

Синдром Корнелии де Ланге

Н.А. Соловьева¹, Е.А. Курмаева¹, Г.А. Кулакова¹, С.Я. Волгина¹, А.А. Рудницкая²,
Р.Р. Самигуллина³, Н.М. Данилаева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская городская больница №8», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская поликлиника №4», Казань, Россия

Cornelia de Lange syndrome

N.A. Solovyeva¹, E.A. Kurmaeva¹, G.A. Kulakova¹, S.Ya. Volgina¹, A.A. Rudnitskaya²,
R.R. Samigullina³, N.M. Danilaeva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's City Hospital No. 8, Kazan, Russia;

³Children's Polyclinic No. 4, Kazan, Russia

В статье представлены результаты динамического наблюдения больного с синдромом Корнелии де Ланге. У больного с рождения были выявлены архитипичные черты лица, множественные стигмы дизэмбриогенеза, пре- и постнатальная задержка роста и перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза. В дальнейшем у ребенка прогрессировали задержка психомоторного развития, нарушения слуха и зрения. На основании проведенного обследования, консультаций специалистов, в том числе генетика, был диагностирован синдром Корнелии де Ланге. Для постановки этого диагноза достаточно специфических черт лица в совокупности с дополнительными критериями.

Ключевые слова: ребенок, синдром Корнелии де Ланге, стигмы дизэмбриогенеза, фенотипические черты.

Для цитирования: Соловьева Н.А., Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Самигуллина Р.Р., Данилаева Н.М. Синдром Корнелии де Ланге. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 211–215. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-211-215

The article presents the results of dynamic monitoring of a patient with Cornelia de Lange syndrome. The patient was born with archetypal facial features, multiple stigmas of dysembryogenesis, pre- and postnatal growth retardation and perinatal pathology of the brain in the form of spastic tetraparesis. Later, the child progressed with psychomotor development delay, hearing and vision disorders. Based on the conducted examination, consultations of specialists, including genetics, the diagnosis of «Cornelia de Lange syndrome» was established. To make this diagnosis, specific facial features in combination with additional criteria are sufficient.

Key words: Child, Cornelia de Lange syndrome, dysembryogenesis stigmas, phenotypic traits.

For citation: Solovyeva N.A., Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Volgina S.Ya., Rudnitskaya A.A., Samigullina R.R., Danilaeva N.M. Cornelia de Lange syndrome. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 211–215 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-211-215

Синдром Корнелии де Ланге — редкая врожденная патология, относящаяся к редким (орфанным) болезням, при которой ребенок рождается с множественными стигмами дизэмбриогенеза. В дальнейшем обнаруживаются мультисистемные расстройства с физическими, когнитивными и поведенческими характеристиками [1, 2]. Синдром Корнелии де Ланге впервые был описан в 1916 г. немецким врачом В. Брахманном [3]. Заболевание было названо в честь голландского педиатра Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), описавшей в 1933 г. синдром у двух девочек из неродственных семей [4].

Заболевание встречается у новорожденных с частотой от 1:30 000 до 1:10 000, соотношение мальчиков и девочек 1:1. Согласно базе данных Европейской сети надзора за врожденными аномалиями развития распространенность тяжелого фенотипа составила 1 на 81 000 новорожденных.

Синдром Корнелии де Ланге — клинически и генетически гетерогенное расстройство развития. Клинические проявления включают типичный дисморфизм лица, задержку роста, когнитивные нарушения, дефекты конечностей и другие системные поражения [5, 6]. Изучение генетической основы

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9687–4583
e-mail: Nailya-soloveva@mail.ru

Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0873–8037

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1741–2629

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309

Данилаева Надежда Максимовна — студентка V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2362–0275

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Рудницкая Ангелина Алексеевна — невролог Детской городской больницы №8 г. Казани, ORCID: 0000–0001–8868–2613

420061 Казань, ул. Галеева, д. 11
Самигуллина Роза Ришатовна — врач-педиатр, зав. педиатрическим отделением Детской поликлиники №4 г. Казани, ORCID: 0000–0003–4571–8756

