

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНДРОМЕ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ В ПЕДИАТРИИ

Канд. мед. наук Т. И. Шевцова

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца,  
г. Киев

*Развитие медицины показало жизненную необходимость соединения фундаментальных и прикладных знаний для дальнейшего эффективного развития диагностики, лечения и предупреждения наследственной патологии. Приведены современные взгляды на синдром Корнелии де Ланге, рассмотрены вопросы этиологии, особенности клинических проявлений, пре- и постнатальная диагностика синдрома, вопросы лечения и профилактики. Представлен клинический случай синдрома Корнелии де Ланге у новорожденного ребенка.*

**Ключевые слова:** врожденная патология, аномалии развития, умственная отсталость.

### СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО СИНДРОМ КОРНЕЛІЇ ДЕ ЛАНГЕ В ПЕДІАТРИЇ

Канд. мед. наук Т. І. Шевцова

*Розвиток медицини свідчить про життєву необхідність об'єднання фундаментальних і прикладних знань для подальшого ефективного розвитку діагностики, лікування та запобігання спадковій патології. Наведено сучасні погляди на синдром Корнелії де Ланге, розглянуто питання етіології, особливості клінічних проявів, пре- і постнатальна діагностика синдрому, питання лікування та профілактики. Наведено клінічний випадок синдрому Корнелії де Ланге в новонародженої дитини.*

**Ключові слова:** вроджена патологія, аномалія розвитку, розумова відсталість.

### THE MODERN IDEA OF CORNELIA DE LANGE SYNDROME IN PEDIATRICS

T. I. Shevtsova

*Development of Medicine has shown the vital need to combine fundamental and applied knowledge for further effective development of diagnostics, treatment and prevention of hereditary diseases. The lecture presents current views on the Cornelia de Lange syndrome, issues of etiology, clinical manifestations, pre- and postnatal diagnostics of the syndrome, questions, treatment and prevention. Is a clinical case of Cornelia de Lange syndrome in the newborn child.*

**Keywords:** congenital disorders, developmental abnormalities, mental retardation.

Синдром Корнелии де Ланге (синоним — амстердамская карликовость), МКХ-10 Q87.1 — врожденное заболевание, проявляющееся умственной отсталостью и множественными аномалиями развития.

Впервые случай такого заболевания описан в 1916 г. немецким врачом W. Brachmann у 19-летнего юноши, который обратил основное внимание на аномалии конечностей; позднее — голландским педиатром Cornelia de Lange в 1933 г., которая описала синдром на основе анализа двух случаев заболевания у девочек 6 и 17 месяцев жизни [2, 4].

Встречается с частотой 1:10 000 — 1:100 000 новорожденных. Число мальчиков и девочек среди больных примерно одинаковое. В настоящее время в мире насчитывается более 400 больных с таким диагнозом, в Украине — около 20 детей. Заболевание встречается на всех континентах [5, 8].

Этиология синдрома Корнелии де Ланге (СКдЛ) является дискуссионной, большинство случаев являются спорадическими, возникшими de novo. Синдром является генетически гетерогенным. Ген, ответственный за

СКдЛ — NIPBL, был обнаружен в 2004 г. совместно с исследователями из Детской больницы Филадельфии (США) и из университета Ньюкасла (Великобритания). В 2006 г. второй ген — SMC1A — был найден итальянскими учеными. Третий ген — SMC3 — открыт в 2007 г. исследовательской группой в Филадельфии. Примерно 80 % случаев обусловлены мутациями в гене NIPBL, около 5 % случаев — мутациями в гене SMC1A, кодирующем субъединицу белкового комплекса когезина. Реже определяется мутация в гене SMC3, который также кодирует одну из субъединиц когезина. Мутации в последних двух генах коррелируют с мягкой формой синдрома [9]. У подавляющего большинства больных кариотип нормальный, однако в ряде случаев при цитогенетическом исследовании обнаружены его аномалии, из которых наиболее частыми являются частичная трисомия длинных плечей хромосом 1 и 3, хромосома 9 в виде кольца.

Не ясно, изменения хромосом являются первичными или вторичными. Синдром может быть результатом спонтанной мутации. Имеются указания на значение в возникновении аномалий

родственных браков и инфекционных заболеваний матери во время беременности, вызывающих хромосомные aberrации во время деления клеток [2, 7].

