

Sindrom Cornelia de Lange asociat cu anomalie congenitală de cord. Prezentare de caz

Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome. Case report

Ioana Roșca¹,
Anca Ristea²,
Marcela
Șerban¹,
Raluca Tocariu¹,
Viorica Tudor¹,
Mariana
Nanea¹,
Mihai Mitran¹

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sărbu”,
București
2. IOMC
„Prof. Dr. Alfred Rusescu”,
București

Correspondență:
Dr. Ioana Roșca
e-mail: ioanarosca76@
yahoo.com

Abstract

Cornelia de Lange syndrome is a syndrome of multiple congenital anomalies, characterized by a distinctive facial appearance, prenatal and postnatal growth deficiency, feeding difficulties, psychomotor delay, behavioral problems, and associated malformations that mainly involve the upper extremities. Classic cases of Cornelia de Lange syndrome are usually easy to diagnose, however mild cases may be challenging^(1,2).

Keywords: Cornelia de Lange syndrome, cardiac malformation, new born intrauterine growth restriction

Rezumat

Sindromul Cornelia de Lange este un sindrom plurimalformativ, caracterizat prin aspect tipic al feței, retard de creștere intrauterină, dar și postnatal, dificultăți de alimentare, întârziere neuropsihică, tulburări de comportament și malformații, care implică în special membrele superioare. Diagnosticul clinic este ușor de stabilit în formele tipice, dar poate fi dificil în formele mai ușoare^(1,2).

Cuvinte-cheie: sindrom Cornelia de Lange, malformație cardiacă, nou-născut cu retard de creștere intrauterină

Este prezentat cazul unui nou-născut, cu retard de creștere intrauterină, 37-38 de săptămâni de gestație, greutate la naștere 1.930 g, Scor Apgar 8 la 1 minut, care prezintă la naștere stare generală mediocră, tegumente cianotice, vernix abundent, bont ombilical subțire, normal inserat, microcefalie (PC=26 cm), cu suturi dehiscente, fontanela anterioară 3/2,5 cm, fontanela posterioară 2/2 cm, normotensive, respirații spontane, murmur vezicular prezent bilateral, AV=120 b/min, zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic grad II-III/VI parasternal stâng, abdomen suplu, anus permeabil, absența degetului IV de la mâna dreaptă, sindactilie degete I-II picior drept, testicule ectopice, bilateral, tonus și reactivitate bune, facies dismorfic, țipăt de tonalitate joasă. Suspiciunea de anomalie genetică s-a ridicat încă din viața intrauterină, prin ultrasonografie morfologică fetală 4D, efectuată în dinamică.

1. Morfologie fetală 4D la VG = 22 săptămâni

Aspecte patologice:

- Biometric= 20,6 săptămâni.
- Față cu profil anormal: os nazal prezent, hipoplazic, 4,8 mm, frunte cu oasele orbitei proeminente și îngroșarea pielii la nivelul frunții - 5 mm (figura 1); hipertelorism; buza superioară mult proeminentă, ce acoperă parțial buza inferioară (figura 2); frunte îngustă.
- Regiune bucală normală.
- Mâna dreaptă prezintă 4 degete, din care unul rudimentar - policele, arătătorul, degetul mijlociu rudimentar, inelar absent, degetul mic (figurile 3 și 4).

- Mâna stângă cu 5 degete, fără mișcări de deschidere sau închidere și este fixată în semiflexie.

- Sex masculin.

- Placenta anterioară, foarte subțire, grosime maximă = 1,5-2 cm, grad I, la distanță de OCI.

- LA în cantitate normală.

Concluzie: ecografic sunt depistate mai multe defecte structurale și un grad de retard de creștere care ridică suspiciunea de sindrom genetic, mai ales trisomie 18 (sindrom Edwards).



