

©**О. В. Омельченко, А. Ф. Шипко, М. І. Стрелкова**

*Харківський національний медичний університет*

### **ВИПАДОК СИНДРОМУ КОРНЕЛІЇ ДЕ ЛАНГЕ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

**ВИПАДОК СИНДРОМУ КОРНЕЛІЇ ДЕ ЛАНГЕ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ).** Стаття присвячена рідкісному синдрому з неясним ходом успадкування. Описуються етіологія, фенотипічні ознаки, симптоми, на підставі яких педіатр і генетик можуть запідозрити амстердамську карликовість. Стисло викладені загальні принципи лікування. Наведено клінічне спостереження в дитини А. віком 6 років з поліорганным ураженням.

**СЛУЧАЙ СИНДРОМА КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).** 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 А. в возрасте 6 лет с полиорганным поражением.

**CASE OF SYNDROME OF CORNELIA DE LANGE (CLINICAL OBSERVATIONS).** 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 V. 6 years old with multiple organ failure was conducted.

**Ключові слова:** амстердамська карликовість, синдром Корнелії де Ланге, діти.

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

**Key words:** Amsterdam dwarfism, Cornelia de Lange syndrome, children.

Синдром Корнелії де Ланге (амстердамська карликовість) вперше описаний у Голландії в 1933 р. педіатром К. de Lange у 2 дівчаток з неспоріднених сімей. У 1985 р. Дж. Опітц описав значну кількість випадків синдрому Корнелії де Ланге з різними хромосомними порушеннями. До теперішнього часу є описи більше 400 хворих у різних країнах.

Дані про популяційну частоту синдрому значно варіюють - від 1:30 000 новонароджених до 1:10 000-12 000 [1].

Етіологія синдрому до кінця не вивчена. Тип успадкування не уточнений. Більшість випадків захворювання спорадичні. Поряд із цим є сім'ї з ураженими сибсами (без хромосомної патології), що дозволяє деяким авторам висловлювати думку про аутосомно-рецесивне успадкування синдрому [2]. Відомі також випадки, коли захворювання передається від батьків, які мають неглибокий дефект і соматичні риси синдрому [3].

Клінічна картина захворювання в типових випадках достатньо характерна. Відзначають виражену своєрідність у будові обличчя: густі зрощені брови, довгі густі загнуті вії, короткий ніс з розгорнутими вперед ніздрями і втиснутим переніссям, збільшена відстань між основою носа і верхньою губою, тонкі губи з опущеними кутами рота. Череп зменшений, брахіцефалічної форми. Довжина і маса тіла хворих значно відстають від норми. Характерні аномалії будови верхніх кінцівок [4].

Розумова відсталість визначається практично у всіх хворих з даним синдромом: у 80 % випадків встановлюють імбецильність або глибоку дебільність. Однак описано і хворих з нерізно вираженим інтелектуальним дефектом (IQ=73-75) [6].

Діагноз синдрому Корнелії де Ланге не завжди простий, тому що зустрічаються розумово відсталі діти з невеликим числом аномалій, що входять у даний син-

дром. Діагностика синдрому ускладнена, оскільки здійснюється на підставі тільки фенотипічних ознак [4].

Специфічного лікування не існує. Проводять симптоматичну, протисудомну і седативну терапію. Застосовують ноотропи, анаболічні гормони (неробол, ретаболіл), вітаміни [2].

*Клінічне спостереження.*

Дівчинка А. віком 6 років була госпіталізована в клініку зі скаргами матері на: млявість, слабкість, блювання, відрижку, запори, відставання в рості, опущення повік, зниження гостроти зору.

Анамнез життя і захворювання: народилася від другої вагітності, що перебігала із загрозою переривання в термін 21 тиждень гестації. При виконанні УЗД плода на 22 тижні гестації виявлено синдром множинних уроджених вад розвитку. Проведено амніоцентез із подальшим цитогенетичним дослідженням (хромосомної патології у плода не виявлено). Перші пологи проходили шляхом операції кесаревого розтину в термін 37 тижнів (тазове передлежання плода, маловоддя). Народилася в асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 5-7 балів. Маса при народженні - 1700 г. На 2 добу переведена в міський перинатальний центр з діагнозом - гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, середньої тяжкості, синдром лікворо-динамічних порушень, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, симетрична форма. Оглянута генетиком, і на підставі особливостей фенотипу діагностовано синдром Корнелії де Ланге.

В динаміці - психомоторний, статокінетичний, фізичний розвиток з грубою затримкою, запізнення прорізування зубів.

Перша вагітність закінчилася самовільним абортom на 6 тижні гестації.