Клинические проявления СКДЛ обнаруживают сразу после рождения ребенка. Один из основных его признаков — резкая пренатальная гипоплазия: средняя масса больших новорожденных составляет 2/3 от массы здоровых детей, родившихся при таком же сроке беременности. В дальнейшем отмечается постнатальное отставание в массе и росте.

К черепно-лицевым дизморфиям относятся: микробрахицефалия (93 %), низко расположенные деформированные ушные раковины (58 %), синфориз (сросшиеся брови) (99 %), четкие брови, длинные загнутые ресницы (100 %), запавшая переносица, маленький нос с открытыми вперед ноздрями (100 %), атрезия хоан, длинный выступающий фильтр (расстояние от нижней носовой точки до красной каймы верхней губы), микрогения (недоразвитая нижняя челюсть — 97 %), тонкая верхняя губа, рот в виде полумесяца, высокое арковидное небо (50 %), позднее прорезывание зубов, большие промежутки между зубами, иногда — расщелина неба. Описаны аномалии глаз — близорукость, недоразвитие роговицы, астигматизм, атрофия или колобома зрительного нерва, косоглазие, птоз. К характерным порокам конечностей относятся акромикрия (маленькие кисти и стопы: 69–95 %), ограничение подвижности локтевых суставов, фокомелия (отсутствие или значительное недоразвитие конечностей — 30 %), олигодактилия (уменьшение количества пальцев на руках и/или ногах), клинодактилия мизинцев (искривление конечной фаланги внутрь — 69 %), ограничение подвижности локтевых суставов (84 %), реже недоразвитие лучевой кости, короткие первые метатарпальные кости [1, 4].

Частым признаком является повышенное оволосение (на спине, лбу и других участках), мраморная кожа, гипоплазия сосков, краснота кончика носа и цианоз носогубной области, слабый высокий голос, судороги. Новорожденные с СКДЛ малоподвижны, редко кричат и напоминают детей с гипотиреозом.

Неврологическая симптоматика включает мышечную гипотонию (иногда гипертонус мышц нижних конечностей), оживление сухожильных рефлексов, у многих больных периодически возникают судороги. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают различные нарушения развития головного мозга: дисплазию извилин полушарий большого мозга, гипоплазию верхней височной извилины, аплазию или гипоплазию мозолистого тела, расширение желудочковой системы, размеры мозга часто уменьшены. При гистологических исследованиях часто выявляют горизонтальную исчерченность клеток

II слоя коры полушарий большого мозга и дистопию нейронов мозжечка. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают атрофию коры головного мозга, запоздалую миелинизацию, дегенерацию миелина на уровне центральных нейронов.

Из пороков внутренних органов отмечены в половине случаев врожденные пороки сердца (дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, изолированные или в сочетании с пороками крупных сосудов или клапанов сердца). Характерны пороки развития желудочно-кишечного тракта: в основном нарушения поворота кишечника (подвижная слепая кишка, общая брыжейка тонкой и толстой кишки). Пороки развития мочевой системы находят примерно у 50 % погибших больных; наиболее часто выявляют солитарные кисты или кистозную дисплазию почек, в отдельных случаях — подковообразную почку и гидронефроз. Характерны паховые и диафрагмальные грыжи, крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов. У некоторых больных была выявлена гипоплазия вилочковой железы, надпочечников.

Типичны рецидивирующие респираторные инфекции. У большинства больных выявлена нейросенсорная тугоухость.

Выделяют два варианта синдрома: первый (классический) с выраженной пренатальной гипоплазией, значительной задержкой физического и интеллектуального развития, грубыми пороками развития; второй — с аналогичными лицевыми и малыми скелетными аномалиями, но с пограничной задержкой психомоторного развития и отсутствием грубых пороков развития.

Умственная отсталость определяется практически у всех больных с СКДЛ: в 80 % случаев устанавливают имбецильность или глубокую дебильность. Однако описаны и больные с нерезко выраженным интеллектуальным дефектом (IQ = 73–75). Некоторые из них подвержены судорожным припадкам, нарушениям поведения. Они могут совершать однообразные стереотипные движения, способны к самоагрессии [1, 2].