420032 Казань, ул. Лукницкого, д. 4

синдрома Корнелии де Ланге привело к улучшению диагностики и расширению фенотипических проявлений (см. таблицу). Выявлены мутации в генах *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* и *HDAC8*, кодирующих регуляторы или структурные компоненты когезина. Синдром Корнелии де Ланге отнесен к когезинопатиям [7–12]. Данный синдром наследуются ауто-сомно-доминантным образом при мутациях в генах *NIPBL*, *RAD21*, *SMC3* и *BRD4*, а X-сцеплено наследуются при мутациях в генах *HDAC8* и *SMC1A* [2]. Зарегистрировано пять вариантов *de novo* в гене *ANKRD11* у лиц с неклассическим фенотипом [13].

Группа международных экспертов, представляющих Научно-консультативный совет, Всемирную федерацию группы поддержки синдрома Корнелии де Ланге, представила согласованные критерии его идентификации. Выделяют два фенотипических варианта синдрома:

1) классический вариант характеризуется значительной задержкой физического и умственного развития, грубыми пороками;

2) неклассический вариант сопровождается аналогичными лицевыми и малыми скелетными аномалиями, пограничной задержкой психомоторного развития, крупные пороки развития отсутствуют [1, 13].

Рекомендованы две группы диагностических критериев. К главным признакам (по 2 балла при наличии) относят следующие (см. рисунок): 1) синофриз и/или густые брови; 2) короткий нос, вогнутый носовой гребень и/или вздернутый кончик носа; 3) длинный и/или гладкий филтрум; 4) тонкую верхнюю губу и/или опущенные уголки рта; 5) олигодактилию рук и/или адактилию; 6) врожденную диафрагмальную грыжу. К дополнительным признакам (по 1 баллу при их наличии) относят: 1) глобальную задержку развития и/или

интеллектуальную инвалидность; 2) пренатальную задержку роста; 3) постнатальную задержку роста; 4) микроцефалию (пренатально и/или постнатально); 5) маленькие руки и/или ножки; 6) короткий пятый палец; 7) гирсутизм.

Оценка ≥ 11 баллов указывает на классический вариант, если имеются, по крайней мере, три главных признака (оценка ≥ 11 баллов подтверждает диагноз независимо от того, можно ли найти патогенный вариант в одном из известных генов). Оценка 9–10 баллов указывает на неклассическую форму синдрома, если имеются хотя бы два главных признака. Оценка ≥ 4 баллов достаточна, чтобы оправдать молекулярное тестирование, если имеется по крайней мере один главный признак, тогда как оценка < 4 баллов недостаточна для указания на такое тестирование. Для постановки диагноза достаточно специфических черт лица в совокупности с дополнительными критериями [13].

Клинический случай. Ребенок родился с массой 2470 г, от третьей беременности и первых родов. При антенатальном скрининге диагностирован малый для гестационного возраста плод. В послеродовом периоде переведен на 2-й этап выхаживания и выписан на 3-й неделе жизни на педиатрический участок с диагнозом: недоношенность 36 нед. Перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза (?). Стигмы дизэмбриогенеза. Лучевая косорукость.

При общем осмотре педиатр отметил особенный габитус: короткая шея, низкая линия роста волос; скошенный лоб; густые, выгнутые брови, синофриз; большие глаза, длинные ресницы, слабый птоз верхних век; широкая западающая переносица, ноздри несколько вывернуты; сглаженность носогубной

