

• 病例报告 •

Williams-Beuren 综合征患儿 4 例临床表现及基因变异分析并文献复习

俞蓓蓓, 陈君贤, 闫露露, 邱海燕, 吴军华

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.037

【中图分类号】 R596.1 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1526-04

Williams-Beuren 综合征 (Williams-Beurensyndrome, WBS) 是一种常染色体显性遗传的多系统神经发育障碍性疾病, 其发病率在活产婴儿为 1/20 000 ~ 1/7 500, 无明显性别差异^[1-2]。WBS 的主要临床表现包括心血管异常[如主动脉瓣上狭窄(supravalvular aortic stenosis, SVAS)]、颅面异常、结缔组织异常(如关节松弛)、生长发育迟缓、神经发育和认知异常、泌尿生殖系统异常和独特的人格特征, 其致病机制为 7 号染色体 7q11.23 基因缺失, 片段大小为 1.5 ~ 1.8 Mb^[3]。大多数 WBS 为新发变异^[4]。本文拟对 4 例 WBS 患儿临床特征及基因变异进行回顾性分析, 现报道如下。

1 病例

病例 1 患者 8 岁 5 个月, 女孩, 因“发现心脏结构畸形 8 年余”入住宁波大学附属妇女儿童医院。个人史: 患儿系第一胎第一产, 足月自然分娩, 出生体重 2 500 g, 身长 50 cm, 无窒息史, 3 个月抬头, 7 个月坐, 1 岁独立行走, 智力发育落后于正常同龄儿, 目前特殊学校上小学二年级, 成绩差, 与老师同学关系尚可。家族史: 无殊。体格检查: 眼距较宽, 口唇饱满(图 1A), 胸骨左缘 3、4 肋间可及 III/VI 级收缩期吹风样杂音, 可触及震颤, 无传导, P2 有亢进; 腹部用力后左腹股沟可及一肿块, 大小约 1.5 cm×1.0 cm, 肿块表面光滑, 边界清, 局部皮肤无明显红肿, 肿块按之可回纳, 无压痛, 透光实验(-)。辅助检查: 入院

后生化检查示血钙 2.42 mmol/L, 血糖 3.98 mmol/L, 甲状腺功能、串联质谱、免疫球蛋白测定无殊, 头颅 CT 无殊, 心电图示窦性心动过速, 左房异常, 提示双室大, T 波高尖(II、III、AVF、V4 ~ V6)。肺功能检查示脉冲震荡肺功能检查基本正常, 肝脾肾彩色 B 超无殊, 超声心动图示室间隔缺损、右肺动脉狭窄, 肺动脉高压, 肺动脉瓣及左肺动脉流速增快, 降主动脉流速增快, 见图 2A。主肺动脉 CT 血管造影(CTA)示右肺动脉狭窄, 请结合临床考虑, 提示室间隔缺损, 心内结构请结合心超检查, 见图 2B。入院后患儿完善术前检查, 排除禁忌证, 在全身麻醉气管插管下行低温体外循环下室间隔缺损修补术+右肺动脉狭窄矫治术。术后恢复良好, Lowery 评分 6 分。

病例 2 患者 5 岁 7 个月, 女孩, 因“发现心脏杂音 5 年余”入住宁波大学附属妇女儿童医院。个人史: 患儿系第二胎第二产, 孕 34 周自然分娩, 出生体重 1 750 g, 身长 45 cm, 无窒息史, 3 个月抬头, 8 个月坐, 1 岁独立行走, 智力发育落后于正常同龄儿, 目前上幼儿园中班, 与老师同学关系尚可。家族史: 无殊。体格检查: “小精灵面容”(鼻梁平, 鼻尖上翘, 长人中, 宽嘴巴, 大耳垂, 图 1B), 体重 17 kg, 胸骨左缘 2 ~ 4 肋间可及 III/VI 级收缩期杂音, 胸前区可触及震颤。脊柱有侧弯。辅助检查: 入院后生化示血钙 2.43 mmol/L, 血糖 4.67 mmol/L; 甲状腺功能检查提示高甲状腺素血症。串联质谱、免疫球蛋白测定无殊, 头颅 CT 无殊, 心电图示窦性心动过速, 异常 Q 波。肺功能检查示脉冲震荡。肝、脾、肾彩色 B 超示肝左静脉与肝中静脉可见交通支。超声心动图示 SVAS, 见图 2C。主肺动脉 CT 血管造影(CTA)示心影增大, 主动脉上狭窄, 见图 2D。入院后患儿完善术前检查, 排除禁忌证, 在全身麻醉气管插管下

