

儿童威廉姆斯综合征1例及文献复习

梁洪柱¹, 鲍佳鹏¹, 张艳红^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌遗传代谢科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年2月12日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘要

目的: 报告1例威廉姆斯综合征(Williams syndrome, WS)患者的临床表型, 并对文献复习, 总结患者临床特征, 以期提高临床医生对本病认识。方法: 采集1例威廉姆斯综合征患者的临床资料, 采集其静脉血应用全外显子测序, 检索中英文数据库中已报道的威廉姆斯的相关病例, 总结临床特征。结果: 患儿具有前额宽、双颞窄、颧骨扁平以及短鼻伴长人中、厚唇、阔嘴的典型特殊面容, 心脏彩超提示患儿患有主动脉瓣上狭窄, 且患儿右侧上下肢的血压偏高, 这与既往研究文献的特殊临床特征相吻合。经过全外显子测序和全基因组CNV的结果比对, 确认7号染色体单杂合1.45Mb片段缺失为Del (7q11.23)。

关键词

威廉姆斯综合征, 基因检测, 7q11.23区域

A Case Report of Williams Syndrome in a Child and Literature Review

Hongzhu Liang¹, Jiapeng Bao¹, Yanhong Zhang^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital) of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Genetics, and Metabolism, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 12th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Objective: To report the clinical phenotype of one patient with Williams syndrome (WS), and to review the literature and summarize the clinical characteristics of the patient, in order to increase clinicians' understanding of this disease. **Methods:** The clinical data of one patient with Williams

*通讯作者。

文章引用: 梁洪柱, 鲍佳鹏, 张艳红. 儿童威廉姆斯综合征 1 例及文献复习[J]. 医学诊断, 2025, 15(2): 135-139.
DOI: 10.12677/md.2025.152018

syndrome were collected, and the venous blood was collected and whole exome sequencing was performed, and the related cases of Williams reported in Chinese and English databases were retrieved to summarize the clinical characteristics. Results: The child had a typical special facial appearance with a wide forehead, narrow bitemporal space, flat cheekbones, and a short nose with a long philtrum, thick lips, and a wide mouth. After whole exome sequencing and CNV-Seq results, the deletion of the monoheterozygous 1.45Mb fragment of chromosome 7 was confirmed to be Del (7q11.23).

Keywords

Williams Syndrome, Gene Testing, 7q11.23 Region

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

威廉姆斯综合征，是一种由 7q11.23 区域基因单倍体缺失导致的以多器官受累及功能紊乱为主要表现的常染色体显性遗传的儿童罕见病[1] [2]。对于认识到 WS 是一种独特的临床综合征可以追溯到 20 世纪中期[3] [4]，在随后时间里，对 WS 的认识逐渐加深。目前在国外 WS 研究报道较多，但是国内报道相对较少。现对 1 例明确诊断为 WS 综合征患儿的临床表现结合既往文献报道进行回顾分析。

2. 临床资料

1. 一般资料：患儿，男，13 岁 2 月龄，因“自幼身材矮小”就诊，患儿系 G3P3，早产剖腹产，头位，出生体重 2.2 kg，出牙、会坐、会爬的时间均偏晚于同龄儿，学习成绩较差。

2. 体格检查：BP: 161/79 mmHg，身高：152.5 cm ($>10^{\text{th}}$, -0.9SD)，体重：51 Kg，特殊面容：招风耳、小下颌、口唇肥厚，心、肺、腹部查体未见明显异常，阴茎长约 6.5 cm，双侧睾丸约 15 ml，质韧，阴毛 Tanner 分期 IV 期，左肘关节不能伸直，右上肢外旋受限，肌力肌张力正常。

3. 实验室检查：血常规、尿常规、粪便常规、肝功、肾功、血糖、电解质、肾上腺皮质功能均未见明显异常，甲功三项提示游离三碘甲状腺原氨酸水平升高，促甲状腺激素、游离甲状腺素水平不高，性激素：促卵泡生成素 9.64 mIU/mL，促黄体生成素 3.66 mIU/mL，雌二醇 31.60 pg/mL，泌乳素 8.29 ng/mL，孕酮 0.45 ng/mL，睾酮 4.50 ng/mL；生长激素激发试验 GH 峰值 >10 ng/ml。

4. 影像学检查：心脏超声提示：主动脉瓣上狭窄(窦管交界处)。

为明确诊断，经患者家属签署知情同意后，采集患儿静脉血，提取可供进行医学外显子检测的基因组 DNA，研究发现，患儿其 CHR 7: (72,717,394~74,237,335)区域的基因突变，与既往研究的基因突变区域有关。根据 Lowery 评分法和美国儿科学诊断评分法，该患儿为小于胎龄儿(SGA)，具有特殊面容、主动脉瓣上狭窄、生长发育障碍、血压偏高、关节畸形等临床表现，结合基因检测结果，明确诊断为 WS。

3. 讨论

WS 是一种以多脏器功能紊乱为特征的常染色体显性遗传疾病，WS 在儿童中的发病率约为 1/10,000 [5]，于 1961 年和 1962 年相继报道本病，本病是由 7q11.23 缺失导致，常见缺失的基因突变区为 1.55~1.84 Mb。由于该区域独特的遗传结构，导致了 WS 综合征背后的 7 号染色体微缺失。具体来说，缺失的区域