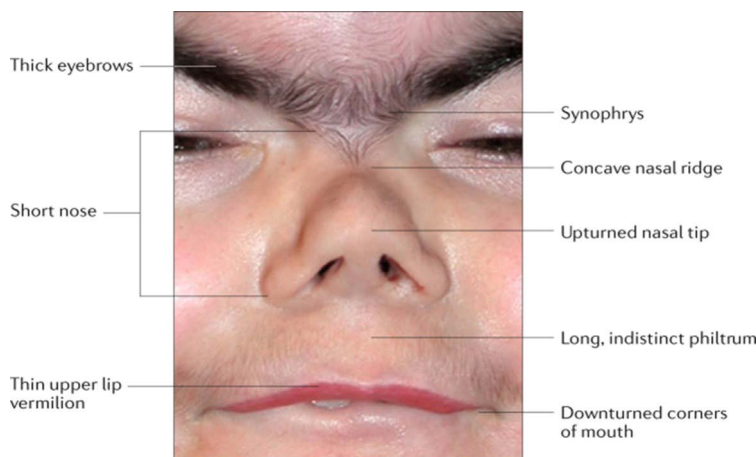


Рисунок. Кардинальные черты синдрома Корнелии де Ланге [13].

Synophrys — сросшиеся брови по средней линии; thick eyebrows — густые брови; short nose — короткий нос; concave nasal ridge — вогнутый носовой гребень; upturned nasal tip — вздернутый кончик носа; long, indistinct philtrum — длинный и гладкий филтрум; thin upper lip vermillion — тонкая верхняя губа; downturned corners of mouth — опущенные уголки рта.

Figure. Cardinal features of Cornelia de Lange syndrome [13].

Таблица. Сравнение основных клинических характеристик у лиц с мутациями в разных генах, ассоциированных с синдромом Корнелии де Ланге [13]

Table. Comparison of main clinical characteristics in individuals with mutations in various genes associated with Cornelia de Lange syndrome

Параметр	HPO ID*	NIPBL	SMC1A	SMC3	BRD4	HDAC8	RAD21	ANKRD11
Рост								
IUGR	0001511	+++	++	+	++	++	++	
Низкий рост	0004322	+++	++	++	+	+	++	++
Микроцефалия	0000252	++++	++	++	++	+	++	+
Черепно-лицевые особенности								
Брахицефалия	0000248	++	+	+++	+	+++	++	+
Низкая передняя линия роста волос	0000294	+++	+++	+++	++	++	+	+
Изогнутые густые брови	0002253, 0000574	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Synophrys	0000664	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Длинные ресницы	0000527	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Вдавленная переносица носа	0005280	+++	+	+	+	+	+	^a
Вздёрнутый нос	0000463	+++	++	++	++	+++	+++	+
Широкий кончик носа	0000455	++	++	+++	+	+		++
Длинный гладкий филтрум	0000343, 0000319	+++	++	++	++	++	++	++
Тонкая верхняя губа	0000219	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Опущенные уголки рта	0002714	++++	+++	++	+	++	+++	
Готическое небо	0000218	++	+	+	+	+	++	+
Широко расположенные зубы	0000687	+++	+	+		++		^b
Микрогнатия	0000347	+++	+	+	++	++	+	
Низко посаженные и деформированные уши	0000369, 0000377	++	+	+		+	+	
Туловище и конечности								
Олигодактилия и адактилия (руки)	0012165, 0009776	+						
Маленькие руки	0200055	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Проксимально расположенные большие пальцы	0009623	++	+	+++	+++	+++	+	
Клинодактилия, или короткий пятый палец	0004209, 0009237	+++	+	++	+	++	+++	++
Маленькие ступни	0001773	++++	++	+++	NR	+++	+++	+
Гирсутизм	0001007	+++	+++	++++		+	++	++
Сердечно-сосудистые аномалии	0002564	+	+	+	+	+	+	
Аномалии позвоночника	0003468			+			++	+++
Когнитивные функции и поведение								
Умственная отсталость (любой степени)	0001249	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
РАС	0000729	+	+	+		+	+	+
Самоповреждающее поведение	0100716	+++	+	NR	+	+		++
Стереотипные движения	0000733	++	++	NR	NR			

Примечание. РАС — расстройство аутистического спектра; HPO ID — идентификатор онтологии фенотипа человека; IUGR — задержка внутриутробного роста; NR — не сообщается. ++++ ≥90%; +++ 70–89%; ++ 50–69%; + 20–49%; — <20%. ^a — выступающая переносица носа; ^b — макродонтия (зубы крупнее нормальных).

