

# 1例 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床诊断及细胞核型分析

黎凤珍 郭浩 钟银环 张忆聪 唐斌\*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

**【摘要】** 目的 探讨 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床表型及遗传效应。方法 采用细胞培养及 G 显带的方法,对 1 例疑似 Wolf-Hirschhorn 综合征的患儿及其父母进行细胞核型分析。结果 先证者染色体核型为 46,XX,1qh+,del(4)(p15-ter),其父母染色体正常。结论 先证者为 Wolf-Hirschhorn 综合征新发突变。该病例的检出丰富了 Wolf-Hirschhorn 综合征病例资源。

**【关键词】** Wolf-Hirschhorn 综合征; 新发突变; 核型分析

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

## Clinical studies and cytogenetic analysis in neonate with the Wolf-Hirschhorn syndrome

Li Fengzhen, Guo Hao, Zhong Yinhan, Zhang Yicong, Tang Bin\*

Department of Medical Genetics, Guang Dong Women and Children Hospital, Guangzhou, 511400, China

\* Corresponding author: Tang Bin, E-mail: tangbin03223@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical phenotype and genetic effect of the Wolf-Hirschhorn syndrome. **Methods** Conventional chromosome analysis of peripheral blood lymphocytes from the proband and her parents were cultured routinely for the karyotype analysis with G banding. **Results** The karyotypes of the proband and her parents were 46,XX,1qh+,del(4)(p15-ter) de novo and normal, respectively. **Conclusions** The proband was considered to be due to de novo terminal deletions and a new resource for analyzing the Wolf-Hirschhorn syndrome.

**【Key words】** Wolf-Hirschhorn syndrome; de novo; Karyotype analysis

Wolf-Hirschhorn 综合征 (Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS), 又称 4p-综合征, 是由于 4 号染色体短臂缺失引起一系列表型异常的染色体病。1965 年时, 该病由 Wolf 及 Hirschhorn 首先报道。发病概率约为 1/50 000, 男女患者的比例为 1:2<sup>[1]</sup>。主要临床表现为出生前及出生后的生长发育迟缓、小头畸形、癫痫、张力减退、肾脏异常、唇腭裂、牙齿发育不良、典型的希腊战士头盔面部特征(前额及印堂突出、眼距过宽、鼻梁与鼻尖宽度一致、面中线缺损、内眦赘皮、眼睑下垂及下颌小等)<sup>[2]</sup>。经检索, 国

内 Wolf-Hirschhorn 综合征病例报道较为罕见, 本研究检出 WHS 新发突变 1 例, 现报道如下:

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 先证者在本院顺产出生, 体重 3.17 kg, 身高 50 cm。出生过程出现羊水Ⅲ度浑浊, 生后不久出现气促。出生 1d 时, 查体见软腭开裂, 唇周稍发绀, 超声检查头颅、双肾、输尿管及膀胱, 未见明显异常。拟诊为新生儿肺炎及先天性中间腭裂, 怀疑染色体异常送检。父母非近亲婚配, 否认家族遗传病、传染病史及不良接触史。先证者有一个哥哥身体健康。母亲 G4P2, 孕 38 周时, 超声提

示先证者右脑室扩张约 11.6 mm,羊水过多(羊水暗区 66 mm,羊水指数 188 mm)。因即将足月生产,胎儿未行产前诊断。

1.2 研究方法 用肝素抗凝管采集先证者及其父母外周血 4 ml。于 37 ℃ 培养外周血淋巴细胞 72 h。收获细胞前 12 分钟加浓度为 100 μg/ml 秋水仙素;添加 8 ml 0.075 M KCl 在 37 ℃ 水浴锅中低渗 20 min;固定液(甲醇:冰醋酸为 3:1)固定 3 次,制成细胞悬液后滴片,60 ℃ 烤片过夜,次日 G 显带。计数 30 个中期分裂象,分析 5 个核型。染色体分析仪器设备为 MetaSystems 染色体自动扫描分析系统(德国 ZEISS)。根据人类遗传学国际命名体制(ISCN 2013)对染色体核型命名。

## 2 结果

先证者染色体核型为 46,XX,1qh+,del(4)(p15-ter)(图 1),其父母染色体正常。

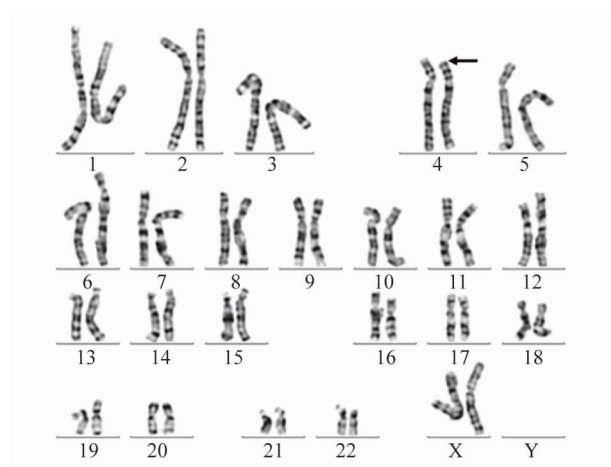


图 1 先证者核型:46,XX,1qh+,del(4)(p15-ter)

