

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.020

罕见病病例

非 WHSCR 区域缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征 1 例并文献复习

鹿艳超,高莹,张晶晶



基金项目: 国家自然科学基金项目(82160320); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2023GLLH0309)

作者单位: 024000 赤峰,内蒙古医科大学赤峰临床医学院(鹿艳超、高莹、张晶晶); 024000 赤峰市医院神经内科(张晶晶)

通信作者: 张晶晶, E-mail: 45590877@qq.com

【摘要】 报道 1 例非 WHSCR 区域缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征患儿的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 Wolf-Hirschhorn 综合征; 癫痫; 发育迟缓; 智力障碍; 颅面部畸形; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.9

【文献标识码】 B

A case of Wolf-Hirschhorn syndrome without deletion in the WHSCR region and literature review Lu Yanchao, Gao Ying, Zhang Jingjing. Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Chifeng 024000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82160320); Science and Technology Program of the Joint Fund of Scientific Research for the Public Hospitals of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (2023GLLH0309)

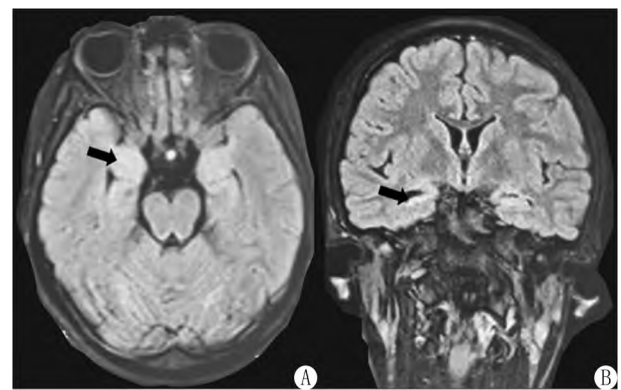
Corresponding author: Zhang Jingjing, E-mail: 45590877@qq.com

【Abstract】 This article reports the case of a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome without WHSCR region deletion and reviews the literature.

【Key words】 Wolf-Hirschhorn syndrome; Epilepsy; Developmental delay; Intellectual disability; Craniofacial malformation; Diagnosis; Treatment

患儿,女,14岁,主因“发育迟缓14年,智力低下伴间断抽搐14年”于2024年10月22日入院。患儿于2010年1月29日足月顺产,母亲孕期羊水少,出生时体质量1.4 kg,体温低,母乳喂养混合喂养,3月5日因急性重症支气管炎、重度蛋白质营养不良、腭裂、先天性房间隔缺损在外院就诊,染色体核型分析未见明显异常。2011年因发热出现抽搐症状,表现为意识不清、四肢抽动,此后间断发作,每年次数不详,生长及智力发育迟缓。2012年于外院复查,先天性房间隔缺损已自行愈合,腭裂经手术治疗后成功修复。2015年5月12日(5岁)外院检测左腕骨骨龄提示骨龄相当于3岁。长程脑电图示:睡眠期全导联较多阵发性中-高波幅棘慢波、多棘慢波、慢波活动;在双侧额、中央区导联可见少量3 Hz单发低-中波幅棘慢波、慢波。头部MR示:右侧海马硬化(图1)。患儿精神行为异常,食量少、睡眠可,大小便正常,无月经初潮。家中无类似患者,弟弟(12岁)体健。查体:身高145 cm,体质量30.5 kg,消瘦体型,言语欠清,对答不完全准确,理解力一般,记忆力、计算力差。前额突出,眼距宽,四肢肌力5级,肌张力正常,腱反射活跃。双侧巴氏征(-),心肺听诊未闻及明显异常,脊柱略凸,高弓足,双足内翻。取静脉血进行高通量基因检测,在4p16.3区段检出约4.34 Mb的基因缺失。结合病史、查体及相关辅助检查,诊断为Wolf-Hirschhorn综合征。给予拉库沙胺抗癫痫治疗,经治疗后患儿癫痫症状较前好转。随访1年,癫痫发作次数及时间较前明显

减少,身高、体质量及智力较前无明显变化。



注: A.横断位; B.冠状位。

图1 患儿头颅MR示右侧海马硬化

讨论 Wolf-Hirschhorn 综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS) 又称4p综合征,是一种先天性畸形综合征,患病率为1/(20 000~50 000),以女性患者更为多见,男女比例约为1:2^[1]。其病因主要是染色体4p16.3关键区域——WHSCR区域基因缺失,该病患者通常以发育迟缓、颅面畸形、智力障碍和癫痫发作为主要临床表现^[2]。本例患儿14岁,身高145 cm,