Figura 1. Aspectul frunții

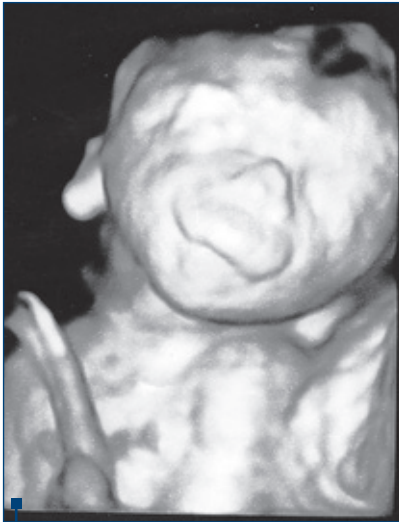


Figura 2. Aspectul buzelor



Figura 3. Mâna dreaptă

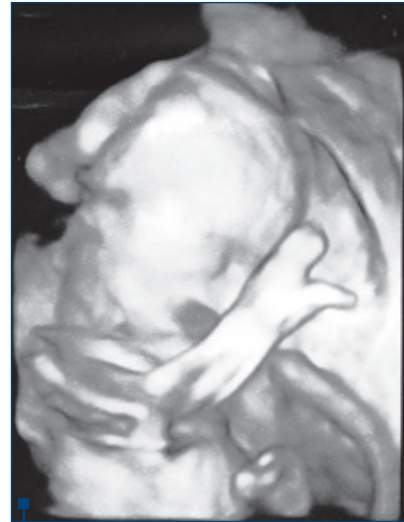


Figura 4. Mâna dreaptă

Mama nu a efectuat teste de screening în primul trimestru de sarcină.

Părinții sunt devotați sarcinii și, în deplină cunoștință de cauză, doresc continuarea sarcinii, indiferent de anomaliiile văzute ecografic.

2. Morfologie fetală 4D la VG = 29,3 săptămâni

■ Biometric = 27,1 săptămâni.

■ Se mențin defectele structurale descrise la morfologia de la 22 de săptămâni:

- ✓ Aspect anormal al profilului feței: bosa frontală, arcade frontale și filtrum proeminente, micrognație ușoară, retrognație moderată-severă (figura 5).
- ✓ Aspect anormal al degetelor de la mâna dreaptă (figura 5), mâna stângă apare formată normal, fără mișcări la nivelul falangelor.
- ✓ LA în cantitate crescută - AFI = 16,71.



Figura 5. Aspectul feței și mâinilor

- ✓ Cord fetal asimetric (stâng < drept), cu Ao la nivelul arcului de 3,4 mm.

Concluzie: Suspiciune de sindrom Cornelia de Lange, dar nici cromozomopatiile de tip trisomie 13/18 nu pot fi excluse.

3. Morfologie fetală 4D la VG = 34,2 săptămâni

■ Biometric = 30,1 săptămâni.

■ Sunt vizibile toate defectele structurale descrise anterior.

■ Polihidramnios - AFI = 21,27.

Concluzie: restricție de creștere de cauză fetală, probabil sindrom Cornelia de Lange.

După naștere se instituie tratament cu perfuzie de reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, antibioterapie cu spectru larg (nou-născutul prezintă sindrom inflamator biologic important), oxigenoterapie sub cort cefalic, monitorizare cardiorespiratorie, monitorizarea diurezei și a tensiunii arteriale.

În evoluție se menține oxigeno-dependent și echilibrat hemodinamic. Este alimentat prin gavage din ziua a treia de viață cu cantități progresiv crescute de formulă adaptată vârstei, cu toleranță digestivă bună, însă prezintă un reflux gastroesofagian important, necesitând administrare de formulă antireflux. Nou-născutul nu prezintă reflex de supt și nu se reușește alimentarea acestuia la biberon.

Având în vedere aspectul nou-născutului, se menține suspiciunea de sindrom Cornelia de Lange.

Ecografia transfontanelară (ziua întâi de viață):

■ Aparent fără malformații, structuri cerebrale simetrice față de linia mediană, ventriculi laterali normal conformați, fără hemoragie intra-periventriculară, corp calos prezent, plexuri coroide normal conformate, fără imagini hipo-/hiperecogene.