## 3 讨论

本研究检出先证者染色体核型为 46,XX,1qh+,del(4)(p15-ter),其父母染色体正常。据文献报道,大约 55% 的 WHS 病例为 4 号染色体短臂末端的新发缺失<sup>[3]</sup>。即先证者为新发生突变,在形成受精卵的初期或胚胎早期,染色体出现了 4 号染色体短臂的随机缺失。此外,40% 的 WHS 病例是由于家族性遗传,父母一方为 4 号染色体与其他染色体的平衡易位携带者,子代传递时发生了不平衡易

位<sup>[3]</sup>。Giglio 等<sup>[4]</sup>认为 t(4;8)(p16;p23)在染色体畸变中,是仅次于 t(11q;22q)第二常见的平衡易位类型。

先证者出生后查体具有软腭开裂,唇周稍发绀的临床症状,疑为染色体异常,并对其头颅、双肾、输尿管及膀胱超声检查。虽本病例先证者的双肾未见明显异常,但通常半数以上的 WHS 患者伴有肾脏发育不良<sup>[5]</sup>。Wright 等<sup>[6]</sup>将 WHS 关键区域(WHS critical region,WHSCR)精确在 4p16.3 的 D4S166 和 D4S3327 位点之间,片段大小为 165kb。区域内 WHSC1、WHSC2、LETM1、成纤维细胞生长因子受体 3(fibroblast growth factor receptor 3 gene,FGFR3)等多个基因共同作用影响 WHS 的临床表型。普遍认为 WHSC1 基因的半合子缺失是引起 WHS 面部特征的原因<sup>[7]</sup>。WHSC2 基因编码整个发育过程中是无处不存在核内蛋白螺旋-环-螺旋基序<sup>[8]</sup>。LETM1 基因与癫痫症状密切相关<sup>[9]</sup>。FGFR3 参与胚胎发育过程中骨与软骨的形成<sup>[10]</sup>。

临床医生和 WHS 患者家庭最为关注的问题之一是该病的预期寿命和死亡率,为预后治疗做好心理准备。Shannon 等<sup>[11]</sup>对 146 例 WHS 综合征病例(96 例存活、37 例死亡、13 例产前诊断检出)进行统计分析。该组研究中,存活者最大年龄为 35 周岁。WHS 婴儿死亡率为 17%(23/132),出生后 2 年内死亡率为 21%(28/132)。研究显示可能部分三体剂量效应的缘故,使得不平衡易位型导致 WHS 的患儿,其存活率低于新发突变的患儿,但两者没有明显的统计学差异。37 例死亡病例中,除了 5 例为不明原因,其他病例为死于出生时缺氧、先天畸形、呼吸道感染等。

综上所述,该家系检出 Wolf-Hirschhorn 综合征新发突变 1 例,该病例的检出丰富了 Wolf-Hirschhorn 综合征病例资源,为临床医生提供了参考资料。

## 参考文献

- [1] 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.

- [2] MEKKAWY MK, KAMEL AK, THOMAS MM, et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(2):e1546.
- [3] SOUTH ST, WHITBY H, BATTAGLIA A, et al. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations[J]. Eur J Hum Genet, 2008, 16(1):45-52.
- [4] GIGLIO S, CALVARI V, GREGATO G, et al. Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(2):276-285.
- [5] CONCOLINO D, ROSSI E, STRISCIUGLIO P, et al. Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. J Med Genet, 2007, 44(10):647-650.
- [6] WRIGHT TJ, RICKE DO, DENISON K, et al. A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region[J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(2):317-324.
- [7] ANDERSEN EF, CAREY JC, EARL DL, et al. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(4):464-470.
- [8] KERZENDORFER C, HANNES F, COLNAGHI R, et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(10):2181-2193.
- [9] ZHANG X, CHEN G, LU Y, et al. Association of mitochondrial letm1 with epileptic seizures[J]. Cereb Cortex, 2014, 24(10):2533-2540.
- [10] OKAMOTO N, OHMACHI K, SHIMADA S, et al. 109? kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(6):1465-1469.
- [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.

(收稿日期:2021-07-09)

编辑:宋文颖

(上接 55 页)

- [16] AZOURY SC, REDDY S, SHUKLA V, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(12):1479-1488.
- [17] SLANEY SF, OLDRIDGE M, HURST JA, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome[J]. Am J Hum Genet, 1996, 58(5):923-932.
- [18] KUNWAR F, TEWARI S, BAKSHI SR. Apert syndrome with S252W FGFR2 mutation and characterization using Phenomizer: An Indian case report[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2017, 7(1):67-71.
- [19] FERNANDES MB, MAXIMINO LP, PEROSA GB, et al. Apert and Crouzon syndromes-Cognitive development, brain abnormalities, and molecular aspects[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(6):1532-1537.
- [20] NAZZARO A, DELLA M M, LONARDO F, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(11):918-922.
- [21] HANSEN WF, RIJHSINGHANI A, GRANT S, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome[J]. Fetal Diagn Ther, 2004, 19(2):127-130.
- [22] ALEEM S, HOWARTH ES. Apert syndrome associated with increased fetal nuchal translucency[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(11):1066-1067.
- [23] WEBER B, SCHWABEGGER AH, VODOPIUTZ J, et al. Prenatal diagnosis of apert syndrome with cloverleaf skull deformity using ultrasound, fetal magnetic resonance imaging and genetic analysis[J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 27(1):51-56.

(收稿日期:2021-07-10)

编辑:宋文颖