складки; узкая кайма губ, низкосожаженные ушные раковины, бледная, с мраморным оттенком кожа; укорочение и дугообразное искривление левого предплечья; малые размеры пениса. В связи с выявлением повышения мышечного тонуса, нистагма ребенок был направлен на консультацию к неврологу, который установил наличие миодриазиса, миоза, вертикального разностояния глазных яблок, нистагма; диффузного повышения мышечного тонуса по пирамидному типу, спастичности проприоцептивных рефлексов, опоры на «цыпочки», патологических рефлексов с рук Россомо–Вендеровича. Заключение: перинатальная патология центральной нервной системы в форме спастического тетрапареза. Врожденный нистагм (?). Ребенок был направлен на консультацию к генетику, который диагностировал «Q89.8 Другие уточненные врожденные аномалии». Рекомендовано обследование: кариотипирование.

В возрасте 4,5 мес у ребенка появились приступы остановки дыхания и диффузного цианоза на фоне плача, в связи с чем направлен в неврологическое отделение. Проведено обследование: по результатам электроэнцефалограммы сна данных в пользу эпилептического пароксизма нет. При офтальмологическом осмотре выявлены признаки функциональной слабости фоторецепторного аппарата сетчатки левого глаза; функция зрительных нервов сохранена в достаточной степени; дисфункция центральных зрительных образований с преимущественной слабостью структур зрительной коры левого полушария головного мозга. По данным эхокардиографии, сердце сформировано правильно, функционирует открытое овальное окно. Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, почек патологии не выявило. Выписан с диагнозом: перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза. Частичная атрофия зрительного нерва, врожденный горизонтальный нистагм. Аффективно-респираторные пароксизмы. Открытое овальное окно.

При динамическом наблюдении отмечается прогрессирование отставания в психомоторном развитии. В возрасте 9 мес не переворачивается, не сидит и не ползает, сохраняются глазодвигательные нарушения. При стационарном обследовании в возрасте 12 мес выставлен диагноз: перинатальная патология

головного мозга в форме спастического тетрапареза, отставание в психомоторном развитии. Частичная атрофия зрительного нерва, врожденный горизонтальный нистагм. Двусторонняя тугоухость.

В возрасте 2 лет появились жалобы на ежедневные приступы с запрокидыванием головы назад, заведением глаз наверх. При электроэнцефалографии зарегистрирована эпилептиформная активность. Для купирования приступов назначена вальпроевая кислота. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки легкой перивентрикулярной лейкомаляции, расширения ретроцеребеллярного пространства и *cava magna*, ротационного подвывиха позвонков C_I–C_{II}.

С учетом анамнестических данных (пренатальная и постнатальная задержка роста), характерного внешнего вида, отставания психомоторного развития, наличия судорожного синдрома и нарушений поведения (приступы истерик и агрессии) был клинически выставлен диагноз: синдром Корнелии де Ланге. Проведено кариотипирование: GTG, 11 метафаз, кариотип 46, XY нормальный мужской, без патологии.

