

# 产前诊断 Wolf-Hirschhorn 综合征 3 例

李燕青,傅婉玉,江喬颖,王元白,王俊育,陈耿波<sup>△</sup>

福建省泉州市妇幼保健院/儿童医院产前诊断中心,福建泉州 362000

**关键词:** Wolf-Hirschhorn 综合征; 单核苷酸多态性微阵列; 临床表型; 产前诊断**中图分类号:** R71**文献标志码:** C**文章编号:** 1672-9455(2023)17-2618-03

Wolf-Hirschhorn 综合征(WHS)是 4 号染色体短臂(4p)末端部分缺失引起的多发先天性异常,其临床表现为明显的面部特征、智力障碍、产前和产后发育迟缓及癫痫发作<sup>[1]</sup>。传统染色体 G 显带技术是产前诊断染色体疾病的金标准,与传统技术相比,单核苷酸多态性微阵列(SNP-array)技术具有分辨率高、无需细胞培养、高通量等优点<sup>[2]</sup>。本研究采用传统染色体分析技术与 SNP-array 技术,对 3 例 WHS 胎儿进行产前遗传学分析,探讨其临床诊断特点,为产前遗传咨询提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 家系 1 孕妇,29 岁,末次月经 2018 年 6 月 28 日,G1P0(G 代表怀孕的次数,P 代表怀孕 28 周以上分娩的次数),孕 25<sup>+4</sup> 周,孕中期血清学筛查提示 21-三体综合征临界风险(1/402),无创产前 DNA 检测(NIPT)均低风险。Ⅲ级超声:胎儿小脑下蚓部未探及,小脑蚓部可能发育不全;胎儿脊柱异常,椎体排列欠整齐,部分椎间隙宽窄不一,骶尾部大部分椎体未探及;胎儿冠状静脉窦扩张、左上腔静脉残存;胎儿泌尿系统畸形,右肾缺如可能,左肾重复肾并下肾盂扩张,左侧双输尿管其一走行迂曲扩张及异位开口可能,膀胱未充盈;胎儿双侧前臂异常,双侧桡骨缺如,双侧尺骨偏短弯曲,双钩手并姿势固定;胎儿双足底形态异常,足前部分略向外成角;胎儿胃泡未显示,不排除食道闭锁可能;胎儿单脐动脉。经多学科会诊,孕妇及家属选择终止妊娠,于外院引产 1 女,并留取胎儿组织及羊水送本院产前诊断中心行 SNP-array 检测和染色体核型分析,家属自诉引产儿外观见双手畸形。

家系 2 孕妇,31 岁,平素月经规律,末次月经为 2020 年 6 月 17 日,G1P0,停经 5<sup>+4</sup> 周。外院超声:孕囊大小 0.60 cm×0.40 cm,停经 16<sup>+2</sup> 周。彩超:胎儿双顶径 2.67 cm,股骨长 1.33 cm,羊水最深 3.30 cm,胎儿颈后皮肤褶皱厚度(NF)增厚为 0.70 cm,超声孕龄约 13<sup>+3</sup> 周,单脐动脉。停经 19<sup>+2</sup> 周,复查超声:胎儿双顶径 3.90 cm,股骨长 2.20 cm,羊水最深 3.50 cm,NF 为 0.50 cm。超声孕龄约 16<sup>+5</sup> 周,胎儿双侧脉络丛囊肿,单脐动脉。停经 26<sup>+3</sup> 周Ⅲ级彩超:胎儿双顶径 5.60 cm,头围 21.24 cm,腹围 17.69 cm,股骨

径 3.79 cm,肱骨径 3.6 cm,羊水指数 14.03 cm,超声孕龄约 22<sup>+5</sup> 周,胎儿唇腭裂,冠状静脉窦扩张、永存左上腔静脉可能,单脐动脉。

家系 3 孕妇,26 岁,平素月经规则,末次月经为 2020 年 6 月 3 日,G1P0,停经 35 d 自测尿妊娠试验为弱阳性。2020 年 9 月 8 日超声:胎儿头臀长 6.23 cm,羊水最深 2.90 cm。NT 为 4.60 mm,胎儿 NT 增厚。2020 年 10 月 19 日超声:胎儿双顶径 4.10 cm,头围 13.70 cm,腹围 11.80 cm,股骨径 2.30 cm,羊水最深 3.00 cm,透声差,胎儿室间隔缺损可能(膜周部、肌部),右位主动脉弓,脐带呈螺旋状。

