گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۰ مهر و آبان سال ۱۳۸۶ (۱۲۱-۱۱۶)

سندرم Cornelia de Lange و معرفی یک مورد شیرخوار مبتلا

جواد غفاری(M.D.)*+ وجیهه غفاری(M.D.)** محمدرضا فریبرزی(M.D.)***

چکیده

سندرم کورنلیا دلانژه (Cornelia de Lange) یک سندرم نادر مادرزادی همراه با ناهنجاری‌های متعدد از جمله ناهنجاری‌های صورت، رویش غیرعادی مو(Hirsutism)، اختلال رشد قدی و وزنی و دور سر، نقایص قلبی، نقایص گوارشی، کلیوی و ناهنجاری اندام‌ها می‌باشد. شیوع بیماری ۱ به ۳۰۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰۰ می‌باشد. تشخیص این سندرم اساسا بر مبنای علائم بالینی است و اصولا بیماری به دو شکل اتوزوم غالب و وابسته به کروموزوم X می‌باشد و جهش در ژن‌های NIPBL و SMC1L1 دیده می‌شود. هدف از این مقاله، معرفی یک مورد از سندرم فوق می‌باشد.

واژه های کلیدی : سندرم، Cornelia de Lange، اختلال رشد

مقدمه

سندرم کورنلیا دلانژه Cornelia de Lange Syndrome (CDLS) یک اختلال تکاملی هتروژن با ویژگی‌های ناهنجاری‌های صورت، اختلالات اندام فوقانی، رویش غیرعادی مو، نقایص قلبی، اختلال رشد فیزیکی و عقلی و اختلالات گوارشی می‌باشد که برای اولین بار در ۹۰ سال قبل یعنی در سال ۱۹۱۶ توسط براچمن (Brachmann) و در سال‌های بعد یعنی در سال ۱۹۳۳ توسط دلانژه (De Lange) شرح داده شده است که به عنوان سندرم براچمن دلانژه (Brachmann-De Lange) نیز گفته می‌شود(۱،۲). شیوع بیماری از ۱ به ۳۰۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰۰ تولد زنده متفاوت می‌باشد(۳). اغلب موارد این بیماری به شکل تک‌گیر(Sporadic) منتقل می‌شود.

علائم اصلی و متمایز کننده بیماری شامل ابروهای پر پشت به هم متصل شده (Synophrys)، مژک‌های پلکی بلند، لب فوقانی نازک تر با زاویه‌های لبی پایین قرارگرفته همراه باعلائم دیگر ذکرشده فوق می‌باشد(۴).

علائم در اندام فوقانی شامل تغییرات ظریف انگشتان و استخوان‌های بین مچ دست و انگشتان (Metacarpus) و دستان کوتاه همراه با عدم وجود یک یا چند انگشت (Oligodactyly) و کوتاهی شدید اندام می‌باشد. علائم گوارشی شامل بازگشت مواد (Reflux) از معده به مری و قوس عمیق کام بوده و در دستگاه ادراری- تناسلی به شکل نهان بیضگی (Cryptorchidism) و بازشدن مجرای‌ادراری در زیرآلت

* فوق تخصص آلرژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** فوق تخصص نوزادان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** دستیار اطفال دانشگاه علوم پزشکی مازندران
+ ✉ **مولف مسئول** : ساری- خیابان پاسداران، مرکز آموزش درمانی بوعلی

تاریخ دریافت : ۸۵/۱۱/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۱۲/۲۱ تاریخ تصویب: ۸۶/۴/۱۲

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

تناسلی (Hypospadias) دیده می‌شود. نقایص دیواره قلبی و فتق دیافراگمی از علائم دیگر این سندرم می‌باشند. تاخیر رشد (شامل قد و وزن و دور سر) از علائم اصلی می‌باشد و قبل از تولد شروع می گردد(۵).

ضریب هوشی اغلب شدیدا پایین است و طیف ضریب هوشی بین ۸۶-۳۰ و به طور متوسط ۵۳ می‌باشد(۶).

بسیاری از بیماران دارای رفتاری مشابه سکوت مرضی (Autism) و همچنین رفتارهای خود آزاری هستند(۷).