Consult neurologie pediatrică (ziua a patra de viață):

✓ Nou-născut în vârstă de 4 zile cu restricție de creștere intrauterină, fenotip sugestiv pentru sindrom Cornelia de Lange (figurile 6, 7, 8), prezintă la evaluare: motilitate spontană redusă, pumni închiși (figurile 9,



Figura 6. Dismorfism facial: microcefalie, sinopsis, gene lungi și groase, filtrum neted, buze subțiri, comisuri bucale orientate în jos



Figura 7. Profil: dismorfism facial: microcefalie, sinopsis, gene lungi și groase, filtrum neted, buze subțiri, comisuri bucale orientate în jos, micrognație



Figura 8. Dismorfism facial, anomalii de dezvoltare a membrilor

10), hipotonie axială, cap balant, nu își susține greutatea, mers automat absent, Galant absent, nu se obține reflex cohleo-palpebral, alimentat prin gavaj.

✓ **Concluzie:** tulburare globală de dezvoltare, de cauze prenatale, genetice. Pentru episoadele paroxistice, cu clonii ale membrilor, s-a efectuat electroencefalograma, care are aspect normal pentru vârstă, fără elemente epilep-

tice. Se recomandă temporizarea introducerii medicației antiepileptice, însă, dacă persistă crizele, se recomandă încărcarea cu fenobarbital 10 mg și o reevaluare neurologică.

✓ **Consultul ORL (ziua a 16-a de viață):**

✓ Laringe cu aspect și motilitate normale. Fără obstrucție respiratorie mecanică la nivelul căilor aeriene.



Figura 9. Mâna dreaptă - oligodactilie, clinodactilie deget 5, extremități mici, absența degetului 4



Figura 10. Mâna stângă - oligodactilie, clinodactilie deget 5, extremități mici

✓ Secreții mucoase relativ abundente faringiene și la nivelul arborelui traheo-bronșic.

✓ **Concluzii:** fără malformații traheo-bronșice.

Ecografia cardiacă evidențiază defect septal interven-tricular perimembranos mic/moderat, stenoză pulmo-nară largă, persistență de foramen ovale.

Consult genetic:

✓ Dismorfism facial: microcefalie, sinopsis, gene lun-gi și groase, filtrum neted, buze subțiri, comisuri bucale orientate în jos, micrognație (figurile 6, 7, 8). Anomalii de dezvoltare a membrelor (oligodactilie, clinodactilie deget 5 membre superioare, sindactilie cutanată deget 1-2 picior drept, extremități mici, limitarea mișcărilor în articulația coatelor; figurile 9 și 10), suflu sistolic, retard de creștere pre-/postnatal.

✓ Tabloul clinic susține diagnosticul de Sindrom Cornelia de Lange.

Evoluția a fost lent favorabilă, probele inflamatorii negativitate. A necesitat transfuzie cu sânge ales, la Institutul de Hematologie, 10 ml/kg corp, din cauza unei anemii plurietiologice, echilibrat cardiorespirator, SpO₂=98% în aerul atmosferic, AV=140 b/min, suflu sistolic staționar, abdomen suplu, tranzit intestinal prezent, toleranță digestivă bună, fără reflex de supt, fiind alimentat prin gavaj discontinuu, scădere ponderală fiziologică, curbă ponderală ascendentă din a 10-a zi de viață, tonus și reactivitate diminuate.

Greutatea actuală: 2.050 g (30 zile de viață).

Incidența sindromului Cornelia de Lange este de 1 caz la 10.000-50.000 de nou-născuți. Nu există diferențe de incidență în funcție de sex⁽¹⁾.

Diagnosticul prenatal poate fi stabilit prin identi-ficarea ecografică a unor anomalii cunoscute ca fiind asociate cu acest sindrom: retard de creștere intrau-terină, defecte ale membrelor, hernie diafragmatică, antebrațe hipoplazice, mâini cu dezvoltare anormală și defecte faciale tipice. Diagnosticul prenatal prin tehnici de genetică moleculară este posibil dacă se cunoaște mutația în cadrul familiei; totuși, mai mult de 99% din cazuri sunt sporadice⁽³⁾.