家系 2 和家系 3 孕妇行介入性产前诊断检测前均充分知情并签署知情同意书。

**1.2 细胞培养及染色体核型分析** 在超声引导下行羊膜腔穿刺术,抽取 20.00 mL 羊水培养后,进行染色体核型分析。羊水细胞共计数可分析核型 30 个,本研究分析了 5 个核型。染色体的命名依据人类细胞遗传学国际命名体制标准(ISCN 2020)。

**1.3 SNP-array 检测** 抽取孕妇 10.00 mL 羊水送至第三方检测公司(北京贝康医学检验所)进行检测。提取羊水细胞基因组 DNA 后稀释、消化、扩增、纯化,将芯片上的探针与标记后的待测片段进行杂交、洗涤、结合、扫描并分析。根据 ACMG 指南,通过查询 DGV、OMIM、PubMed、DECIPHER 及 UCSC Genome Browser 等数据库,对拷贝数变异(CNVs)的临床意义进行分析。

## 2 结果

**2.1 染色体核型结果** 家系 1 胎儿的羊水细胞培养失败,未能得出羊水染色体核型分析报告。家系 2 胎儿羊水染色体结构及数目未见明显异常。家系 3 胎儿染色体核型:46,der(4)t(4;9)(p15.1;p22.3),见图 1A。行父母验证提示家系 3 胎儿父亲染色体核型:46,XY,t(4;9)(p15.1;p22.3),见图 1B。家系 3 孕妇染色体核型:46,XX,见图 1C。即家系 3 胎儿的衍生染色体是由其父亲染色体异常导致的不平衡重排。家系 1 及家系 2 未行父母验证。

**2.2 SNP-array 结果** 羊水 SNP-array 检测结果提示 3 个家系胎儿的 4 号染色体均存在致病性变异。

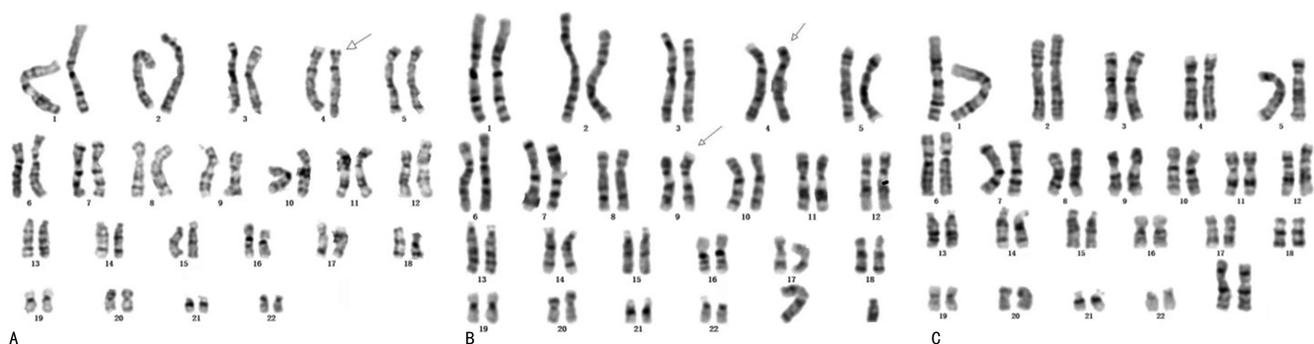
家系 1 胎儿 SNP-array 检测结果显示 arr[hg19]

4p16.3p16.2(68,345-5,440,181)x1,4p16.2p15.1(5,447,464-34,170,864)x3,即胎儿在4号染色体4p16.3p16.2区段存在5.3 Mb片段的缺失,内含FGFR3(134934), LETM1(604407), WHSC1(602952), NELFA(606026)等49个OMIM基因。芯片检测结果同时显示,胎儿在4号染色体4p16.2p15.1区段存在28.7 Mb片段的重复,内含RBPJ(147183),EVC2(607261),PROM1(604365),STIM2(610841),CCKAR(118444),LGI2(608301)等64个OMIM基因。

家系2胎儿SNP-array检测结果显示arr[hg19]4p16.3p16.1(68,345-6,046,101)x1,18q23(76,745,398-78,013,728)x3,即胎儿在4号染色体4p16.3p16.1区段存在5.9 Mb片段的缺失,内含FGFR3

(134934), LETM1(604407), WHSC1(602952), NELFA(606026)等53个OMIM基因。芯片检测结果同时显示,胎儿在18号染色体18q23区段存在1.2 Mb片段的重复,包含CTDP1(604927),TXNL4A(611595)等7个OMIM基因。