С целью определения фенотипического варианта синдрома Корнелии де Ланге проведена балльная оценка с использованием согласительных критериев идентификации синдрома: пренатальная задержка роста (1 балл) и постнатальная задержка роста (1 балл), брови густые, выгнутые, синофриз (2 балла); широкая западающая переносица, ноздри несколько вывернуты (2 балла); гладкий фильтр (2 балла); узкая кайма губ (2 балла); отставание психомоторного развития (1 балл). Более того, у больного выявлены с рождения и иные фенотипические проявления синдрома Корнелии де Ланге, описанные в литературе [2, 13]: деформированные ушные раковины, длинные загнутые ресницы, ограничение подвижности локтевых суставов (лучевая косорукость), мраморность кожного покрова, судороги, гипоплазия гениталий у мальчика; аномалии глаз — атрофия зрительного нерва, врожденный нистагм. Таким образом, наличие оценки 11 диагностических баллов в отсутствие пороков развития внутренних органов дают возможность отнести представленный клинический случай к неклассическому варианту синдрома Корнелии де Ланге.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бугаенко О.А. Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики). Медицинский вестник юга России 2018; 9(2): 110–115. [Bugaenko O.A. Syndrome of Cornelia de Lange: clinic, diagnostics, treatment (case report). Meditsinskii vestnik yuga Rossii 2018; 9(2): 110–115. (in Russ.)] DOI: 10.21886/2219–8075–2018–9–2–110–115
2. Балакирева Е.А., Улезько А.А., Плетенская С.Р., Халаимова О.А., Хатамова Х.А., Сарычева М.В. и др. Синдром Корнелии де Ланге. Клинический случай у ребенка

из двойни. Международный научно-исследовательский журнал 2022; 1(115): 75–79. [Balakireva E.A., Ulez'ko A.A., Pletenskaja S.R., Halaimova O.A., Hatamova H.A., Sarycheva M.V. et al. Cornelia de Lange syndrome. A clinical case of a twin child. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal 2022; 1 (115): 75–79. (in Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2022.115.1.055

3. Brachmann W. Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch ulnadefekt, mit symmetrischer flughautbildung in den ellenbeugen, sowie anderen abnormitäten (zwerghaftigkeit,

- halsrippen, behaarung). *Jarb Kinder Phys Erzie* 1916; 84: 225–235
4. *De Lange C.* Sur un type nouveau de degenerescence (typus amstelodamensis). *Arch Med Enfants* 1933; 36: 713–719
 5. *Palencia Torres L.R., Santaella Pantoja J.B., Zamudio Acosta Y.C., Rondón Jiménez N.D.* Síndrome de Cornelia de Lange y su relación con la erupción dentaria. *Análisis caso clínico. Revista de Odontopediatría Latinoamericana* 2022; 12(1). DOI: 10.47990/alop.v12i1.367
 6. *Dowsett L., Porras A.R., Kruszka P., Davis B., Hu T., Honey E. et al.* Cornelia de Lange Syndrome in Diverse Populations. *Dowsett Am J Med Genet A* 2019; 179(2): 150–158. DOI: 10.1002/ajmg.a.61033
 7. *Deardorff M.A., Wilde J.J., Albrecht M., Dickinson E., Tennstedt S., Braunholz D. et al.* RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90(6): 1014–1027. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.04.019
 8. *Olley G., Ansari M., Bengani H., Grimes G.R., Rhodes J., von Kriegsheim A. et al.* BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nat Genet* 2018; 50(3): 329–332. DOI: 10.1038/s41588-018-0042-y
 9. *Panaitescu A.M., Duta S., Gica N., Botezatu R., Nedelea F., Peltecu G., Veduta A.* A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(1): 142. DOI: 10.3390/diagnostics11010142
 10. *Dowsett L., Porras A.R., Kruszka P., Davis B., Hu T., Honey E. et al.* Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* 2019; 179(2): 150–158. DOI: 10.1002/ajmg.a.61033
 11. *Oliver C., Groves L., Hansen B.D., Salehi M., Kheradmand S., Carrico C.S. et al.* Cornelia de Lange syndrome and the Cohesin complex: Abstracts of the 9th Biennale of the Scientific and Educational Virtual Symposium 2020. *Am J Med Genet A* 2022; 188(3): 1005–1014. DOI: 10.1002/ajmg.a.62591
 12. *Deardorff M.A., Noon S.E., Krantz I.D.* Cornelia de Lange Syndrome. In: *Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M.* GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/> Ссылка активна на 28.08.2022
 13. *Kline A.D., Moss J.F., Selicorni A., Bisgaard A.M., Deardorff M.A., Gillett P.M. et al.* Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet* 2018; 19(10): 649–666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.