A fost descrisă rar transmiterea autozomal-dominantă sau x linkată în cadrul unei familii în care părinții aveau forme ușoare ale acestui sindrom. Singurele gene asociate cu sindromul Cornelia de Lange sunt genele NIPBL de pe cromozomul 5 și SMC1L1 pe cromozomul X⁽⁴⁾.

Clinic, sindromul Cornelia de Lange se caracterizează prin retard de creștere, trăsături faciale distinctive, malformații ale mâinilor, picioarelor, brațelor, retard mental (figura 12).

Severitatea simptomatologiei variază de la caz la caz. Persoanele afectate prezintă retard de creștere atât intrauterin, cât și postnatal.

Cei mai mulți nou-născuți prezintă greutate mică pentru vârsta gestațională și curbă ponderală nesatisfăcătoare în perioada de sugăr. Copiii pot prezenta tulburări de alimentație prin afectarea deglutiției în primele luni sau ani de viață^(2,5,6).

Alte manifestări prezente la copiii afectați sunt hipertonie și plâns/ țipăt specific de tonalitate joasă,



Figura 11. Sindactilie cutanată deget 1-2 picior drept

microcefalie, gât scurt, linia de implantare a părului coborâtă, nas mic cu narine anteveriate, sprâncene bine conturate, unite pe linia mediană, gene lungi curbate, buze subțiri cu comisurile bucale îndreptate inferior, filtrum nazal lung, micrognație, dinții sunt de obicei mici, hipoplazici, cu spații mari între ei și erupție întârziată, urechi jos implantate. Se poate asocia boltă ogivală sau palatoschizis^(2,5,6).

Malformațiile membrelor includ clinodactilie, oligodactilie, poziționare anormală a policelui, limitarea mișcărilor în articulația cotului, hipoplazia oaselor mâinii sau piciorului, membre scurte; în unele cazuri pot lipsi degete, mâna sau chiar antebrațul.

Afectarea membrelor superioare poate fi unilaterală sau bilaterală; dacă afectarea este bilaterală, aceasta poate fi asimetrică. Vârsta osoasă la acești copii este întârziată^(1,2,7).

Retardul psihomotor poate fi de diferite grade, de la ușor la sever, și poate fi însoțit de tulburări de comportament, precum episoade de agresivitate, cu loviri și țipete. Deși acestor copii cel mai frecvent le lipsește expresivitatea facială, par să răspundă pozitiv la anumiți stimuli^(2,7).

În multe cazuri, copiii cu sindrom Cornelia de Lange prezintă afectarea auzului și întârziere în achiziția limbajului. Sunt frecvente episoadele de otită medie, care uneori se cronicizează^(1,2,6).



Figura 12. Sindrom Cornelia de Lange⁽⁷⁾: a. fațes caracteristic, disomorfic; b. profil, microcefalie, retrognație, urechi jos implantate; c, f. hirsutism; d, e, h. anomalii de dezvoltare ale mâinilor; g. ambiguitate sexuală

Aspectul tegumentelor copiilor afectați poate fi marcat, cu discretă tentă cianotică periorifical. În plus, pot prezenta creșterea părului în exces pe anumite zone ale corpului, incluzând urechile, zona lombară și membrele^(1,2,6).

La nivel genitourinar, copiii afectați pot prezenta hipoplazia organelor genitale, criptorhidie, hipospadias^(1,2).

Alte anomalii întâlnite în cadrul sindromului Cornelia de Lange sunt malformațiile cardiace, susceptibilitate crescută pentru infecții respiratorii, afectare oculară (miopie, nistagmus, ptoză palpebrală) și uneori crize convulsive^(1,6).

Complicațiile gastrointestinale reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la acești copii; acestea incluzând hernia diafragmatică și pneumonia de aspirație⁽²⁾.