基金项目: 宁波市医学重点学科(2022-B17); 宁波市儿童健康与疾病临床医学研究中心(2019A21002); 宁波市重点技术研发项目(2023Z178)

作者单位: 315012 宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 闫露露, Email: luluyan0228@sina.com

行体外循环下主动脉瓣上狭窄矫治术,术后恢复良好,Lowery 评分 6 分。

病例 3 患者 6 岁 4 个月,男孩,因“发现智力低下 1 年余”就诊于宁波大学附属妇女儿童医院。个人史:患儿系第一胎第一产,足月自然分娩,出生体重 2 600 g,身长 50 cm,无窒息史,5 个月抬头,9 个月坐,1.5 岁独立行走,目前在特殊学校上小学一年级,成绩差。家族史:无殊。体格检查:特殊面容(圆脸,宽前额,眼距宽,眼眶周围组织饱满,长人中,图 1C),体重 24 kg,身高 112.7 cm,胸骨左缘 2~4 肋间可及 III/VI 级收缩期杂音,胸前区可触及震颤。辅助检查:甲状腺功能无殊。头颅 MRI 示胼胝体膝部显示不清。超声心动图示 SVAS,见图 2E。格林菲斯量表评分:运动技能 47 分,个人-社会互动 36.5 分,语言 46 分,手眼协调 36 分,表现 36.5 分,实际推理 40.5 分。Lowery 评分 6 分。

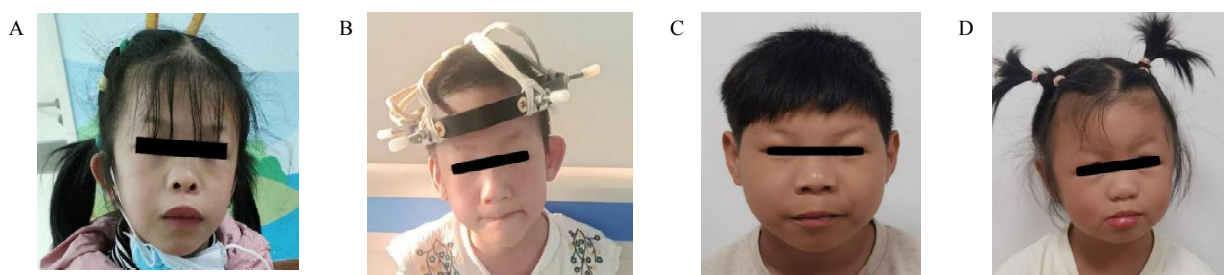
病例 4 患者 1 岁 7 月,女孩,因“精神发育迟缓半年余”就诊于宁波大学附属妇女儿童医院。个人史:患儿系第一胎第一产,足月自然分娩,出生体重 2 500 g,身长 50 cm,无窒息史,2 个月抬头,8 个月坐稳,目前不能扶走,不能扶墙站。喜欢头部碰撞,语言单一,无意识叫爸爸妈妈。家族史:无殊。体格检查:特殊面容(脸颊饱满,眼距宽,嘴唇宽厚,图 1D),心肺听诊无殊,神经系统无殊。辅助检查:头颅

MRI 示左侧颞部局部脑外间隙增宽,考虑小蛛网膜可能。儿童发育量表评估(盖泽尔)发育龄:适应性 10 个月,大运动 7.1 个月,精细运动 11.2 个月,语言 10 个月,个人社交 8.5 个月;发育商为适应性 55 分,大运动 38 分,精细运动 61 分,语言 55 分,个人社交 46 分,结果异常;受试者反应一般,注意力一般,情绪欠佳,合作性合作,眼神交流有。Lowery 评分 4 分。

