



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第五十期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

「彰化基督教醫院罕見疾病電子報」為彰基罕見疾病委員會版權所有，未經同意，不可翻印。

【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：

►院內訊息:

1. 2022年第二次罕病照護委員會罕病課程-居家照護資源及收案條件

講師：居家護理師/粘玉婷

時間：2022/04/26(二)中午12:00-13:30

地點：教學研究大樓5樓圖書館會議室

2. 國健署罕見疾病照護服務計畫新增聘一位定期專案個案管理師林金枝(連絡分機: 8379)，成為二位，與罕病照護團隊成員，增進罕病病友照護服務。

►會議訊息:

2022 大數據時代神經罕見疾病之診斷與治療國際學術研討會暨台灣神經罕見疾病學會年會

(一) 日期：2022/7/31 (日)

(二) 主辦單位：台灣神經罕見疾病學會

(三) 地點：臺北榮民總醫院東院區致德樓(醫學研究大樓)

(四) 報名：請洽台灣神經罕見疾病學會

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：Q87.1

◎ 疾病名稱：Cornelia de Lange 氏症候群 (Cornelia de Lange syndrome; CdLS)

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：兒童遺傳及新陳代謝科 趙美琴醫師

疾病影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=RbLMCFkNKIs>



Cornelia de Lange 氏症候群 (CdLS)最初於 1933 年由荷蘭兒科醫生 Cornelia Catharina de Lange 所描述[1]。CdLS 是一種影響許多器官的遺傳疾病，導致各種臨床表現。這種罕見疾病的典型特徵包括生長受限、智力障礙、顱面異常和多毛症(體毛過多)。其他特徵包括胃食道逆流 (GERD)、肢體發育不良、泌尿生殖系統畸形和心臟缺陷[2]。

病因與遺傳

多個影響粘連蛋白複合物(cohesion) 基因路徑功能一直是 CdLS 疾病研究的目標[3]。cohesin 蛋白質複合物對於有絲分裂至關重要，因為它是姐妹染色單體分離所必需的[4]。此外，該複合物參與了涉及維持基因組穩定性、基因表達調節、染色質結構，並修復受損的 DNA。粘連蛋白複合物還調節某些基因的活動，這些基因負責面部、四肢和身體其他部位的發育[5]。目前總共鑑定了 7 個基因與 CdLS 相關[3]。5 個主要基因佔病例的 70%。在這五個基因中，5 號染色體上的 Nipped-B-like (NIPBL) 蛋白約佔 60%的病例，其餘的則佔其餘 10%的遺傳病例[3]。其他 30%的 CdLS 患者其潛在的致病原因尚不清楚。儘管該疾病是遺傳性的，但幾乎所有病例都是散發的。然而，偶爾會觀察到常染色體顯性家族遺傳或 x-link 顯性模式，因為只有不到 1%的 NIPBL 相關 CdLS 個體有受影響的父母。

[3]	基因名稱	英文全名	染色體位置	致病比例
顯性遺傳	NIPBL	Nipped-B-like protein	5p13.2	60%
	SMC3	Structural maintenance of chromosomes 3	10q25.2	10%
	RAD21	human homolog of Schizosaccharo-mycetes pombe radiation-sensitive mutant 21	8q24.11	
	BRD4	Bromodomain-containing protein 4	19p13.12	
	ANKRD11	Ankyrin repeat domain-containing protein 11	16q24.3	



X-linked	HDAC8	Histone deacetylase 8	Xq13.1	
	SMC1A	Structural maintenance of chromosomes 1A	Xp11.22	
潛在致病原因尚不清楚				30%

流行病學

目前，據報導，美國的估計發病率為 1/10000-50000[1, 6]。由於顯性遺傳模式，這種疾病對性別的影響是一致的[1]。

診斷

臨床診斷:

當出現以下體徵和症狀時懷疑診斷[5, 7]：

■頭部和面部外觀 (>95%):非常小而扁平的頭部(小頭畸形)、單眉(synophrys)和高度拱形的眉毛(在98%的情況下)、長而厚的睫毛、低位異常放置的耳朵耳輪(外耳曲線)、鼻尖上翹，鼻孔從前面很容易看到(前傾的鼻孔)、鼻子和上唇之間的空間長，薄的下垂的嘴唇，高而拱形的腭裂(30%的病例)、非常小的下巴(小頷)在80%的病例中，有骨刺(42%的病例)和短頸。

■生長障礙(>95%)：嬰兒在子宮內生長時開始出現生長障礙，導致終生身高和體重非常低，並且繼發於胃食管反流和其他餵養問題而無法茁壯成長。

■智力殘疾(>95%) 重度到重度發育遲緩

■肢體異常(>95%)。約30%的病例前臂小或缺失，手指缺失。有些人沒有肢體缺陷，但有小肢(小手)、拇指位置異常和第五指彎曲異常(彎曲指)。前臂骨骼融合(尺橈骨融合)很常見，並可能導致肘部缺陷。小腳和連在一起的腳趾(並指的)在超過80%的情況下。