Диагноз постнатально устанавливают на основании характерного фенотипа, а при доступности лабораторно-технической базы дополняют цитогенетической, молекулярно-генетической диагностикой. Наиболее постоянными признаками являются микробрахицефалия, синорфиз, особенности строения носа и увеличенное расстояние между его основанием и верхней губой, микромелия, гипертрихоз, отставание в физическом и нервно-психическом развитии. Обязательно исследование у новорожденного ребенка кариотипа с использованием современных методов цитогенетического анализа.

Открытым остается вопрос пренатальной диагностики данной патологии. Особую важность

имеет пренатальный скрининг в I и II триместрах. Скрининг может быть ультразвуковым (выявляет возможные аномалии плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием объемной эхографии); биохимическим (исследование маркеров крови); и комбинированным — состоит из ультразвукового и биохимического обследования.

Наиболее точные результаты в оценке риска дефектов развития плода дает применение комбинации биохимических и УЗ-исследований. В среднем точность детекции хромосомных аномалий достигает 70 % при проведении тройного биохимического теста и УЗИ, а при применении УЗИ, тройного теста и уровня РАРР-А (Pregnancy-associated Plasma Protein-A) точность повышается до 80 %. РАРР-А плазмы в дородовом контроле I и начала II триместра беременности (11–14 недели) является маркером риска развития синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода. При беременности плодом с синдромом Корнелии де Ланге в сыворотке матери и тканях плаценты не обнаруживают плацентарный белок РАРР-А или уровень его в крови в сроке 20–35 недель беременности значительно ниже нормы, что может иметь значение для пренатальной диагностики [3].

В некоторых случаях невозможно дать правильный прогноз, основываясь только лишь на данных биохимических исследований крови и УЗИ. Связано это с тем, что ни один из биохимических показателей, используемых в настоящее время, не является строго специфичным в отношении той или иной аномалии. Есть также немало случаев, когда данные УЗИ не выявляют никаких отклонений, а биохимические маркеры сигнализируют о нарушениях. В случае таких сомнений для точного диагноза нужно делать амниоцентез, биопсию ворсин хориона или прибегать к другим методам инвазивной пренатальной диагностики. В результате инвазивных методик можно провести хромосомный анализ клеток плода и дать исчерпывающий ответ относительно наличия или отсутствия отклонений.

Специфического лечения СКдЛ не существует. Применяют ноотропные средства, анаболические гормоны, витамины. По показаниям проводят противосудорожную и седативную терапию.

Прогноз для жизни неблагоприятный, большинство больных погибают в раннем детстве.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семей, в которых имеются больные. Эмпирический риск повторного рождения ребенка с СКдЛ 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 % [6, 10].

Приводим в качестве клинического примера случай рождения девочки П. в Киевском городском роддоме в 2014 г. Масса при рождении 2 400 г, длина 44 см, окружность головы 34 см, груди — 33 см, оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Матери 20 лет, наследственность не отягощена. Антенатальный анамнез: от I беременности, биохимический скрининг и УЗИ в I триместре без особенностей, на УЗИ в 19 недель беременности выявлено дизморфизм плода: непропорциональные размеры конечностей, аномалии пальцевого ряда, врожденный порок сердца. Был проведен амниоцентез и определен кариотип плода — 46 XX, патологии хромосом не выявлено. Беременность протекала на фоне анемии, плацентарной недостаточности. С 33 недель беременности наблюдается задержка внутриутробного развития плода. Роды I, патологические, путем кесарева сечения на фоне дистресса плода. Состояние после рождения средней степени тяжести за счет морфофункциональной незрелости, синдрома угнетения нервной системы. После рождения ребенок находился в отделении интенсивной терапии роддома с целью обследования и терапии.

