

## Wolf-Hirschhorn 综合征 1 例

李爽, 李海浪, 李薇

作者单位: 南京明基医院儿科, 江苏 南京 210019

通信作者: 李海浪, 女, 主任医师, 研究方向为儿科, E-mail: hailangli@hotmail.com

**摘要:**目的 探讨 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床特征及诊断方法。方法 收集 1 例于 2016 年 10 月 14 日南京明基医院确诊为 Wolf-Hirschhorn 综合征病儿的病例, 回顾性分析其临床特征、实验室及器械检查、治疗与转归并进行相关文献的复习。结果 病儿因“胎龄 38 周, 出生体质量 1 970 g, 肌张力低 8 min。”入院, 6 月龄时因“发热 6 h, 抽搐 0.5 h。”再次入院, 给予镇静、止惊等治疗, 症状缓解。病儿特殊面容、尿道发育异常、先天性心脏病、生长发育迟缓、智力障碍, 同时癫痫频繁发作, 通过基因检测确诊 Wolf-Hirschhorn 综合征。病儿经常抽搐, 生长发育迟缓、智力障碍。**结论** Wolf-Hirschhorn 综合征主要临床特征有特殊面容、生长迟缓、智力障碍和癫痫发作等。根据病儿临床特征可作出初步诊断, 但仍需基因检测确诊。

**关键词:** Wolf-Hirschhorn 综合征; 染色体, 人, 4 对; 肌张力过低; 面容; 智力障碍; 癫痫; 基因检测

## A case of Wolf-Hirschhorn syndrome

LI Shuang, LI Hailang, LI Wei

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Nanjing BenQ Hospital, Nanjing, Jiangsu 210019, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnostic methods and prognosis of Wolf-Hirschhorn syndrome. **Methods** The clinical features, Laboratory and instrumental examination results, treatment and prognosis of a case confirmed was collected and the literatures reviewed. **Results** The child was admitted to hospital because of "gestational age 38 weeks, birth weight 1 970 g, and muscle hypotonia 8 minutes.", and because of "fever 6 hours, convulsion half an hour." readmitted at the half-year-old. Symptoms are relieved by treatment such as sedation and anti-shock. The child with special face, abnormal urethra, congenital heart disease, growth retardation, mental retardation, and frequent epileptic seizures was diagnosed as Wolf-Hirschhorn syndrome by genetic testing. The current state of the child is frequent convulsions, growth retardation, and mental retardation. **Conclusion** The Wolf-Hirschhorn syndrome is caused by a microdeletion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). The greater loss, the more severe congenital malformation and the higher mortality rate. The main clinical features are special face, growth retardation, mental retardation and seizures. With the increase of age, the severity of seizures gradually weakens, and some children stop seizures in adolescence. This disease needs to be confirmed by genetic testing.

**Key words:** Wolf-Hirschhorn syndrome; Chromosomes, human, pair 4; Muscle hypotonia; Facies; Intellectual disability; Epilepsy; Genetic testing

Wolf-Hirschhorn 综合征 (WHS) 是一种先天性疾病, 其发病率约为 1/50 000 ~ 1/20 000, 男女比例大约为 1:2<sup>[1-2]</sup>, 由编码 MSX1 基因的 4 号染色体短臂 (4p16.3) 的微缺失引起, 故也称 4p-综合征。目前国内报道 WHS 的文章极少, 笔者旨在通过报告 1 例 WHS 病人的诊治过程, 以期临床提供诊疗经验。

### 1 临床资料

男, 出生 8 min, 因“胎龄 38 周, 出生体质量 1 970 g, 肌张力低 8 min。”于 2016 年 10 月 14 日收住南京明基医院。病儿系第一胎第一产 (G1P1), 38 周足月产, 顺产, 无产伤, 出生体质量 1 970 g (小于胎龄儿), Apgar 评分: 1 min 9 分、5 min 9 分 (均为肌张力