■在超過80%的病例中，面部、背部和手臂(多毛症)毛髮過多。

症狀較輕微的人通常具有許多特徵性面部特徵，但認知和上肢缺陷較輕，以及輕度智力障礙(在某些情況下智力正常)。在SMC3、RAD21、HDAC8或SMC1A變異的人群中，較常見。



圖 1. CdLS 典型顱面特徵及肢體異常[7]

基因診斷:

在具有典型 CdLS 表型的個體中，分子診斷方法可利用次世代定序(NGS)(全外顯子組測序·WES·或全基因組測序·WGS)·主要針對 NIPBL·SMC1A·SMC3·RAD21·BRD4·HDAC8 和 ANKRD11 基因。這是對 NIPBL 基因進行簡單靶向測序的首選方法。在非典型 CdLS 表型的情況下，基因檢測(WES 或 WGS)是個案分析的一種選擇。如果基因檢測為陰性，則需要對血液以外的組織進行嵌合檢查，例如成纖維細胞、口腔拭子或尿液中的膀胱上皮細胞[3]。

產前診斷:

可透過超音波檢查，顯示宮內發育遲緩、顱面改變(50%)和肢體異常(66%)。由於敏感度不是 100%，所以必須謹慎解釋檢查結果。此外，患者可以進行產前分子檢測。可透過絨毛膜絨毛取樣或羊膜穿刺術或通過測試胚胎細胞(體外受精)獲得的樣本上進行[3]。

治療/管理

一個跨專業的團隊對於有效管理 CdLS 患者是必要的。它可能包括：

- 初級保健、耳鼻喉科、胃腸病學(例如，用於解決胃食道逆流)、眼科、心臟科、泌尿科、腎臟科、皮膚科、牙醫。
- 神經疾病：需要抗癲癇藥物(antiepileptic drug)來控制 CdLS 的癲癇發作。
- 精神疾病/心理疾病：藥物可以幫助治療自殘或攻擊性行為。其他治療方式包括個人心理治療或應用行為分析學習法(Applied Behavior Analysis)。
- 手術：對營養困難、胃腸道並發症(如胃底折疊術，如果反流嚴重)、膀胱輸尿管反流、隱睾或骨骼異常進行手術治療可能是有益的。



■輔助服務：由於發育遲緩和智力殘疾，患有 CdLS 的兒童需要物理治療 (PT)、言語治療 (ST)、職業治療 (OT) 和特殊教育計劃。對於所有患有神經發育障礙的兒童，強烈建議進行聽力和視力篩查。可能需要諮詢營養師來解決餵養困難。受 CdLS 影響的個體的管理包括年度胃腸道評估以及對生長和精神運動發育的監測。此外，建議還包括常規的眼睛和聽力評估以及心臟和腎臟功能的監測。[3]

CdLS 症候群之中醫觀

彰化基督教醫院

中醫部 邱重閔兼任醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

CdLS 症候群是先天發育缺陷引起的疾病狀態，患兒出生時即有餵食困難、胃食道逆流等消化道症狀，中醫認為新生兒的餵食困難為脾陽虛弱，須溫健脾胃，促進消化功能，在新生兒階段儘量協助飲食攝取與吸收能力。幼童時期明顯的言語發展障礙，與智力發展低下，或者是聽力、視力發育異常狀態，皆與腎精不足相關，因此須重視補腎通絡，一方面填補腎精，一方面活絡末梢神經血管，儘量給予生長發育的支持，減少基因缺陷導致的功能甚至是外觀上的異常。

由於患者若缺陷重大者可能會於年幼時夭折，因此若能於新生兒與幼童階段輔助中醫調養，可能增加其存活率；學會合宜的養生觀念，也有助於學童與青少年時期遇到疾病症狀懂得保養身體。

以上內容彰基罕病團隊編輯 聯絡人:鄭文玲小姐/林小雪個管師

04-7238595 轉 4751 或 8379



參考文獻:

1. Szyca R, Leksowski K. Cornelia de Lange syndrome—characteristics and laparoscopic treatment modalities of reflux based on own material. Videosurgery and other miniinvasive techniques. 2011;6(3):173.
2. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, et al. Cornelia de Lange syndrome. Clinical genetics. 2015;88(1):1-12.
3. Cascella M, Muzio MR. Cornelia de Lange Syndrome. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
4. Liu J, Krantz I. Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. Clinical genetics. 2009;76(4):303-14.
5. Cornelia de Lange syndrome: medlineplus; [Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/cornelia-de-lange-syndrome/#causes>.
6. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nature Reviews Genetics. 2018;19(10):649-66.
7. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome. 2020.