

А. В. Сукало, Л. Б. Жидко, В. С. Жогальская

СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье изложены сведения о распространенности, генетических аспектах и наиболее типичных клинических проявлениях синдрома Корнелии де Ланге.

Ключевые слова: синдром Корнелии де Ланге, множественные пороки развития.

A. V. Sukalo, L. B. Zhydko, V. S. Zhogalskaya

CORNELIA DE LANGE SYNDROM

The article presents information on the prevalence, genetic aspects and the most common clinical manifestations of the syndrome Cornelia de Lange.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, multiple malformations.

Синдром Корнелии де Ланге является редко встречающимся генетическим заболеванием (синонимы: амстердамская карликовость, синдром Брахманна – де Ланге, *typus degenerativus amstelodame*, нанизм Амстердама, *status degenerativus Amstelodamensis*; дегенеративный нанизм типа «Амстердам»).

Учитывая редкую встречаемость синдрома Корнелии де Ланге, малочисленную информацию о данной патологии в доступных литературных источниках, мы обобщили в статье его ведущие клинические проявления, принцип дифференциальной диагностики с другими заболеваниями для комплексной оценки имеющейся симптоматики, своевременной диагностики и коррекции тех пороков развития и аномалий со стороны внутренних органов, которые присущи данному заболеванию.

Впервые случай такого заболевания описан в 1916 году немецким врачом В. Брахманом. Название же синдром получил по имени голландского педиатра Корнелии де Ланге (*Cornelia de Lange*), описавшей в 1933 году синдром у 2 девочек из неродственных семей. В настоящее время известно о более 400 таких пациентах в различных странах мира. Популяционная частота синдрома – 1:10000–1:30000 рождений с одинаковой частотой у мальчиков и девочек (1:1) [4, 5]. Большинство случаев являются спорадическими. Описана передача заболевания ребёнку от родителей, имеющих неглубокие генетические дефекты и соматические черты синдрома. Наблюдались семьи без хромосомной патологии с пораженными сибсами, что позволяет некоторым авторам высказывать мнение об аутосомно-рецессивном наследовании синдрома [4, 5, 6], но в большинстве случаев заболевание обусловлено спонтанными мутациями [8, 9]. Повторный эмпирический риск появления синдрома равен 2–5%. Современными исследованиями доказано,

что синдром обусловлен мутацией в гене *Nipped* – В 608667. Установлено, что ген картирован на хромосоме 5p13.1 [2]. У некоторых больных с типичными клиническими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге наблюдались субмикроскопические делеции в длинном плече хромосомы 3. Предполагают, что ген данного заболевания локализован в регионе 3q26.3. Ген, ответственный за ДКСТ-«NIPBL» на 5-хромосоме был обнаружен в 2004 году совместно исследователями из детской больницы Филадельфии (США) и университета Ньюкасла (Великобритания). В 2006 году второй ген-«SMC1A» на X-хромосоме был найден итальянскими учеными. Третье описание гена было объявлено в 2007 году. Ген «SMC3» находится на 10 хромосоме и был также обнаружен исследовательской группой из Филадельфии. Наличие последних двух генов коррелирует «мягкой» формой синдрома. Описано сочетание фенотипических проявлений синдрома с гипертермией, дыхательными расстройствами и повышенным мышечным тонусом у новорожденного мальчика [10].

Клиническая картина заболевания в большинстве случаев типична. У многих детей обнаруживается пренатальная гипоплазия: масса тела доношенных новорожденных в среднем не превышает 1700,0–2500,0 г. В постнатальном периоде темпы физического развития не отличаются от средневозрастных. Прибавка массы тела и окружности головы отстаёт от возрастных нормативов и соответствует у большинства пациентов 2-му перцентилю. Большую диагностическую ценность имеют характерные черепно-лицевые аномалии: сочетание микробрахифалии, узких, густых и чётко очерченных сросшихся бровей, длинного узкого фильтра, тонких губ с опущенными уголками рта, напоминающего по форме полумесяц (рис. 1, 2). У подавляющего большинства пациентов отмечаются также длинные густые загнутые ресницы, короткий нос с развернутыми вперед



Рис. 1. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге

ноздрями и вдавленной переносицей, гипертрихоз, низкий рост волос на лбу и шее, низко расположенные ушные раковины, непропорционально мелкие, широко расставленные зубы. У некоторых наблюдаются эпикантус, высокое нёбо, иногда – расщелина нёба, атрезия хоан, микрогнатии и ретрогнатия (рис. 3) [1].

