость II–III ст.

Нефролог: неполное удвоение левой почки.

Кардиолог: вторичная миокардиодистрофия, СН I.

Невролог: детский церебральный паралич резидуального генеза, стойкая ремиссия, стойкие выраженные двигательные расстройства, грубая задержка моторного

и психоречевого развития. Врожденная гидроцефалия. Эпилептический синдром резидуального генеза.

Хирург: Врожденная аномалия толстого кишечника, гипокинетический тип, субкомпенсированная форма (СПО 2005 год). Вторичный хронический колит.

Обсуждение

По результатам обследования установлен клинический диагноз: Синдром Корнелии де Ланге классическая форма. Задержка физического развития, низкий генетически обусловленный. Задержка полового развития, вторичный гипогонадизм. Врожденная аномалия толстого кишечника, гипокинетический тип, субкомпенсированная форма (СПО 2005 г.). Вторичный хронический колит. Детский церебральный паралич, резидуального генеза, стойкая ремиссия, стойкие выраженные двигательные расстройства, грубая задержка моторного и психоречевого развития. Врожденная гидроцефалия. Эпилептический синдром резидуального генеза. Вторичная миокардиодистрофия, СН I. Неполное удвоение левой почки.

Главная задача терапии — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, дееспособности пациента, снижение проявлений симптоматики. Пациенту проводилась коррекция противосудорожными препаратами (депакин, финлепсин) миорелаксантами (мидокалм), ноотропными препаратами (фенибут), метаболическими средствами (рибоксин, аспаркам), ферментными препаратами (панкреатин), пробиотиками, гепатопротекторами, поливитаминами, анаболическими стероидами. Также назначался комплекс лечебной физкультуры, массаж.

В катамнезе в течение 2 лет наблюдения: ремиссия фебрильных судорог — 30 месяцев, частые острые респираторные инфекции до 6 раз в год, снижение слуха. Прогрессирование когнитивной недостаточности не отмечается.

Заключение

Приведенный клинический случай подтверждает необходимость проведения комплексного обследования детей с задержкой физического, психоречевого и полового развития. Орфанные заболевания являются мультидисциплинарной проблемой, так как в патологический процесс вовлечены несколько органов и систем. Своевременная диагностика, лечение и коррекционные мероприятия позволят уменьшить клинические проявления, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. — М.: КМК, Авторская академия; 2007.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.П., Новиков П.В. *Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний*

REFERENCES

1. Kozlova SI, Demikova NS. *Hereditary syndromes and medical genetic counseling*. Moscow: KMK, Author's Academy; 2007. (in Russ.)
2. Barashnev YuI, Bakharev VP, Novikov PV. *Diagnosis and treatment of congenital and hereditary diseases in children (a*

- у детей (путеводитель по клинической генетике). - М.: «Триада-X»; 2004.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика*. - М.: Медицина; 2003.
 4. Жимулев И.Ф. *Общая и молекулярная генетика*. - Новосибирск: Сиб. унив. изд-во; 2002.
 5. Бородулин В.И., Тополянский А.В. *Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник*. - М.: Эксмо; 2009.
 6. Berney T.P., Ireland M., Burn J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. // *Arch. Dis. Child.* - 1999. - Vol. 81. - P. 333-336.
 7. Deardorff M.A., Krantz I.D. Cornelia de Lange Syndrome // *Encyclopedia of Neuroscience*. - 2009. - P. 159-162. doi: org/10.1016/b978-008045046-9.01491-1.
 8. Badoe E.V. Classical Cornelia de Lange syndrome. // *Ghana Medical Journal*. - 2010. - Vol. 40, issue 3. - P. 148-150
 9. Mundlos S., Horn D. Cornelia de Lange Syndrome. // *Limb Malformations*. - 2014. - P.215-216. doi: org/10.1007/978-3-540-95928-1_85.
 10. Белозеров Ю.М. *Детская кардиология (наследственные синдромы)*. - Элиста: ЗАОР «НПП «Джангар»; 2008.
 3. Ginter E.K. *Medical Genetics*. Moscow: Medicine; 2003. (in Russ.)
 4. Zhimulev I.F. *General and molecular genetics*. Novosibirsk: Sib. univ. publishing house; 2002. (in Russ.)
 5. Borodulin VI, Topolyansky AV. *Syndromes and symptoms in clinical practice: an eponymic dictionary-reference*. Moscow: Eksmo; 2009. (in Russ.)
 6. Berney TP, Ireland M, Burn J. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1999;81:333-336.
 7. Deardorff MA, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009. doi: org/10.1016/b978-008045046-9.01491-1.
 8. Badoe EV. Classical Cornelia de Lange syndrome. *Ghana Medical Journal*. 2010;40(3):148-150
 9. Mundlos S, Horn D. Cornelia de Lange Syndrome. In: *Limb Malformations*. 2014. doi: org/10.1007/978-3-540-95928-1_85.
 10. Belozerov YuM. *Pediatric cardiology (hereditary syndromes)*. Elista: CJSC "NPP" Dzhangar"; 2008. (in Russ.)

Информация об авторах

Бугаенко Оксана Александровна – к.м.н, ассистент, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: kseniabugaenko@mail.ru.

Сиротченко Тамара Анатольевна – д.м.н, профессор, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: sirotchenko61@mail.ru

Бондаренко Галина Григорьевна – к.м.н, доцент, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: galinaa-52@mail.ru

Вельковская Мария Марковна – врач-инфекционист, Луганская республиканская детская клиническая больница, Луганск, Луганская Народная Республика. E-mail: mvelkovskaya@bk.ru

Information about the authors

Oksana A. Buhayenko – PhD, assistant professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: kseniabugaenko@mail.ru.

Tamara A. Sirotchenko - MD, professor, pediatrics department of the Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: sirotchenko61@mail.ru

Galina G. Bondarenko - PhD, associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: galinaa-52@mail.ru

Marina M. Velkovskaya – doctor, Lugansk Republican Children's Clinical Hospital, Lugansk, Lugansk People's Republic. E-mail: mvelkovskaya@bk.ru

Получено / Received: 15.12.2017

Принято к печати / Accepted: 29.01.2018