家系3胎儿SNP-array检测结果显示arr[hg19]4p16.3p15.1(68,345-28,283,736)x1,9p24.3p22.3(208,454-15,965,371)x3,即胎儿在4号染色体4p16.3p15.1区段存在28.2 Mb片段的缺失,内含FGFR3(134934), LETM1(604407), WHSC1(602952), NELFA(606026)等112个OMIM基因。芯片检测结果同时显示,胎儿在9号染色体9p24.3p22.3区段存在15.7 Mb片段的重复,内含SMARCA2(600014)等42个OMIM基因。



注:A表示胎儿染色体核型,其中箭头所示为胎儿衍生染色体;B表示胎儿父亲染色体核型,其中箭头所示为胎儿父亲4号和9号染色体平衡易位;C表示孕妇染色体核型,孕妇染色体核型结果未见明显异常。

图1 家系3染色体核型结果

### 3 讨论

WHS是一种多发性先天性异常综合征,患病率约为0.2‰,主要临床表现为希腊战士头盔面的典型面部特征(短而宽的鼻子、短人中、嘴角下弯和低耳位等)、智力障碍、生长迟缓、肌张力减退、癫痫发作和小头畸形,其他临床表现还包括先天性心脏畸形、腭裂、听力丧失、泌尿生殖道畸形(如尿道下裂)等<sup>[3-4]</sup>。肾发育不全或发育不良和结构性眼部异常在染色体缺失较多的患者中更为普遍<sup>[5]</sup>。骨骼异常,如尺桡骨关节融合、椎骨和肋骨融合及髌关节脱位等也可能是WHS的临床表现<sup>[3]</sup>。

WHS核心表型位于染色体4p末端1.9 Mb区域内,可分为3类:(1)染色体缺失片段<3.5 Mb,缺失范围在4p16至4p末端,症状轻微,此类患者因染色体缺失片段较小,传统G显带分辨率局限而被漏诊;(2)染色体缺失片段在5~18 Mb之间,常具有典型的WHS表型;(3)染色体缺失片段>22 Mb,通常表现为严重畸形<sup>[6]</sup>。本研究中,家系1胎儿在4号染色体4p16.3p16.2区段存在5.3 Mb片段的缺失,但超声提示胎儿存在多发严重畸形,这可能与胎儿同时在4p16.2p15.1区段存在28.7 Mb片段的重复有关。4p部分三体综合征通常表现为生长发育、精神运动迟缓伴或不伴癫痫发作,以及小头畸形、骨骼异常和心

脏畸形等<sup>[7]</sup>。RBPJ基因突变与常染色体显性遗传的亚当斯奥利弗综合征3疾病相关,临床表现包括先天性皮肤发育不全、末端横向肢体缺损(TTLD)、心脏畸形、脑发育不良、肾脏和眼睛异常等,其中TTLD表现从单纯的远端指骨偏短到缺损完全没有脚趾、手指、脚、手等类似截肢的表现<sup>[8]</sup>。家系2胎儿在4号染色体4p16.3p16.1区段存在5.9 Mb片段的缺失,彩超提示胎儿生长受限(FGR)及面容异常,与上述文献报道相符。WHS是导致FGR的常见基因组病,郑文婷等<sup>[9]</sup>研究显示76.7%的WHS胎儿产前超声表型为FGR。家系3胎儿4p16.3p15.1区段缺失片段达28.2 Mb,但超声仅提示心脏室间隔缺损和右位主动脉弓,推测因其超声检查时孕周尚小而未能发现其他结构畸形。

大部分WHS是新发突变的,少数情况下由父母一方的染色体重排导致。有研究报道了4种不同的重排:(1)新发突变(70.0%);(2)不平衡易位(22.0%);(3)臂内倒位(6.0%);(4)重组染色体4,由不平衡的臂间倒位组成,可形成环状染色体(2.0%)<sup>[10,11]</sup>。家系3验证胎儿的衍生染色体是由父亲4号染色体与9号染色体平衡易位导致的不平衡重排所致。染色体平衡易位携带者因没有遗传物质丢失,本身可无临床症状,但其配子与正常配子结合

后,理论上可形成 18 种类型的合子,其中仅 1 种为正常者,1 种为平衡易位携带者,其他均为异常配子,因为遗传物质的不平衡,最终妊娠结局只可能是流产、死产、生育畸形儿等<sup>[12]</sup>。因存在家族遗传,再发风险高,因此建议家系 3 孕妇再次妊娠尽早行产前诊断或胚胎植入前行遗传学诊断。