扣 1 分)。生后吸吮力欠佳, 添加静脉营养, 后期母乳挤出喂养。父母体健, 非近亲结婚, 否认有家族性遗传代谢病史及传染病史。

入院查体: 体温 36.5 °C, 心率 120 次/分, 呼吸 45 次/分, 体质量 1 970 g, 哭声低, 头颅变形 (右侧顶骨不连续), 前囟平软, 大小约 3.0 cm×3.0 cm, 后囟大小约 1.0 cm×1.0 cm, 前额突出, 眉弓高而突出 (希腊头盔面容如图 1), 眼距过宽, 鼻梁宽, 人中短, 口角向下呈鱼嘴样, 小下颌 (图 2), 双肺呼吸音粗, 可闻及痰鸣音, 心率 120 次/分, 律齐, 胸骨左缘 2、3 肋间可闻及 2/6 级连续性机械样杂音, 腹部平软, 脐带新鲜结扎, 肝脾肋下未及, 尿道发育异常 (生殖器男性

外观,尿道开口于阴茎腹侧,右侧睾丸未触及,左侧睾丸降至阴囊),四肢肌张力低。

辅助检查:脐静脉血气为PH 7.324,血氧分压( $PO_2$ ) 48.0 mmHg,血二氧化碳分压( $PCO_2$ ) 29.1 mmHg,标准碱剩余(pBase) -10.9 mmol/L,乳酸(cLac) 5.4 mmol/L,葡萄糖(Glu) 5.2 mmol/L。血常规:C反应蛋白(CRP) < 8 mg/L,白细胞(WBC)  $41.67 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比(N) 0.554,淋巴细胞百分比(L) 0.134,血红蛋白(HGB) 214 g/L,血小板(PLT)  $206 \times 10^9/L$ ;血涂片:杆状核 0.26。血生化:间接胆红素(IBIL)  $44.4 \mu\text{mol/L}$ ,谷丙转氨酶(ALT) 8.6 U/L,白蛋白(Alb) 43.8 g/L,总胆红素(TB)  $51.0 \mu\text{mol/L}$ ,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 97.3 U/L,肌酸激酶(CK) 759 U/L,肾功能及电解质大致正常。心脏超声:先天性心脏病房间隔缺损(中央型 2.4 mm),动脉导管未闭(7 mm),肺动脉高压。泌尿道超声:双肾实质回声增强,左侧睾丸鞘膜腔积液,右侧睾丸显示不清。染色体核型 46,XY。遗传代谢检查未见明显异常。建议完善基因检查,家长拒绝。

患儿4月龄时体质量 4 850 g,颅脑磁共振成像(MRI):脑室形态饱满,双基底核区多发小点状T2高信号,脑室周围白质软化可能。小儿智能发育量表(CDCC)测试结果:智能量表精神发育指数(MDI) 50(正常 > 80),动作量表(PDI) 51(正常 > 80)。5月龄抬头、会侧翻,查CDCC无改善。6月龄时因“发热 6 h,抽搐 0.5 h。”再次入该院,入院时呈抽搐状态:眼球上翻,牙关紧闭,喉中有咕噜声,颈部及躯干先屈曲后反张,上肢内收前旋,下肢先屈曲后伸直,伴血氧下降,瞳孔扩大,口中分泌物多。立即给予“安定”灌肠止惊,静推“苯巴比妥”后患儿安静入睡。住院期间在患儿近亲属知情同意下,进行全外显子组测序。自主开发的CNV软件检测 100 kb及以上区间大小CNV(copy number variations,拷贝数变异)显示患儿在4号染色体 p16.3—p15.33区间存在 14.81 Mb的杂合缺失,患儿的父母为野生型正常,此缺失区间内包含完整的WHS(OMIM:194190)缺失区间,从而确诊为WHS。具体结果如图3~5。脑电图及脑脊液检查家长拒绝,患儿病情逐渐平稳、出院。

## 2 随访结果

现患儿2岁1月,开始近1年患儿在家抽搐频繁,每天数次,持续约 1~5 min,口服左乙拉西坦片[开浦兰,UCB Pharma S.A(比利时)],效果差,且药物反应大,嗜睡,恶心,家长自行停药。患儿抽搐次数及发作时间逐渐减少,近1月抽搐频率明显减少,1次/周,吃奶欠佳,每天约 200 mL,体质量 7 kg,身长