بیماران با علائم کلاسیک به راحتی تشخیص داده می‌شوند اما این سندرم دارای طیف متفاوتی از علائم خفیف تا کلاسیک می‌باشد(۹،۸). علت ژنتیکی سندرم فوق اخیرا شناسایی شده است، NIPBL و SMC1L1 تنها ژن‌هایی هستند که اخیرا در ارتباط با علت CDLS شناخته شده‌اند. جهش در NIPBL در ۵۰ درصد از موارد سندرم و جهش SMC1L1 در درصد بسیار کم‌تری از این سندرم دیده می‌شود. اصولا بیماری به دو فرم اتوزوم غالب و وابسته به کروموزوم X می‌باشد(۱۱،۱۰). مواردی از انتقال سندرم به شکل اتوزوم غالب مطرح شده است که معمولا والدین بدون علائم بیماری هستند و نظریه موزائیسم رده سلول‌های زایا را مطرح کرده‌اند(۱۲).

معرفی بیمار

شیرخوار دختر۴۵ روزه‌ای به نام ن-ا ساکن یکی از شهرهای استان مازندران است، که به علت اختلال رشد (عدم وزن‌گیری) در بیمارستان بوعلی سینا بستری گردید. وی حاصل زایمان سزارین از مادری با سن ۳۵ سال، ترم با وزن تولد ۲۵۰۰ گرم با آپگار۷ (دقیقه پنجم) و دور سر ۳۲ سانتی‌متر و قد ۴۸ سانتی‌متر است که در ابتدای تولد به علت تنگی نفس و زجر تنفسی و تغییر رنگ قابل به آبی پوست(Cyanosis) به مدت یک هفته در بخش نوزادان بستری شد و با حال عمومی خوب مرخص گردید. از معیارهای فوق به جز اندازه قد که در حد طبیعی بوده‌اند، اندازه‌های دور سر و وزن کم‌تر از حد طبیعی شده‌اند بنابراین یک حالت SGA غیر قرینه را دارا بوده است. بیماری خاصی در مادر و یا پدر بیمار دیده نشده است و والدین با یکدیگر نسبت نداشته‌اند. در سونوگرافی انجام شده در دوران بارداری (یک ماه قبل از زایمان) اتساع لگنچه کلیه چپ به وسیله ادرار و افزایش غیرعادی مایع آمنیوتیک را گزارش کردند ولی در سونوگرافی انجام شده در زمان بستری، وضعیت کلیه و سیستم ادراری، طبیعی گزارش شده است. شیرخوار فرزند اول خانواده است که در ۴۵ روزگی به علت عدم وزن‌گیری مناسب جهت پی‌گیری آورده شده است. در معاینات انجام شده وزن ۲۷۰۰ گرم و قد ۴۸ سانتی‌متر ودور سر ۳۲ سانتی‌متر داشته است که علی رغم گذشت زمان ۴۵ روز و استفاده ازشیرخشک و شیر مادر عدم رشد مناسب را نشان می‌دهد، تمام اندازه‌های رشدی بیمار فوق زیر صدک ۳ در صد قرار دارند. در معاینات بالینی علاوه بر اختلال رشد فیزیکی مطرح شده که عدم رشد قد، کوچک بودن سر و کم وزنی بوده است، در این بیمار ضایعات قارچی دهان (برفک) دیده شده است که قبلا ۲ بار تکرار شده است ولی به درمان با نیستاتین پاسخ مناسبی داده است. از علائم دیگر، عمیق بودن کام بیمار، استخوانی شدن مادرزادی درزهای جمجمه‌ای (Craniosynostosis) با ملاج کوچک قدامی (کم‌تر از نیم سانتی‌متر) و بسته بودن ملاج خلفی (تائید شده در رادیوگرافی) (شکل‌شماره۱)، ابروهای پر پشت به هم پیوسته، مژه های بلند پلکی وگوشه دهان پایین آمده می‌باشند. پرمویی (هیرسوتیسم) واضح در ناحیه پیشانی، پشت و اندام‌های بیمار دیده می‌شود (شکل شماره ۲) و خط رویش موی سر در پیشانی و پس سر پایین‌تر از حد