Родовід обтяжений мультифакторіальним захворюванням: у матері - варикозне розширення вен

нижніх кінцівок, кістозно-фіброзна мастопатія, в батька - виразкова хвороба цибулини дванадцятипалої кишки. Сестра 1 рік здорова.

У віці 2-х років перебувала на обстеженні в ендокринологічному відділенні, де після дослідження базального рівня соматотропного гормону та проведення провокаційної проби з клофеліном встановлено діагноз - соматотропна недостатність. Із замісною метою призначено гормон росту - генотропін у дозі 0,4 мг на добу.

При госпіталізації в стаціонар загальний стан тяжкий, дівчинка млява, адинамічна. Відстає у фізичному розвитку за росто-ваговими показниками на <2.9 SDS. Груба затримка темпів статокінетичного, психомовного та інтелектуального розвитку. Шкірні покриви бліді, з мармуровим малюнком, холодні на дотик. Тони серця ритмічні, вислуховується функціональний систолічний шум з максимумом на верхівці й у ІІІ міжребер'ї. При пальпації - живіт м'який, помірно болючий в епігастрії. Печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, край гладкий, закруглений. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання регулярне, вільне, безболісне. Сеча жовтого кольору, прозора, в достатньому обсязі. Схильність до закріпів.

Фенотип: мікробрахіцефалія, лінія росту волосся на лобі розташована низько, синофриз (тонкі, густі брови), довгі, загнуті вії, двосторонній птоз, маленький ніс, тонкі губи, мікрогенія, високе піднебіння, деформовані вушні раковини, олігодактилія, маленькі кисті й стопи, короткі та деформовані пальці лівої кисті, циліндрична грудна клітка, гіпертрихоз.

Неврологічний статус: відсутність продуктивного контакту з оточуючими, малоемоційна, м'язова гіпотонія, пожвавлення сухожильних рефлексів, розумова відсталість.

*Додаткові методи обстеження:*

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 89 г/л, еритроцити -  $3,010^{12}/л$ , кольоровий показник - 0,89, місцями

мікро- і макроцити, еритроцити частково гіпохромні, анізоцитоз, лейкоцити -  $6,210^9/л$ , п/я - 2 %, с/я - 27 %, лімфоцити - 63 %, моноцити - 7 %, ШОЕ - 5 мм/год.

Функціональні проби печінки, рівень глюкози крові, клінічний аналіз сечі - в межах вікової норми.

Рівень піку гормону росту в крові - 4 нг/мл. При проведенні провокаційної проби з клофеліном пік викиду гормону росту > 7 нг/мл.

ДПЕХОКГ - мінімальний зворотний потік крові на трикуспідальному клапані, аномальна хорда лівого шлуночка.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: єдина ліва нирка (перфузія задовільна).

ЕЕГ: пароксизмальна активність у вигляді низькоамплітудних дифузних гострих хвиль на тлі дисфункції нижньостовбурових структур.

Ехо-ЕГ: ознаки лікворної гіпертензії.

Молекулярний аналіз: досліджені поліморфні варіанти генів системи ферментів фолатного циклу. Встановлено генотип: ген MTHFR 677 CT (гетерозигота), ген MTRR 66 GG (гетерозигота).

Каріотип 46, XX, G - C - окр. 1 % хромосомної нестабільності.

На підставі скарг, анамнезу життя і захворювання, особливостей фенотипу, неврологічного статусу, клінічної картини, родоводу, даних додаткових і лабораторних методів дослідження у дитини встановлено діагноз - синдром Корнелії де Ланге. Спадковий тромбофілічний стан (гетерозиготний компаунд поліморфних варіантів генів MTHFR, MTRR). Соматотропна недостатність. Аномалія сечовивідної системи (єдина ліва нирка). Дефіцитна анемія змішаного генезу, середнього ступеня тяжкості. Трикуспідальна регургіація I ступеня. Міопія високого ступеня. Синдром подразненого кишечника без діареї.

Отримувала седативну терапію, ноотропи, вітамінотерапію, гормон росту. Перебуває під наглядом генетиків і ендокринологів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Schrier S. A. 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 // American Journal of Medical Genetics Part A. - 2011. - Т. 155. - №. 12. - С. 3007-3024
3. Гинтер Е. К. Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. - М. : Медицина, 2003. - 448 с.
4. Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика / И. Ф. Жимулев. - Новосибирск : Сиб. унив. изд-во, 2002. - 459 с.
5. Козлова С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. - М., 2007. - 254 с.
6. Современные методы пренатальной диагностики хромосомных заболеваний / В. С. Горин, В. Н. Серов, С. Г. Жабин [и др.] // Вестн. Рос. асоц. акушеров-гинекологов. - 2000. - № 3. - С. 47-52.

Отримано 17.02.15