73 cm,偶尔会翻身,会伸手抓玩具,饥饿时会哭闹,家长语言交流无反应。



图1 希腊头盔



图2 Wolf-Hirschhorn综合征1例患儿面容

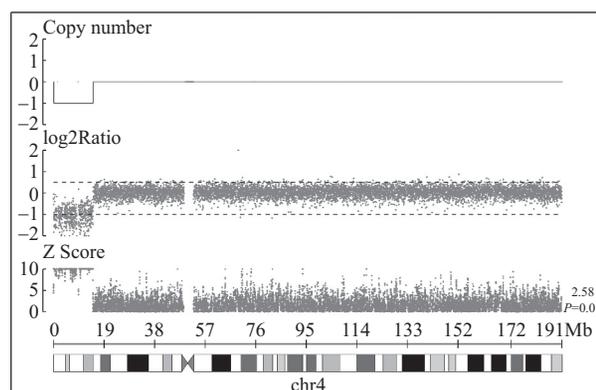


图3 基因检测Wolf-Hirschhorn综合征患儿结果 p16.3-p15.33区间缺失

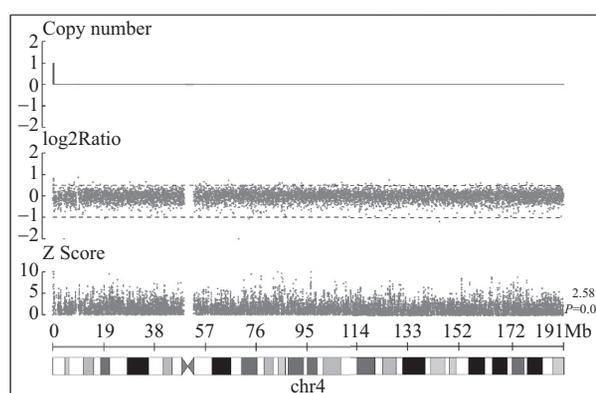


图4 基因检测Wolf-Hirschhorn综合征患儿父亲结果野生型

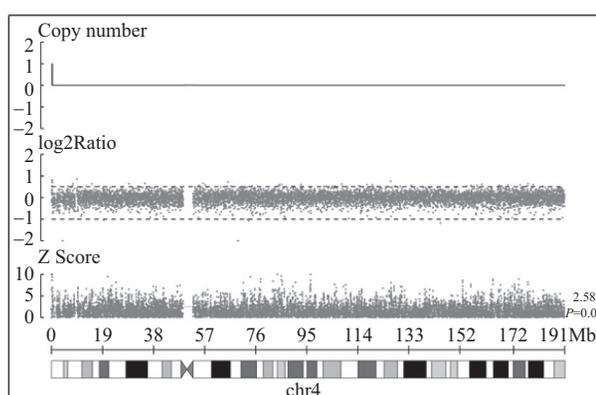


图5 基因检测Wolf-Hirschhorn综合征患儿母亲结果野生型

### 3 讨论

WHS是由4号染色体(4p16.3)区域的缺失引起,该区域大小可变,可反应疾病的严重程度和范围<sup>[2]</sup>。有证据表明,缺失越大,先天性畸形就越严重,患儿病死率也越高。

WHS的主要临床特征是特殊面容,生长迟缓,智力障碍和癫痫发作;此外,还有小头畸形,肌张力降低,先天性心脏疾病,肾脏畸形和骨骼异常等<sup>[3-4]</sup>。本例患儿有:(1)特殊面容,小头畸形,与古希腊头盔相似,又被称为“古希腊武士头盔脸”(鼻宽而勾状,前额突出,耳位低,耳廓扁平,耳有前赘或陷窝,人中短、口角向下呈鱼嘴形,小下颌、嘴角下垂、唇、腭裂、牙齿发育不全,颅骨不对称等颅面部异常)<sup>[5]</sup>。(2)宫内生长发育落后,低出生体质量,出生后出现喂养困难,肌张力低下。患儿目前2岁1月,体质量7 kg。(3)智力低下,超过75%的患儿表现不同程度的生长发育落后及智力低下。CDCC测试结果明显低于正常值。(4)频繁癫痫发作,超过90%的病人发生于儿童早期,并可能影响患儿的认知发育<sup>[6]</sup>,20%的癫痫发作与发热有关<sup>[7]</sup>。癫痫常见的发作类型有强直-阵挛性发作、强直性或阵挛性发作以及复杂部分性发作。本例患儿的发作类型属于强直-阵挛性发作。常用抗癫痫药物有左乙拉西坦、苯巴比妥、丙戊酸、地西洋和卡马西平<sup>[7]</sup>。而左乙拉西坦能够很好的控制癫痫的发作,患儿的耐受性也较好<sup>[7-8]</sup>。1/3患儿并不出现典型的肌阵挛,大约40%~50%的WHS病人发生癫痫持续状态。随着年龄增长,癫痫发作的严重程度逐渐减弱,有些患儿在青少年期停止发作<sup>[9]</sup>。该例患儿目前2岁1月癫痫发作频率较前明显减少、严重程度减弱,符合WHS的临床特征。(5)心脏畸形:多为不严重的房间隔或室间隔缺损,最常见为房间隔缺损,也可能为肺动脉高压。25%~50%的患儿存在先天性心脏病<sup>[10]</sup>。该患儿彩色多普勒提示房间隔缺损、肺动脉高压。(6)泌尿道畸形:患儿有尿道下裂,隐睾,与WHS的主要临床表现相符。(7)骨骼畸形:主要为脊柱侧弯和后凸、副肋或融合肋、畸形足(如并趾)、手裂畸形,50%~75%的患儿有骨骼畸形的表现<sup>[10]</sup>。本例患儿有头颅变形(右侧顶骨不连续)。