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

معمول قرار گرفته است. افزایش غیرعادی فاصله بین دو عضو (Hypertelorism) همراه با افتادگی خفیف پلک و ضایعات عروقی (همانژیوم) در ناحیه پیشانی در بیمار دیده می‌شود(شکل شماره۲). تغییرات دیده شده در اندام فوقانی و تحتانی بیمار به شکل به هم چسبیدگی انگشتان و اولین متاکارپ کوتاه (کوتاهی شست) و انحراف دائمی (Clinodactyly) انگشت پنجم دیده می‌شود (شکل‌های شماره ۳و۴). در کف دست خط عرضی واحد (Simian Line) وجود داشته است. در معاینه شکم نکته خاصی نداشته است و دستگاه تناسلی دخترانه و به ظاهر طبیعی داشته است. پرتونگاری ساده قفسه سینه، طبیعی بوده است. معاینه چشم که توسط چشم پزشک به عمل آمده است، طبیعی گزارش شده است. بیمار فوق در سن ۹۰ روزگی (۳ماهه) یعنی بعد از گذشت یک ماه و نیم از بستری اول مجدداً به علت حال عمومی بد و با تشخیص عفونت خون (Septicemia) مجدداً در بخش اطفال بستری گردید و تحت درمان با آنتی بیوتیک‌ها و درمان‌های حمایتی قرار گرفت اما به دلیل حال عمومی وخیم بعد از ۱ روز بستری در گذشت. خلاصه نتایج آزمایشگاهی بیمار در جدول شماره ۱ آمده است.



تصویر شماره ۱: کرانیوسینوستوزیس



تصویر شماره ۲ : ابروهای پرپشت کمانی به هم وصل شده، پل بینی فرورفته، خط رویش پیشانی پائین تر



تصویر شماره ۳ : پرمویی ساق پا و به هم چسبیدگی انگشت دوم و سوم پا



تصویر شماره ٤ : کوتاهی اولین متاکارپ و کلینوداکتیلی انگشت پنجم

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir

جدول شماره ۱: نتایج آزمایشگاهی بیمار معرفی شده

WBC=8600	Plt=288000	BUN=28	U/A=normal	BS=86
RBC=3490000	ESR=7	Crtinin=0.7	Hb=11.4	Hct=32.7

Plt=Platelet Hb=Hemoglobin Hct=Hematocrite U/A=Urinalysis
BS= Blood Sugar

بحث

سندرم Cornelia de Lange یک بیماری ژنتیکی است که علت آن اخیرا شناسایی شده‌اند، NIPBL و SMC1L1 تنها ژن‌هایی هستند که اخیرا در ارتباط با علت CDLS شناخته شده‌اند. اصولا بیماری به دو فرم اتوزوم غالب و وابسته به کروموزوم X می‌باشد این سندرم به اشکال مختلف از نوع کلاسیک (دارای تمام علائم) تا نوع خفیف‌تر که دارای علائم کمتر و طول عمر بیش‌ترمی‌باشد، متفاوت است. ویژگی بیماری عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌های اندام می‌باشد(۲،۱). در بیمار ما با توجه به شدت درگیری (بسیار پایین بودن اندازه‌های رشد) و همچنین به دنبال عفونت شدیدی که در ۳ ماهگی پیدا کرده است، سیر خیلی سریع داشته و به درمان موجود جواب نداده است.

(البته یکی از علت‌های آن تاخیر در آوردن شیرخوار به بیمارستان بوده است و گرنه اگر در مراحل اولیه آورده می‌شد شاید درمان‌ها موثر واقع می‌شدند).