К характерным признакам этого заболевания относятся пороки и аномалии строения верхних конечностей (рис. 4). Тяжёлые пороки выявляются у 27% больных; в их числе микромелия (уменьшение в размерах конечности), фокомелия (отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей) и олигодактилия. Иногда гипоплазия носит односторонний характер – может наблюдаться наличие только одного пальца на укороченной руке. Реже выявляется гипоплазия лучевой кости и короткие метакарпальные кости (рис. 5). Наблюдаются также клинодактилия V пальца, проксимальное расположение I пальца кистей, гипоплазия мышц тенар, ограничение

подвижности в суставах, чаще локтевых. У некоторых детей описано уменьшение размеров стоп и кистей, синдактилия пальцев стоп. Наблюдаются и другие аномалии конечностей и суставов: уменьшение числа пальцев, сгибательные контрактуры, отсутствие обеих большеберцовых костей, деформация позвоночника и грудины, у некоторых больных короткая шея. Типичным проявлением синдрома Корнелии де Ланге является гипертрихоз, резко выраженный в области спины и поясницы; общая мраморность кожи; краснота кончика носа, цианоз носогубной области, слабый высокий голос. Часто выявляют поперечную ладонную складку. Более чем у половины имеется нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, нередко выявляется гастроэзофагеальный рефлюкс. Описаны тромбоцитопения, нарушение секреции гонадотропных гормонов и пролактина, пангипопитуитаризм [1, 2].

У больных с синдромом Корнелии де Ланге чаще, чем в популяции, имеются различные пороки вну-



Рис. 2. Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге



Рис. 3. Аномалии зубов, нёба



Рис. 4. Аномалии строения верхних конечностей

трених органов, особенно аномалии почек (поликистоз почек, гидронефроз, подковообразная почка), уrolитиаз и нефролитиаз [1, 2]. Нередко встречаются аномалии развития желудочно-кишечного тракта (удвоение или неполный поворот кишечника, пилоростеноз, диафрагмальные грыжи, трахеоэзофагеальные фистулы, стеноз пищевода, подвижная слепая кишка, общая брыжейка тонкой и толстой кишок). Имеются и другие, не всегда сочетающиеся с синдромом, аномалии: гипоплазия наружных половых органов (чаще у мальчиков), крипторхизм (одно- или двусторонний), двурогая матка, паховые грыжи. Выявляемые у пациентов аномалии гребешков сосочков кожи указывают на наличие некоторых признаков примитивности (складка ладони как у обезьяны) или на некоторые редкости среди человеческого населения (асимметрия между пальцевыми отпечатками). В 30–50% случаев синдром Корнелии де Ланге сопровождается пороками сердца, наиболее типичными из которых являются клапанный стеноз легочной артерии и аорты, а также септальные дефекты, чаще – дефект межжелудочковой перегородки [2].



Рис. 5. Аномалии строения нижних конечностей

Могут быть выявлены такие редкие пороки сердца, как изолированная персистирующая пятая дуга аорты [7]. Основной причиной смерти таких детей являются сердечная недостаточность и пневмония [2].

Офтальмологические нарушения включают птоз, нистагм, косоглазие, высокую степень миопии, астигматизм, сниженный макулярный рефлекс, микрокорнея, гетерохромию радужки, колобому или атрофию зрительных нервов, фистулы слезного канала.

Часто выявляется умеренная нейросенсорная тугоухость.

Неврологические нарушения, как правило, представлены мышечной гипотонией, оживлением сухожильных рефлексов, но возможен также и гипертонус мышц конечностей. Очень характерны для рассматриваемого синдрома расстройства речи. Поэтому он назван «умственная отсталость с гипертрихозом и речевым недоразвитием». Речевые нарушения выражены больше, чем обычно при олигофрении. Иногда речевой дефект является ведущим симптомом в психическом статусе (особенно при неглубокой интеллектуальной недостаточности). В связи с этим, таким больным нередко ставится диагноз моторной алалии (настолько четко выражено расхождение между речевым недоразвитием и общим интеллектуальным уровнем). Однако в большинстве случаев речевые нарушения имеют характер дизартрии. Уже в раннем возрасте у некоторых детей отмечаются очень тихий крик, неумение зевать, смеяться, что свидетельствует о поражении периферического речевого аппарата. В других, более легких случаях на первый план выступают слабая речевая активность, недостаточная автоматизация речи во время логопедических занятий при отсутствии дизартрии, т. е. задержка речевого развития. Всем детям свойственны вялость, аспонтанность, медлительность, а также выраженные колебания психического статуса, что в более старшем возрасте резко сказывается на работоспособности.

