

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.12.019

病例报告

微阵列技术检测 Wolf-Hirschhorn 综合征 1 例报告

阙丽萍 梁立阳 孟哲 罗向阳 欧榕琼 侯乐乐

(中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 广东 广州 510288)

患儿女, 8月龄, 因精神运动发育迟缓7个月就诊。患儿系第1胎第1产, 胎龄 37^{+3} 周, 因孕产检时发现“胎儿多发畸形, 宫内发育迟缓, 臀位妊娠”行剖宫产出生, 出生体重为1.9 kg。因“小于胎龄儿”在我院新生儿科住院治疗, 行宫内致畸四项、遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱及尿液有机酸综合分析等代谢相关检查、染色体检查均未见明显异常。心脏彩超提示先天性心脏病: II型房间隔缺损、动脉导管未闭等。泌尿系B超提示左肾积水。头颅MRI检查提示: 考虑左侧中央旁小叶少许渗液; 右侧脑室较左侧脑室明显变窄, 考虑发育变异。患儿现8月龄, 竖头不稳, 尚不能坐, 不能认人。以“精神运动发育迟缓: 足月小于胎龄儿; 先天性心脏病: 房间隔缺损、动脉导管未闭; 左肾积水”收入我科。其父母非近亲结婚, 父亲生育年龄为28岁, 母亲为30岁, 均体健, 均未从事有毒有害工作。家族中无类似病史, 无家族遗传病。

入院体查: 体重6.5 kg (-3 SD), 身长67 cm (-2 SD); 头围38 cm (<-3 SD, 其中 -3 SD=40 cm), 前囟平软约1 cm $\times$ 1 cm大小, 头发稀疏, 双眼易流泪, 左眼明显, 耳位低, 耳廓大, 右耳廓发育畸形, 左耳大致正常, 鼻梁低平, 竖头不稳, 尚不能坐, 双手握拳, 肌力、肌张力较弱。心律齐, 未闻及明显杂音, 肺、腹部检查未见明显异常。

入院后予相关检查: 血细胞分析、尿检、粪便分析、生化、血氨等检查未见明显异常。听性脑干反应测试结果示极度异常。眼科会诊示先天性泪囊炎。头颅MRI扫描示右侧侧脑室体部旁白质少许软化灶, 考虑新生儿缺血缺氧性脑病后遗症改变; 胼胝体发育不良; 双侧基底节、丘脑

核团较大。泌尿系B超示左肾形态轮廓正常, 约14 mm $\times$ 5 mm暗区。心脏彩超示先天性心脏病: II孔型房间隔缺损(中央型, 小孔); 房水平少量左向右分流; 二尖瓣、肺动脉瓣轻度反流。染色体核型检查示46 XX(正常)。

在获得患儿家属知情同意后, 采集患儿外周静脉血(柠檬酸钠抗凝)行微阵列比较基因组杂交术(array-comparative genomic hybridization, Array-CGH)检测。检测方法: 使用CytoScan 750K芯片进行全基因组范围的不平衡现象检测, 整个过程严格按照质控标准进行, 包括DNA的提取、酶切、连接、PCR、纯化、片段化、标记、杂交、扫描和分析几个步骤。检测仪器: 获得FDA/CE/SFDA认证的基因芯片系统GCS 3000Dx v.2, 为世界上第一套被批准用于临床诊断的基因芯片系统。质量控制: 所有实验质控标准通过的情况下, 利用ChAS软件进行分析, 以正常人DNA作为对照标准。

Array-CGH示: (1) 患儿在chr4p16.3p16.1区域发生8.6 Mb片段缺失为临床致病区域, 该区域缺失主要引起Wolf-Hirschhorn综合征; (2) 在chr12q24.32q24.33区域发生4.9 Mb片段重复, 为临床可能致病性区域。

讨论: Wolf-Hirschhorn综合征是一种罕见的染色体病, 为4号染色体短臂p16.3缺失所导致的染色体缺失综合征。1965年Wolf等和Hirschhorn等首先报道, 约90%源自新发生的突变, 男女比为1:2^[1-2]。

特殊的外貌表形及智力低下是Wolf-Hirschhorn综合征的两大特征, 可见于几乎所有该病患者, 也是其诊断依据。其中典型的外貌特征表现为: 延伸至前额的宽鼻梁、眼距宽、内眦赘皮、