本研究获得宁波市妇女儿童医院医学伦理委员会批准(编号:EC2023-094),免除/豁免知情同意。

2 基因测序

2.1 全外显子组测序 采集患儿及父母外周血样各 2 ml,使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit 试剂盒(货号:51185,QIAGEN 公司)提取 DNA。采用 Novaseq 6000 测序平台(美国 Illumina 公司),对家系成员进行全外显子组测序。下机得到的原始数据使用 GATK v4.1.9.0 和 VarScanv 2019Oct24 软件进行序列比对和变异的识别,应用 Annovar 和 InterVar 软件对变异位点进行注释。HGMD (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)、1000 Genomes (<http://gnomad-sg.org/>)、ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>)、dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 等数据库用于筛选可疑的致病变异,使用基因变异相关数据库 ClinVar、



注:A 为病例 1,B 为病例 2,C 为病例 3,D 为病例 4

图 1 Williams-Beuren 综合征患儿特殊面容



注:A 为病例 1 超声心动图,示室间隔缺损;B 为病例 1 主肺动脉 CT 血管造影图,示右肺动脉狭窄。C~D 为病例 2 超声心动图及主肺动脉 CT 血管造影图,示主动脉上狭窄。E 为病例 3 超声心动图,示主动脉上狭窄

图 2 Williams-Beuren 综合征患儿超声心动图及主肺动脉 CT 血管造影图

HGMD 等对致病变异进行确认,找出可疑致病变异^[5]。

2.2 染色体微阵列分析 所用的芯片类型为 Cyto-ScanTM750K,利用 ChAS 4.0 软件过滤数据。参考 DGV、ClinVar、DECIPHER、ClinGen、OMIM 等公共数据库,结合 PubMed 文献库进行分析。

2.3 CNV-seq 基因组 DNA 经过超声破碎、末端修复、接头链接、磁珠纯化、PCR 扩增后构建 DNA 文库,测序结果使用软件与人类参考基因组(hg19 基因序列)进行比对,检索 DGV、DECIPHER、ClinGen、OMIM 等数据库发现可能的染色体异常。

2.4 结果

2.4.1 基因检测结果 病例 1 于外院行多重连接酶探针依赖扩增技术(MLPA),检测到 7q11.23 区域的 FKBP6、FZD9、TBL2、STX1A、ELN、LJMK1、RFC2、CDIP2、POR 及 HSPB1 基因杂合缺失。病例 2 染色体微阵列分析(CMA)检测到 7q11.23 区域存在 2.079 Mb 片段致病性缺失(chr72, 549, 980-74, 628, 840)。病例 3 全外显子测序(WES)检测到受检者 7 号染色体上存在拷贝数缺失变异,结合 CNV-seq 检测验证结果,提示受检者存在 7q11.23q11.23 区段存在约 1 424.896 kb 杂合缺失变异。病例 4 家系 WES 分析发现 7 号染色体上存在拷贝数缺失变异,结合 CNV-seq 检测验证结果,提示受检者 7q11.23q11.23 区段存在约 1 455.44 kb 大小的杂合缺失变异,受检者父母均未检出该拷贝数变异,推测该拷贝数变异为受检者新发变异或父母一方存在生殖细胞嵌合。根据 ACMG 拷贝数变异解读和报告相关指南^[6],该变异为致病性变异。

2.4.2 随访情况 病例 1 于术后 6 个月后随访,患儿智力发育落后,体格发育正常,语言发育基本正常,在特殊学校上小学;超声心动图示室间隔缺损修补术后改变。病例 2 于术后 12 个月后随访,患儿智力发育落后,体格发育正常,语言发育基本正常,在上幼儿园,超声心动图示 SVAS 术后改变:瓣上流速 0.9 m/s。病例 3 于出院 6 个月后随访,患儿存在智力发育低下,体格发育基本正常,语言发育基本正常,在特殊学校上小学,超声心动图示 SVAS。病例 4 于出院 6 个月后随访,存在语言运动发育落后,运动和作业疗法康复治疗,目前能独自行走,超声心动图因患儿不配合未完善。