WHS临床较为少见,患儿常有免疫缺陷,表现为低丙种球蛋白血症,生长发育迟缓,多在出生后头两年内死亡。存活曲线显示,2岁以后死亡人数急剧下降,超过2岁的患儿已度过最危险的时期,生存预期明显改善<sup>[11]</sup>。常见的死亡原因有:下呼吸道感染,先天性心脏病,多种先天性异常及突然不明原因死亡等。由于肌张力减退,胃窦反流和反复抽

吸,呼吸道感染非常常见,低血压可能导致吞咽困难和其他胃肠道疾病(包括肝腺瘤)<sup>[12]</sup>。该患儿生后便有肌张力低,呼吸道感染,吃奶吸吮力欠佳,体质量低,后期频繁抽搐,智力低下,严重影响生存质量。

早发现、早干预才能最大程度地预防出生缺陷。妊娠晚期进行超声检查可以观察到胎儿骨骼异常、胎儿生长受限以及男性尿道下裂,在妊娠期间进行遗传检查可以确诊。

致谢 北京智因东方转化医学研究中心承担本次病例的基因检测

### 参考文献

- [1] ALI MH, AZAR NF, AAKALU V, et al. Congenital cavitory optic disc anomaly and axenfeld's anomaly in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report and review of the literature [J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(2): 271-274.
- [2] BATTAGLIA A, CAREY JC, SOUTH ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: a review and update [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2015, 169(3): 216-223.
- [3] GO H, HANEDA K, MAEDA H, et al. Early postnatal seizures in a neonate with Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Am J Perinatol Rep*, 2016, 6(4): e427-e429. DOI: 10.1055/s-0036-1597580.
- [4] CHEN CP, CHEN CY, CHERN SR, et al. Prenatal diagnosis of a 1.6-Mb 4p16.3 interstitial microdeletion encompassing FGFR1 and TACC3 associated with bilateral cleft lip and palate of Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphism and short long bones [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(6): 821-826.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2238.
- [6] HOLMES GL. What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities: Is there any clinical data? [J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(1): S12-S22.
- [7] HO KS, MARKHAM LM, TWEDE H, et al. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 81: 55-61.
- [8] KARALOK ZS, ARHAN EP, ERDOGAN KM, et al. Excellent response to levetiracetam in epilepsy with Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(1): 9-11.
- [9] BATTAGLIA A, FILIPPI T, SOUTH ST, et al. Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(5): 373-380.
- [10] 刘亚韦, 张颖, 曲政海. Wolf-Hirschhorn综合征一例及文献分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(4): 356-358.
- [11] SHANNON NL, MALTBY EL, RIGBY AS, et al. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality [J]. *J Med Genet*, 2001, 38(10): 674-679.
- [12] PRUNOTTO G, CIANCI P, CEREDA A, et al. Two cases of hepatic adenomas in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome: a new rare complication? [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(7): 1759-1762.

(收稿日期: 2018-10-29, 修回日期: 2018-11-26)