体质量 30.5 kg,远低于正常 14 岁的标准身高(159.8 cm)、体质量(47.83 kg),考虑其存在严重的发育迟缓,同时根据其智力低下伴间断抽搐 14 年,结合头颅 MR、脑电图及高通量测序等辅助检查结果,诊断为 Wolf-Hirschhorn 综合征。Wolf-Hirschhorn 综合征是由 4p16.3 区域多个基因的缺失引起的,并且基因缺失的数量决定了疾病的严重程度。其典型的基因有 WHSC1 (NSD2)、WHSC2 (NELFA)、SLBP、LETM1、CPLX1、CTBP1、FGFR1^[1,3]。其中 WHSC1、WHSC2 的缺失一直以来被认为是引起患儿发育迟缓、智力障碍、颅面部畸形的关键基因^[4],LETM1、CPLX1、CTBP1、FGFR1 的缺失被认为是引起癫痫相关的关键基因^[5]。本例患儿高通量基因测序结果显示 4p16.3 区域共有 14 个基因的缺失,但并不存在 WHSC1、WHSC2 关键基因的缺失。而患儿却存在严重的发育迟缓、智力低下及颅面部畸形等表现,结合现有研究报道,考虑引起这样结果的原因有 2 种可能,一是虽然患儿不存在 WHSC1 和 WHSC2 的缺失,但其他基因的缺失可能会影响 WHSC1 和 WHSC2 的表达,导致出现典型的发育迟缓特征^[6];二是患儿缺失的基因不影响 WHSC1 和 WHSC2 的表达,但由于缺失的基因太多也可能引起这些症状^[7]。同时患儿还存在癫痫症状,这可能与存在 LETM1、CPLX1、CTBP1 等基因的缺失密切相关。

Wolf-Hirschhorn 综合征患者的生存率低且生存期较短,大约 1/3 患病的新生儿会在出生后的第一年内死亡^[8],其余患者根据缺失范围的大小,生存时间长短不一^[9],目前报道生存期最长的 1 例患者为 39 岁男性^[10]。本例患儿就诊时已经 14 岁,除发育迟缓、智力低下及癫痫等症状外,无其他异常。因此笔者认为,该患儿生存期长且健康状况较好的原因可能主要有 2 个,一是患儿 4p16.3 区域缺失范围相对较小,二是患儿并不存在 WHS 关键基因的缺失。

关于 Wolf-Hirschhorn 综合征的检查,传统上采用染色体核型分析,阳性率为 50%~60%^[3]。但其对于缺失范围不同的 Wolf-Hirschhorn 综合征患者具有不同的敏感性,缺失范围小于 3.5 Mb 的患者,传统的高分辨率染色体核型分析局限且易被漏诊,染色体缺失片段在 5~18 Mb 之间,WHS 表型具有典型性而易被发现,染色体缺失片段>22 Mb,通常表现为严重畸形^[11]。本例患儿缺失片段大小为 4.34 Mb,缺失范围较小,在早期的染色体分析中诊断结果为阴性,最后通过基因测序被确诊为 Wolf-Hirschhorn 综合征。基因测序是通过实验室技术来确定 DNA 核苷酸组成序列的一种基因检测技术^[12],可精确地检测到单个碱基水平,检查快速且价格低廉,被部分学者称为神经发育障碍遗传评估的第一级测试^[13]。

Wolf-Hirschhorn 综合征目前尚无有效的治疗手段,主要根据患者的不同症状进行对症支持治疗,但并不能彻底治愈疾病,所以严格的产前检查对于 Wolf-Hirschhorn 综合征的预防极为重要。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1002/mgg3.1546.
- [2] Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome: Clinical and genetic study of 7 new cases and mini review [J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(9): 751. DOI: 10.3390/children8090751.
- [3] 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. DOI: 10.1002/ajmg.c.31449.
- [4] Boczek NJ, Lahner CA, Nguyen TM, et al. Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2) [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12): 2798-2802. DOI: 10.1002/ajmg.a.40498.
- [5] Corrêa T, Mayndra M, Santos-Reboucas CB. Distinct epileptogenic mechanisms associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3159-3169. DOI: 10.1007/s12035-022-02792-9.
- [6] Hannes F, Hammond P, Quarrell O, et al. A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(5): 996-1004. DOI: 10.1002/ajmg.a.35299.
- [7] 王瑞松, 尹婵, 周启昌, 等. 2 例 Wolf-Hirschhorn 综合征产前超声与遗传学分析及文献复习 [J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(10): 1194-1198. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2022.10.034.
- [8] Friebe-Hoffmann U, Reister F, Gaspar H, et al. The Wolf-Hirschhorn Syndrome [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2016, 220(5): 195-199. DOI: 10.1055/s-0042-107084.
- [9] 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. DOI: 10.1136/jmg.38.10.674.
- [10] Lopes O, Barton G, Morgan J. Wolf-Hirschhorn syndrome—two case-study reports focusing particularly on long-term survival [J]. *J Intellect Disabil Res*, 2005, 49(Pt 3): 228-230. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00639.x.
- [11] 张雅冰, 刘娇, 毛斌, 等. 1 例隐匿性平衡易位导致的家系性 Wolf-Hirschhorn 综合征 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(10): 2129-2133. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2024.10.023.
- [12] Georget M, Pisan E. Next generation sequencing (NGS) for beginners [J]. *Rev Mal Respir*, 2023, 40(4): 345-358. DOI: 10.1016/j.rmr.2023.01.026.
- [13] Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(9): 2748-2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.62341.

(收稿日期: 2025-11-11)