علایم بیماری دارای ویژگی‌های خط رویش پایین موی پیشانی و پس سری، ابروهای پرپشت و کمی کمان‌دار و متصل در خط وسط (Synophrys) همراه با گوش‌های پایین قرار گرفته، می‌باشد. پرمویی بدن یا هیرسوتیسم در ناحیه پیشانی، سر، پشت و ناحیه کمری و اندام تحتانی دیده می‌شود که این علامت‌ها در بیمار مطرح شده ما به وضوح دیده می‌شود (شکل شماره۱). بر روی پیشانی بیمار همانژیوم به Port vein دیده می‌شود که مشابه آن بر روی ناحیه کمری نیز دیده شده است که می‌تواند از علائم همراه این سندرم باشد و یا این‌که با آن همراهی داشته باشد زیرا این علامت در گزارش‌های دیگر دیده نشده است. در این سندرم پل بینی فرورفته و پره‌های بینی (Nostrils) به سمت خارج برگشته است. کوچک بودن سر از اختصاصات بارز این سندرم است، همچنین عدم وزن‌گیری مناسب (علی‌رغم این‌که از شیر مادر و شیر خشک با هم استفاده کرده است) و رشد قدی که در بیمار ما نیز کاملاً مشهود می‌باشد. صدای‌گریه بم(Low pitch) دراین بیمار شنیده می‌شود. فیلترم صاف و بلند، لب‌های نازک و گردن کوتاه هم از دیگر علائم این سندرم است که در بیمار مشاهده شد. ممکن است در اندام‌ها، عدم وجود یک یا چند انگشت،کوتاهی عضو(Micromelia) و عدم وجود مادرزادی سنجش پروگزیمال اندام (Phocomelia) وجود داشته باشد که این علائم در بیمار فوق دیده نشد. اما ناهنجاری‌های دیگری که در این سندرم دیده می‌شود و در بیمار ما نیز وجود داشته است شامل تغییرات اندام فوقانی و تحتانی می‌باشد که به شکل به هم چسبیدگی انگشتان، انحراف دائمی انگشت و خط عرضی واحد کف دست (Simian line) بوده است (شکل شماره ۳و۴). علائم چشمی که در این بیماران ممکن است دیده شوند شامل افزایش فاصله بین دو چشم، انحراف چشم، حرکات غیرارادی کره چشم، افتادگی پلک و اختلالات مردمک و نزدیک بینی هستندکه افتادگی خفیف پلک و افزایش فاصله بین دو چشم در بیمار ما وجود داشته است. در بررسی قلب بیمار در تصویربرداری با امواج ماوراصوت (Echocardiography) که توسط متخصص قلب انجام شده است، ناهنجاری‌هایی شامل نقص بین دهلیزها (ASD)[1] و نارسائی دریچه شریان ریوی (PI) خفیف همراه با اتساع دهلیزو بطن راست گزارش شده است که