Умственная отсталость наблюдается практически у всех больных: в 80% случаев устанавливают имбецильность или глубокую дебильность [11]. Нейропсихологическое исследование показало, что у детей с синдромом Корнелии де Ланге лучше развиты навыки самообслуживания на бытовом уровне, чем вербальная коммуникация. Однако описаны и больные с нерезко выраженным интеллектуальным дефектом (IQ = 73–75). Больным с синдромом Корнелии де Ланге свойственна аутоагрессия и склонность к стереотипным движениям – бегу по кругу, стереотипным движениям рук [3]. У многих пациентов имеются нарушения сна. У 25% больных отмечается судорожный синдром, как правило, эпизодический [3]. На рентгенограмме черепа могут обнаруживаться признаки внутричерепной гипертензии. На электроэнцефалограмме патологические изменения отсутствуют.

У всех больных отмечают отставание в росте, умственная отсталость различной степени. Типичны рецидивирующие респираторные инфекции, а так же хронический ринит, гайморит, аллергический конъюнктивит. Для них с рождения характерны общая вялость, мышечная слабость, плохой аппетит, бледность, анемичность и пастозность (на этом основании иногда больным ошибочно ставится диагноз гипотиреоза). Выделяют два варианта синдрома: первый (классический) с выраженной врожденной гипотрофией, значительной задержкой физического и интеллектуального развития в последующем, грубыми пороками развития; второй - с аналогичными лицевыми и малыми скелетными аномалиями, пограничной задержкой психомоторного развития и отсутствием грубых пороков развития. Сравнительная характеристика двух вариантов синдрома Корнелии де Ланге приведена в таблице 1.

Таблица 1. Основные проявления классического и доброкачественного синдрома Корнелии де Ланге

Варианты синдрома	I классический	II доброкачественный
Характерные лицевые изменения	Имеются	Имеются
Скелетные нарушения	Выражены	Умеренные или минимальные
Пре- и постнатальная задержка физического развития	Выраженная, масса тела менее 2500,0 г	Умеренная
Пороки развития внутренних органов	Тяжёлые, приводящие к глубокой инвалидности или смерти	Нетяжёлые или отсутствуют
Умственная отсталость	Глубокая	Лёгкая или пограничная

При классическом варианте синдрома Корнелии де Ланге характерные черты строения лица заметны уже при рождении, в то время как при «доброкачественном» фенотипе лицевые аномалии формируются к 2–3 годам. Не исключено, что два разных фенотипа синдрома Корнелии де Ланге являются аллельными вариантами.

Диагностика основывается на клинических проявлениях и результатах лабораторно-функциональных исследований. При рентгенографическом исследовании выявляются диспропорциональное укорочение верхних конечностей, аномальная форма метакарпальных костей или фаланг пальцев, гипоплазия средней фаланги II пальца кисти. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга нередко обнаруживается двусторонняя гипоплазия лобных долей, расширение желудочков мозга, гипо- или аплазия мозолистого тела, нарушение миелинизации.

Диагноз устанавливают на основании характерного фенотипа. Наиболее постоянными признаками являются микробрахицефалия, синофрис, особенности строения носа и увеличенное расстояние меж-

ду его основанием и верхней губой, микромелия, гипертрихоз, отставание в физическом и нервно-психическом развитии. Обязательно исследование кариотипа с использованием современных методов цитогенетического анализа.

Для исключения пороков развития и аномалий со стороны внутренних органов пациентам с синдромом Корнелии де Ланге необходимо проводить ультразвуковое обследование органов брюшной полости, почек, сердца.

Диагноз синдрома Корнелии де Ланге не прост, так как встречаются умственно отсталые дети с небольшим числом аномалий, входящих в данный синдром. При отсутствии несомненного метода диагностики трудно сказать, можно ли такие случаи относить к синдрому Корнелии де Ланге. Этот сложный вопрос касается и других заболеваний, диагностика которых осуществляется на основе только клинического своеобразия.