3 讨论

WBS 综合征先后由 Williams 等^[7]报道,是一种先天性多系统疾病,临床表现为特殊面容、内分泌紊乱、发育障碍、运动发育迟缓、心血管系统畸形及心律失常^[3,8]。既往研究显示,WBS 患儿的特殊面容和心脏结构畸形是确诊该疾病最重要的依据。WBS 的特殊面容常被形容为“小精灵面容”^[9],即前额宽而突出,并眉,眶周丰满,眼距宽,小眼裂,鼻梁扁平,鼻孔前倾,长人中,嘴唇宽而厚,耳朵突出,下颌小。本研究 4 例患儿均有不同程度的特殊面容,其中病例 2、3 和 4 表现为典型的“小精灵面容”。心脏结构异常在本患儿中表现差异很大,从致死性到无明显心血管受累均有可能发生,心血管畸形约存在于 80%的患儿^[10],其中最常见的是 SVAS,本研究中 2 例患者合并 SVAS,与既往文献报道的 45%~75%吻合^[11-12],其中最常见的两种类型是:主动脉窦管连接处局限性沙漏样狭窄和升主动脉弥漫性长段狭窄,前者更常见,占 3/4,后者占 1/4^[13]。

SVAS 可单独发生,但常合并其他类型的心血管病变,如 SVAS 与肺动脉狭窄(pulmonary artery stenosis, PAS)或主动脉弓异常同时存在。SVAS 合并冠状动脉异常,包括冠状动脉开口狭窄和血管扩张^[12]。其次是肺动脉狭窄, PAS 最常见于分支和周围肺动脉,也可发生肺动脉瓣上狭窄,但较少见,约 12%的 WBS 患者发生肺动脉瓣上狭窄,本研究中的 4 例患儿中有 3 例患儿存在心脏结构异常,病例 1 为室间隔缺损、右肺动脉狭窄,患儿 2 为 SVAS,患儿 3 为 SVAS,与既往文献报道类似。心脏结构异常目前现有的研究表明与弹性蛋白等位基因缺失(elastin, ELN)有关^[14],弹性蛋白是组成弹性纤维的主要物质之一,参与了主动脉、肺动脉、颈部韧带等组织的发育^[15],也与结缔组织发育有关^[16],2 例患儿心电图提示心室增大,未提示既往文献报道的 QTc 延长^[17]。

WBS 常存在不同程度的高钙血症、高血糖和甲状腺功能低下等代谢紊乱^[18],本研究 4 例患儿均未发现患儿存在代谢紊乱。在神经认知方面,WBS 目前研究认为这部分患儿具有较强的语言表达和面部识别能力,可能与致病基因所致的听觉超敏有关^[19]。WBS 还存在不同程度的智力低下,本研究中 4 例患

儿都存在智力低下,影响患儿正常生活。有文献研究报道^[20-21],WBS 患儿的大脑总体积减小导致智力障碍,但也有研究显示患儿的小脑、梭状回和扣带回灰质体积相对增加,并不是脑体积减小,最新研究表明可能与其脑部相关区域功能受损有关,本研究 4 例智力低下患儿 2 例头颅 CT、2 例头颅 MRI 未提示明显大脑体积变小。治疗上,对于心脏结构畸形,目前多采用手术治疗,对称手术(3-patch 修补法)与非对称手术(McGoon 修补法和 Doty 修补法)治疗。也可采用非药物治疗包括行为训练、感觉统合治疗。

WBS 预防至关重要。有研究表明,母孕期产前检查表现是非特异性的,可以表现为宫内发育迟缓,部分存在胎儿心脏结构异常,可以是常见的室间隔缺损、也可以是少见的 SVAS^[22],所以如果胎儿存在宫内发育迟缓心脏结构畸形,需要建议家属完善基因检查明确病因。