1. Atrial Septal Defect

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

از ویژگی‌های این سندرم می‌باشد. در بیمار فوق یک سونوگرافی دوران بارداری مبنی بر اتساع لگنچه کلیه به وسیله ادرار (Hydronephrosis) در جنین وجود داشته است و بر اساس این‌که آیا مشکل فوق هنوز وجود دارد یا نه، دو باره سونوگرافی صورت گرفت که در بررسی شکم و سیستم ادراری- تناسلی، مشکل وجود نداشته است. به هر حال اختلال سیستم ادراری می‌تواند در این بیماران وجود داشته باشد. در این سندرم علائم گوارشی مثل بازگشت (Reflux) مواد از معده به مری و چرخش غیرعادی عضو و تنگی پیلور نیز دیده می‌شود که در این بیمار نشانه‌های بالینی از موارد فوق وجود نداشته است. کاهش شنوایی از دیگر علائم می‌باشد که در این بیمار به علت عدم همکاری، امکان بررسی آن وجود نداشته است. اختلات تکلم هم به علت صغر سنی در این بیمار نامشخص ماند. افزایش تون عضلات و تشنج نیز در این سندرم دیده می‌شود که در این بیمار فقط افزایش تون عضلات دیده شده است. تشخیص‌های افتراقی که برای این‌سندرم مطرح می‌باشند شامل سندرم فرینس(Fryns)، سندرم الکل جنینی، حذف کروموزوم 2q31 و بعضی از سندروم‌های نادر دیگر هستند. این سندرم بیش از همه به سندرم فرینس (Fryns) شباهت دارد. اما پیشانی برآمده، هیپوپلازی میانی صورت، قد طبیعی در ابتدای تولد و سپس قد بلندتر در سنین بعدی، انحراف چشم و گلوکوم، فتق دیافراگمی و هیدرونفروز از خصوصیات آن سندرم می‌باشند که در بیمار فوق دیده نمی‌شوند. سندرم الکل جنینی که به دنبال مصرف الکل در دوران بارداری می‌باشد در بیمار ما مطرح نیست. با توجه به علائم مطرح شده در بیمار ما فنوتیپ بالینی آن با سندرم کورنلیا د لانژه (Cornelia de Lange) مطابقت دارد. با توجه به این‌که دخالت ژن‌ها در این سندرم اخیرا کشف و شناسایی شده‌اند و این ژن‌ها در ۵۰ درصد از این سندرم نقش دارند، آزمون‌های تعیین جهش می‌تواند در تائید آن کمک کند و نبود آن‌ها نمی‌تواند دلیل بر رد این سندرم باشد. زیرا احتمالا ژن‌های دیگری می‌تواند دراین سندرم نقش داشته باشدکه نیاز به مطالعات بیش‌تر برای کشف آنها می‌باشد(۱۰). با توجه به این‌که امکانات موجود ما اجازه انجام چنین کاری را نمی‌دهد برای همین آزمون‌های تعیین جهش برای بیمار ما صورت نگرفت. خطر این سندرم در بارداری‌های بعدی با شیوع خیلی کم مطرح می‌باشد و بررسی برای تعیین جهش NIPBL قبل از تولد در بعضی از کشورها برای تشخیص قبل از تولد انجام می‌گیرد. درمان دارویی خاص و اساسی دراین بیماران وجود ندارد اما با اقدامات جراحی و محافظتی که شامل اصلاح تغذیه می‌باشد که از همان اوایل زندگی شیرخواری انجام می‌شود می‌توان طول عمر بالاتر و زندگی بهتری برای این بیماران فراهم نمود، کما این‌که امروزه حتی افراد با سن بالاتر از ۶۰ سال نیز وجود دارند. علل اصلی مرگ و میر در این بیماران وقفه تنفسی به دنبال ورود ترشحات از حلق به راه تنفسی، اختلالات‌قلبی وعوارض مربوط به اختلالات گوارشی می‌باشند.

فهرست منابع

1. Brachmann W. Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten (Zwerghaftigkeit,Halsrippen, Behaarung) [A case of symmetrical monodactyly representing ulnar deficiency, with

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]
www.SID.ir

symmetrical antecubital webbing and other abnormalities (dwarfish, cervical ribs, hirsutism)]. ***Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*** 1916; 84: 225-235.

2. De Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamnesis) [On a new type of degeneration (type Amstelodamnesis)]. ***Arch Méd Enfants*** 1933; 36: 713-719.
3. Beck B,Fenger K.Mortality, Pathological Finding and Causses of Death in the De-Lange Syndrome. ***Acta Paediatr Scand*** 1985; 74: 765-9.
4. Gorlin RJ,Cohen MM, Hennekam. RCM. ***Syndromes of the Head and Neck.*** 4th ed. New York: Oxford Medical Press 2001.
5. Kline AD, Barr M, Jackson LG. Growth manifestations in the Brachmann-de Lange syndrome. ***Am J Med Genet*** 1993*a;* 47: 1042-1049.
6. Kline AD,Stanley C, Belevich J, Brodsky K, Barr M, Jackson LG. Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange syndrome. ***Am J Med Genet*** 1993*b;* 47: 1053-1058.
7. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. ***Am J Med Genet*** 1993; 47: 940-946.
8. Ireland M,Donnai D,Burn J. Brachmann-de Lange syndrome: delineation of the clinical phenotype. ***Am J Med Genet*** 1993; 47: 959-964.
9. Saul RA, Rogers RC, Phelan MC, Stevenson RE Brachmann-de Lange syndrome: diagnostic difficulties posed by the mild phenotype. ***Am J Med Genet*** 1993; 47: 999-1002.
10. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B. ***Nat Genet*** 2004; 36: 631-635.
11. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. ***Nat Genet*** 2004; 36: 636-641.
12. Krantz ID, Tonkin E, Smith M, Devoto M, Bottani A, Simpson C,et al. Exclusion of linkage to the CDL1 gene region on chromosome 3q26.3 in some familial cases of Cornelia de Lange syndrome. ***Am J Med Genet*** 2001; 101: 120-129.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-05]

www.SID.ir