Tratamentul constă în stimulare neuropsihică, monitorizare din partea unei echipe multidisciplinare: pediatru, cardiolog, genetician, neurolog, gastroenterolog, oftalmolog, tratament simptomatic al afecțiunilor

asociate (convulsii, reflux gastroesofagian) și corecția chirurgicală a malformațiilor asociate, acolo unde acestea există (palatoschizis, stenoză hipertrofică de pilor, criptorhidie)^(1,2,7,8).

Prognosticul cazului

Este rezervat din punctul de vedere al retardului somatic, mental și al asocierii cu malformație congenitală de cord, evoluția pe termen lung depinzând de îngrijirea medicală, complianța familiei și răspunsul copilului la tratamentul multidisciplinar.

Coroborând datele actuale ale sugarului cu datele din literatura de specialitate, ne putem aștepta la următoarele posibilități de evoluție:

- internare de lungă durată sau internări repetate, întrucât sugarul prezintă un reflux gastroesofagian sever, fiind în tratament cu nexium și motilium per os și alimentat cu formulă antireflux;
 - câștig ponderal deficitar consecutiv refluxului gastroesofagian sever și vărsăturilor asociate;
 - infecții respiratorii recurente (din cauza refluxului gastroesofagian, precum și a spitalizărilor prelungite/repetate);
 - infecții sistemice și urinare, fiind vorba de un sugar cu motilitate redusă și internări repetate;
 - defectele cardiace se pot închide în timp sau pot necesita terapie chirurgicală. Aceste defecte pot accentua malnutriția;
 - recuperarea neurologică (oricum dificilă) poate fi întârziată de patologia asociată (reflux gastroesofagian important, deficit ponderal, malformație cardiacă);
 - exitus în primul an de viață din cauza complicațiilor: pneumonie de aspirație, internări de lungă durată cu infecții repetate (familia nepregătită pentru îngrijirea sugarului la domiciliu).
- În evoluție, este necesară consultarea următorilor specialiști: geneticieni, cardiologi, oftalmologi, audiologi, neurologi. Se recomandă, de asemenea, logopedie, ergoterapie și consiliere psihopedagogică^(7,8).

Particularitatea cazului

Este un caz tipic de sindrom Cornelia de Lange, asociat cu malformație congenitală de cord (defect septal interventricular perimembranos mic/moderat, stenoză pulmonară largă, persistență de foramen ovale), ridicându-se suspiciunea, precoce, de anomalie genetică și de malformație cardiacă, încă din viața intrauterină, prin ultrasonografie morfologică fetală 4D, efectuată seriat, începând cu a 22-a săptămână de gestație. ■

Bibliografie

1. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed. Philadelphia, PA; W.B. Saunders Comp;1997:88-9.
2. Preus M, Rex AP. Definition and diagnosis of the Brachmann-de Lange syndrome. Am J Med Genet, 1983;16:301-12.
3. Ranzini AC, Day-Salvatore D, Farren-Chavez D, et al. Prenatal diagnosis of de Lange syndrome. J Ultrasound Med;1997:16.
4. Gil-Rodriguez MC, Ciero M, Lopez-Vinas E, Ribate MP, Arnedo M, Deardoff MA, Puisac B, Legarreta J, Karam JC, Rubio E, Bueno I, et al. Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet;2010;152A: 924-9.
5. Chatfield KC, Schrier SA, Li J, Clark D, Kaur M, Kline AD, Deardoff MA, Jackson LS, Goldmuntz E, Krantz ID. Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome: Phenotype and genotype analysis, Am J Med Genet, part A;158A;2010: 2499-2505.
6. Gorlin RJ, et al. Syndromes of the Head and Neck, 3rd ed, NY, Oxf Univ Press; 1990:300-4.
7. www.rarediseases.org/rare-diseases/cornelia-de-lange-syndrome.
8. Russell KL, Ming JE, Patel K, et al. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. Am J Med Genet, 2001;104(4):267-76.