Диагноз СКдЛ установлен сразу после рождения на основании характерного фенотипа: микробрахицефалия; тонкие сросшиеся брови; длинные загнутые ресницы; деформированные ушные раковины; маленький нос, открытые вперед ноздри, тонкая верхняя губа; микрогензия; высокое небо; маленькие кисти и стопы, недоразвитие проксимальных отделов конечностей, аномалии пальцевого ряда (укорочение пальцев, клинодактилия мизинца); мраморная кожа; гипоплазия сосков; увеличенное расстояние между основанием носа и верхней губой. Отмечается гипертрихоз, волосы на голове густые, линия роста волос на лбу расположена низко, короткая шея (рис. 1).



Рис. 1. Внешние проявления синдрома Корнелии де Ланге у девочки П.: густые волосы на голове, низко расположенная линия роста волос на лбу, густые сросшиеся брови, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями, увеличенное расстояние между основанием носа и верхней губой, тонкая верхняя губа, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, сгибательные контрактуры локтевых суставов, маленькая кисть, укороченные пальцы

Проведенные лабораторные анализы (общий анализ крови, мочи, биохимические, бактериологические исследования) — без патологии. Нейросонография: диффузный отек головного мозга, нечеткость структур головного мозга. Эхокардиография: широкий открытый артериальный проток, широкое открытое овальное окно, двухстворчатый аортальный клапан, дисплазия клапана легочной артерии, легочная гипертензия новорожденных. УЗИ органов брюшной полости: гипоплазия правой почки.

Консультирован неврологом: СКдЛ, синдром угнетения центральной нервной системы; окулистом: нечеткость контуров диска зрительного нерва; врачом-генетиком: СКдЛ, рекомендовано цитогенетическое обследование ребенка и медико-генетическое консультирование семьи. Состояние ребенка в динамике стабильное. Переведен на 10 сут жизни в отделение патологии новорожденных детской больницы для дальнейшего наблюдения и обследования в динамике с диагнозом: СКдЛ по МКБ-10 Q87.1. Врожденный порок сердца — широкий открытый артериальный проток, широкое открытое овальное окно, двухстворчатый аортальный клапан, дисплазия клапана

легочной артерии. Легочная гипертензия новорожденных. Гипоплазия правой почки. Задержка внутриутробного роста и развития по гипопластическому типу.

## ВЫВОДЫ

Значение своевременной диагностики врожденных заболеваний чрезвычайно велико. Для диагностики и верификации наследственных синдромов разной этиологии центры пренатальной диагностики должны быть оснащены комплексами современной инструментальной (проведение скринингового ультразвукового исследования с использованием объемной эхографии для изучения патологического фенотипа плода) и лабораторной диагностики: цитогенетической, молекулярно-генетической и биохимической.

Правильное понимание этиопатогенеза помогает обеспечить оптимальную адаптацию ребенка в социуме и оказать членам его семьи своевременную специализированную медико-генетическую помощь.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Бородулин В. И.* Синдромы и симптомы в клинической практике: эпонимический словарь-справочник / В. И. Бородулин, А. В. Тополянский. — М. : Эксмо, 2009. — 464 с.
2. *Козлова С. И.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. — М. : КМК, Авторская академия, 2007. — 91 с.
3. *Майоров М. В.* Новые лабораторные методы диагностики в акушерстве и гинекологии / М. В. Майоров, С. И. Жученко, О. Л. Черняк // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2013. — № 4 (68). — С. 58–59.
4. Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome / A. Selicorni, A. M. Colli, A. Passarini [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 149A. — P. 1268–1272.
5. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature / S. A. Schrier, I. Sherer, M. A. Deardorff [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 155A, № 12 — P. 3007–3024.
6. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation / A. Selicorni, S. Russo, C. Gervasini [et al.] // *Clin. Genet.* — 2007. — Vol. 72. — P. 98–108.
7. Defining morphology: standard terminology for the head and face / J. E. Allanson, C. Cunniff, H. E. Hoyme [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 149A. — P. 6–28.
8. Mutational and genotype-phenotype correlation analyses in 28 Polish patients with Cornelia de Lange syndrome / J. Yan, G. M. Saifi, T. H. Wierzbica [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 140A. — P. 1531–1541.
9. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome / E. T. Tonkin, T.-J. Wang, S. Lisgo [et al.] // *Nature Genet.* — 2004. — Vol. 36. — P. 636–641.
10. Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome / P. Marchisio, A. Selicorni, L. Pignataro [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 146A. — P. 426–432.