Дифференциальная диагностика осуществляется с внутриутробными инфекциями, а также с синдромами, представленными в таблице 2.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика синдрома Корнелии де Ланге

Признаки	Синдром Корнелии де Ланге	Синдром Нунан	Синдром Рубинштейна-Тейби	Синдром Прадера-Вилли
Тип наследования	Хромосомные микроделеции (3q) Генетическая гетерогенность	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Частота встречаемости	1:12000	1:1000-2500	1:25000-30000	1:10000-25000
Пренатальный дефицит роста и массы тела	Выражен (масса тела 1700,0-2500,0 г.).	Не характерен	Не характерен	Характерен

Патологическая анатомия при синдроме Корнелии де Ланге изучена достаточно подробно [4]. Наиболее характерным нарушением развития мозга является двусторонняя аплазия оперкулярных отделов лобных долей. Отмечают также отсутствие центральной (роландовой) борозды, гипоплазию пирамид обонятельного нерва, верхних височных извилин, задней спайки мозолистого тела, отставание темпов миелинизации и распад миелина, глиоз и очаговую аплазию клеток наружного зернистого и пирамидного слоев во всех отделах мозга, аплазию или гипоплазию мозолистого тела, расширение желудочковой системы. При гистологических исследованиях часто выявляют горизонтальную исчерченность клеток II слоя коры полушарий большого мозга и дистопию нейронов мозжечка.

Специфического лечения не существует, используется только симптоматическое. При необходимости проводят противосудорожную и седативную терапию. Применяют ноотропы, анаболические гормоны, витаминотерапию, неспецифические стимуляторы роста (L-карнитин). Лечение направлено на стимуляцию развития речи и моторики. Отмечен положительный эффект от применения препаратов стимулирующего действия (церебролизин, витамины группы B, G-аминомасляная кислота, N фенилкарбамил и др.). Необходимы также массаж и лечебная физкультура. Больным с выраженной заторможенностью, вялостью рекомендованы небольшие дозы тиреоидина. Для побуждения умственной активности таким детям будут полезны музыкальные занятия: игры с музыкальным сопровождением, ритмичные движения, спокойное прослушивание напевных мелодий, показ и участие в сказочных представлениях. Особое внимание взрослым следует уделять развитию речи у таких детей. Состояние детей с более легким нарушением существенно улучшается при логопедических занятиях. Малыши с синдромом де Ланге очень восприимчивы к различным заболеваниям верхних дыхательных путей. В этом случае целесообразно сочетать закаливание и профилактику острых респираторных инфекций, оберегать от переохлаждений. Проводится коррекция пороков внутренних органов. Прогноз для жизни неблагоприятный, большинство больных погибают в раннем детстве.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семей, в которых имеются

больные с генетической патологией или многочисленными стигмами дисэмбриогенеза. Эмпирический риск повторного рождения ребенка с синдромом де Ланге в спорадических случаях при отсутствии хромосомных aberrаций у родителей составляет 2%. В семейных случаях, исходя из гипотезы аутосомно-рецессивного наследования синдрома, вероятность рождения больного ребенка составляет 25%.

Литература

1. Барашнев, Ю. И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике) / Ю. И. Барашнев В. А. Бахарев, П. В. Новиков. – М., «Триада-Х», 2004. – 560 с.
2. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология (наследственные синдромы). – Элиста: ЗАОр «НПП «Джангар», 2008. – 400 с.
3. Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome / T. P. Berney, M. Ireland, J. Burn // Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol. 81. – P. 333-336.
4. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome/ D. Dorsett, I. D. Krantz // Ann. NY Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1151. P. 22-37.
5. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance / A. D. Kline, I. D. Krantz, A. Sommer et al. // Am. J. Med. Genet. – 2007. –Vol. 143. – P. 1287-1296.
6. Cornelia de Lange syndrome, cohesion, and beyond / J. Liu, I. D. Krantz // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 76, N 4. – P. 303-314.
7. Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including NIPBL / M. Ratajska, J. Wierzb, D. Pehlivan et al. // Eur. J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 53, N. 6. – P. 378-382.
8. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences / K. L Russell, J. E. Ming et. al. // A. J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 104. – P. 267-276.
9. An Irish three-generation family of Cornelia de Lange syndrome displaying autosomal dominant inheritance / V. McConnell, T. Brown, P. J Morrison // Clin. Dysmorph. – 2003. – Vol. 12. – P. 241-244.
10. Multiple mitochondrial DNA deletion and persistent hyperthermia in a patient with Brachmann-de Lange phenotype / B. Melegh., I. Bock, K. Mehes // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 65. – P. 82.
11. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome / T. P. Berney, M. Ireland, J. Burn // Arch. Dis. Child. – 1999. – Vol. 81. – P. 333-336.

Поступила 5.02.2016 г.