综上所述,WHS 胎儿产前超声缺乏特异性表型,对于产前超声结构异常的孕妇,建议行 SNP-array 检测,以提高染色体微小病变的检出率,避免因传统核型分析技术的分辨率低和培养失败而导致漏诊。联合 SNP-array 检测和染色体核型分析技术,可为产前遗传咨询提供依据。

## 参考文献

- [1] BERNARDINI L, RADIO F C, ACQUAVIVA F, et al. Small 4p16.3 deletions: Three additional patients and review of the literature[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(11):2501-2508.
- [2] 郭莉,何轶群,卢建,等. 产前 Wolf-Hirschhorn 综合征的临床诊断[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(10):1664-1668.
- [3] MEKKAWY M K, KAMEL A K, THOMAS M M, 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.
- [4] PAPROCKA J, KAMINIOW K, YETKIN O, et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review [J]. *Seizure*, 2022, S1059-1311(22):277.
- [5] SHIMIZU K, WAKUI K, KOSHO T, et al. Microarray

and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(3):597-609.

- [6] SIMONINI C, HOOPMANN M, KAGAN K O, et al. Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):327.
- [7] ZHANG H, XI Q, LIU X, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of copy number variations on 4p15.2p16.3, Xp22.31, and 12p11.1q11 in a fetus with ultrasound anomalies; A Case Report and Literature Review [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1761738.
- [8] LEHMAN A, WUYTS W, PATEL M S. Adams-Oliver Syndrome. 2016 Apr 14. In: Adam M P, Mirzaa G M, Pagon R A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- [9] 郑文婷,陈宝江,尹志军,等. Wolf-Hirschhorn 综合征相关胎儿宫内生长受限表型关键区域的鉴定[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(7):731-735.
- [10] MALVESTITI F, BENEDICENTI F, TOFFOL S D, et al. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes[J]. *Case Rep Genet*, 2013, 2013:306098.
- [11] 欧跃徐,曹洁. Wolf-Hirschhorn 综合征 11 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(7):524-529.
- [12] 傅文婷,赵文忠,江惠华,等. 11 例 t(11;22)(q23;q11)染色体平衡易位患者的临床与遗传学分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20):2700-2702.

(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-04-08)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.039

## 以下肢跛行为首发症状的儿童急性淋巴细胞白血病 1 例

宫芳芳<sup>1</sup>,陈全景<sup>1</sup>,贾乙乙<sup>2</sup>

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院儿科,湖北十堰 442000; 2. 河北省人民医院妇产科,河北石家庄 050057

关键词:儿童急性淋巴细胞白血病; 下肢跛行; 下肢麻木; 误诊

中图分类号:R733.7

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2023)17-2620-04

小儿白血病是儿童常见恶性肿瘤,最常见类型为急性淋巴细胞白血病(ALL),占有小儿急性白血病的 80%。随着 ALL 预测价值及治疗方式的提高,其治愈率不断上升,但因其特殊的髓外临床表现,其误诊率也在不断上升,进而延误治疗,导致 5 年生存率降低。本文报道 1 例 4 岁女童,因反复“下肢跛行”住院治疗,最终确诊为儿童 ALL,同时复习相关文献,以期提高医务人员对此病的认识,降低儿童 ALL 病死率。

### 1 临床资料

患者,女,3 岁 11 个月,2021 年 7 月 29 日因“左下肢跛行 3 d”在湖北医药学院附属国药东风总医院(以下简称“本院”)治疗。查体:体温 36.4℃,心率

118 次/分,呼吸频率 28 次/分,血氧饱和度 97%,体质量 15.11 kg,左髋关节局部压痛阳性,屈伸轻度受限,4 字征阳性,左下肢跛行。四肢肌力、肌张力正常。其他查体未见异常。入院后初步诊断为周围神经炎。入院后查外周血细胞形态显示中性杆状核粒细胞百分比为 8%,中性分叶核粒细胞百分比为 54%,淋巴细胞百分比为 29%,嗜酸粒细胞百分比为 2%,单核细胞百分比为 7%,粒细胞可见毒性颗粒及空泡改变;红细胞沉降率(ESR)为 47 mm/h;呼吸道 9 项病原体提示 B 型流感病毒、肺炎支原体感染;血细胞分析+C 反应蛋白(CRP)、肝肾功能、心肌酶、甲状腺功能 6 项等检查均未见异常。双髋关节 MRI 平扫:(1)双髋关节腔少量积液,左侧明显,左侧股骨大转子间滑囊少