[收稿日期] 2014-05-15; [接受日期] 2014-08-07

[作者简介] 阙丽萍, 女, 硕士研究生。

高眉弓、短人中、小下颌、耳朵发育不良等。患儿常同时伴有生长发育迟缓、智力低下、癫痫发作、心脏和骨骼畸形，在出生前往往有宫内发育迟缓，生后仍然延续这种状态，肌肉发育不良而肌张力低下^[3]。50%~100%的患者出现癫痫发作，60%~70%的患者出现骨骼畸形，50%的患者出现先天性心脏病，约40%的患者出现传导性听力障碍和唇腭裂，25%的患者有尿道畸形，33%的患者出现大脑结构异常^[4]。国外有相关文献通过神经影像学检查来了解该综合征，并提出可通过神经影像学检查来帮助诊断。神经影像学检查提示大脑结构异常，其中约71%患者出现胼胝体发育异常，少部分患者早期（生后1年内）有室周囊肿形成^[5]。

Wolf-Hirschhorn 综合征患者症状体征有许多共性，但也存在各自的特点，可能与4p多基因缺失片段的多少及性质有关，Zollino等^[2]把4p缺失5~18 Mb的患者定义为典型的Wolf-Hirschhorn综合征患者，有严重的精神运动发育迟缓和多发畸形。4号染色体短臂末端超过22~25 Mb的缺失的临床严重程度超过了目前所报道的表型谱^[6]，但是4p16.3缺失的范围与临床表现的严重度并非完全相关，这在发生了染色体重组的复杂型Wolf-Hirschhorn综合征较为突出，因为除了4p的缺失，还存在其他染色体部分三体的临床效应。

Wolf-Hirschhorn 综合征患者约85%~90%发生在无家族史家庭中，主要在开始形成生殖细胞（卵或精）或胚胎早期发育过程中随机出现的染色体缺失而新发生的突变。极少部分患者是家族遗传性的，亲代一方为平衡易位携带者，没有遗传物质的改变，通常表型是正常的，将缺失部分的4号染色体传给子代时，形成不平衡易位而表现出Wolf-Hirschhorn综合征，近两年国内朱春江等^[7]用微阵列等技术手段诊断父源性Wolf-Hirschhorn综合征^[7]。

本例患儿微阵列技术检测发现chr4p16.3p16.1区域发生8.6Mb片段缺失，临床表现为：头发稀疏，双眼易流泪，左眼明显，耳位低，耳廓大，右耳廓发育畸形，左耳大致正常，鼻梁低平，竖头不稳，

尚不能坐，双手握拳，肌力、肌张力较弱，听力障碍，先天性心脏病，左肾积水，胼胝体发育不良及有宫内发育迟缓病史等，与文献报道的Wolf-Hirschhorn综合征表现大致相符。该患儿父母表型正常，未行染色体及其他检查，该患儿为第1胎，是否患儿自身基因突变还是来源于家系遗传有待研究。但微阵列及FISH等检查有助于该患儿父母再次妊娠时进行遗传咨询及产前诊断。

综上所述，Wolf-Hirschhorn综合征患者有表面上正常的染色体，但其存在的微缺失需要通过FISH、Array-CGH等技术手段进行检测，定位其缺失的区域及大小，微缺失的性质与临床表现相关，可有典型或不典型的临床表现。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Zollino M, Lecce R, Fischetto R, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accented WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2[J]. *Am J Human Genet*, 2003, 72(3): 590-597.
- [3] Wilson MG, Towner JW, Negus LD, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome associated with an unusual abnormality of chromosome no.4[J]. *J Med Genet*, 1970, 7: 164-167.
- [4] Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision[J]. *Am J Med Genet, Part C*, 2008, 148(4): 246-251.
- [5] Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities, and periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature[J]. *Am J Med Genet, Part A*. 2009, 149A(10): 2280-2284.
- [6] Marshall AT. Impact of chromosome 4p. syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation[J]. *Lang Speech Hear Serv Sch*, 2010, 41(3): 265-276.
- [7] 朱春江, 黄志云, 吴维青, 等. 运用多重连接探针扩增和微阵列-比较基因杂交芯片技术诊断父源性Wolf-Hirschhorn综合征一家系[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 460-464.

（本文编辑：邓芳明）