综上所述,当患儿存在心脏结构异常(特别是 SVAS),合并有特殊面容,发育迟缓时,应尽早完善染色体检查,做到早发现早治疗,最大限度提高 WBS 患儿的生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] STROMME P, BJORNSTAD P G, RAMSTAD K. Prevalence estimation of williams syndrome[J]. *J Child Neurol*, 2002, 17(4):269-271.
- [2] PARRISH P C R, LIU D L, KNUTSEN R H, et al. Whole exome sequencing in patients with Williams-Beuren syndrome followed by disease modeling in mice points to four novel pathways that may modify stenosis risk[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(12): 2035-2050.
- [3] KOZEL B A, BARAK B, KIM C A, et al. Williams syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 42.
- [4] JIMENEZ-ALTAYO F, ORTIZ-ROMERO P, PUERTAS-UMBERT L, et al. Stenosis coexists with compromised α 1-adrenergic contractions in the ascending aorta of a mouse model of Williams-Beuren syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 889.
- [5] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [6] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics (ACMG) and the clinical genome resource (ClinGen)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(2): 245-257.
- [7] WILLIAMS J C, BARRATT-BOYES B G, LOWE J B. Supravalvular aortic stenosis[J]. *Circulation*, 1961, 24: 1311-1318.
- [8] 沈季阳,李芳芳,季钊,等. Williams 综合征儿童早期运动发育特征[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(9): 984-987.
- [9] MORRIS C A, BRADDOCK S R, Coucil on Genetics. Health care supervision for children with williams syndrome[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(2): e20193761.
- [10] COHEN J L, GLICKSTEIN J S, CRYSTAL M A. Drug-coated balloon angioplasty: A novel treatment for pulmonary artery in-stent stenosis in a patient with williams syndrome[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(8): 1716-1721.
- [11] BROWN M L, NASR V G, TOOHEY R, et al. Williams syndrome and anesthesia for non-cardiac surgery: High risk can be mitigated with appropriate planning[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(6): 1123-1128.
- [12] COLLINS R T, KAPLAN P, SOMES G W, et al. Cardiovascular abnormalities, interventions, and long-term outcomes in infantile Williams syndrome[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(2): 253-258.
- [13] HICKEY E J, JUNG G, WILLIAMS W G, et al. Congenital supravalvular aortic stenosis: Defining surgical and nonsurgical outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(6): 1919-1927.
- [14] HIDALGO I, GOMEZ VILDA P, GARAYZABAL E. Biomechanical description of phonation in children affected by williams syndrome[J]. *J Voice*, 2018, 32(4): 515.
- [15] DUQUE LASIO M L, KOZEL B A. Elastin-driven genetic diseases[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 144-160.
- [16] KARMILOFF-SMITH A, GRANT J, EWING S, et al. Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlations in Williams-Beuren syndrome[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(2): 136-140.
- [17] COLLINS R T. Clinical significance of prolonged QTc interval in Williams syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(3): 471-473.
- [18] POBER B R, WANG E, CAPRIO S, et al. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154C(2): 291-298.
- [19] ROYSTON R, WAITE J, HOWLIN P. Williams syndrome: Recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(2): 60-66.
- [20] CAMPBELL L E, STEVENS A, DALY E, et al. A comparative study of cognition and brain anatomy between two neurodevelopmental disorders: 22q11.2 deletion syndrome and williams syndrome[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(4): 1034-1044.
- [21] REILLY J, LOSH M, BELLUGI U, et al. "Frog, where are you?" Narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury, and Williams syndrome[J]. *Brain Lang*, 2004, 88(2): 229-247.
- [22] YUAN M Z, DENG L B, YANG Y J, et al. Intrauterine phenotype features of fetuses with Williams-Beuren syndrome and literature review[J]. *Ann Hum Genet*, 2020, 84(2): 169-176.

收稿日期:2024-09-02

(本文编辑:钟美春)