被称为 WS 综合征染色体区域, 两侧是高度同源的基因簇和假基因, 它们被组织成低复制重复块, 称为重复子, 由于两侧重复子之间高度的序列同源性, 使每条 7 号染色体上的 WS 综合征染色体区域在减数分裂期间容易错位; 如果发生不重复交叉, 则会导致该区域缺失, 导致基因突变[6]。

本病的临床主要表现为特殊的面部外观, 表现为前额宽, 眶周丰满, 脸颊饱满, 耳朵突出, 耳垂突出, 鼻根凹陷, 中骨长, 口宽唇饱满, 下颌小, 牙间距小; 同时伴有智力低下、过度友好行为以及心血管畸形, 心血管畸形主要表现是主动脉瓣上狭窄, 或伴有肺动脉瓣狭窄[6]-[8], 内分泌与代谢病常表现为高钙血症、高尿钙症、甲状腺功能减退、生长发育障碍、糖尿病及性发育提前。

相关研究文献揭示, WS 综合征患者在生长发育上存在显著特征, 患有 WS 的婴儿出生时往往体型偏小, 被定义为小于胎龄儿(SGA)[9]-[11]。随着成长, WS 儿童和成年人的身高普遍低于普通人群的平均水平, 约有 28%至 40%的患者身高位于同龄人的第 3 百分位以下。尤为值得关注的是, WS 患者的青春启动较早, 青春期前其身高与正常儿童相差无几。然而, 到了青春期发育关键阶段, 他们的身高增长速度虽快, 但持续时间却短于常人, 最终导致身材矮小。身材矮小在 WS 患儿中的发病率也很高, 有研究表明[12], WS 患儿的生长激素/胰岛素样生长因子-1 (GH/IGF-1)轴正常, 而在另一项研究中[13]发现, IGF-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)处于正常水平, 但不能完全证实 GH 分泌正常。然而, 在 Levy-Shraga、Guvén 两人的研究中报告了少数 WS 综合征的患儿在接受 GH 刺激试验后表现为生长激素缺乏[9][14]。目前尚不清楚 WS 患儿是否真的存在 GH 分泌障碍, 缺乏对成人终身高的大型随访研究, 现有的研究报道表明生长激素治疗可以提高 WS 患者的生长速度, 改善患儿的成人终身高[15], 因此目前重组人生长激素常被用于治疗诊断为 GHD 或 SGA 的 WS 儿童。而对于青春期晚期的矮身材男性患儿, 骨骺即将闭合, 生长空间不足, 可联用芳香化酶抑制剂抑制骨骺闭合, 从而提高生长潜力, 目前尚无此方面的研究报道。该患儿为 SGA, 生长激素激发试验 GH 峰值 > 10 ng/ml, 但身材偏矮, 为大骨龄矮身材患者, 在服用生长激素治疗改善患者生长速度的同时需监测体质量、性征、骨龄及性激素水平, 及时调整治疗方案。

WS 患者中心血管畸形的发病率很高, 80%以上的患者伴有各种心血管畸形, 其中主动脉瓣上狭窄最多见[16], 其发生机制在于 WS 患者体内含有 ELN 基因的染色体 7q11.23 缺失所致。弹力素是一种由于基因缺乏而使血管内皮下平滑肌细胞失去弹性蛋白, 从而导致心血管畸形的重要物质-ELN 表达产物, 是一种为大动脉血管提供弹性的细胞外基质的重要组成成分, ELN 基因缺失导致大血管弹性蛋白丧失, 使血管内皮下的平滑肌细胞增生, 从而引起主动脉瓣上狭窄等特异性的心血管畸形。患儿完善心脏彩超提示主动脉瓣上狭窄(窦管交界处), 符合 WS 综合征心血管畸形的诊断特征。Collins 等人[16]研究表明, 轻度主动脉瓣上狭窄不会随年龄的增加逐渐加重, 而是保持相对稳定的状态, 需定期完善心脏彩超评估病情变化。对于心血管畸形的干预治疗, 严重的心血管畸形可能会导致冠状动脉灌注血流发生改变, 从而发生心源性猝死, 在这种情况下还需进一步行手术治疗, 目前国内尚无较大的队列研究报道其治疗预后。

WS 患者常合并的代谢综合征, 常表现为钙质过高、甲状腺功能低下、糖尿病和肥胖等。其中高血钙和甲状腺疾病是影响患者生活质量乃至生命安全的重要因素。高钙血症发生机制包括降钙素合成或释放缺陷、维生素 D 敏感性及 1,25-二羟基维生素 D 水平升高, 高钙血症一般表现为血钙轻度升高, 症状轻或无临床表现, 但严重者可导致肾钙质沉着症, 严重影响患者的健康。目前引起高钙血症的原因尚不完全清楚, 也有研究考虑可能与 BAZ1B 基因单倍剂量不足有关[17]。患儿就诊时, 未发现血钙异常, B 超未发现钙质沉积于肾脏, 需进一步监测相关指标变化。WS 患者中甲减多见于儿童及青少年, 可表现为先天性甲减以及亚临床甲减[9], 可能与下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不良有关, 本例患儿甲状腺功能未发现明显异常。

该患儿有典型的前额宽、双颞窄、颧骨扁平以及短鼻伴长人中、厚唇、阔嘴的特殊面容, 而心脏彩

超则提示患儿患有主动脉瓣上狭窄(窦管交界处),且患儿右侧上下肢的血压偏高,与以往研究报告的临床特点一脉相承。全外显子测序和 CNV 的结果比对,证实了 7 号染色体单杂合 1.45 Mb 片段缺失的是 Del (7q11.23)。在 HGMDpr 和 ClinVar 数据库中,多次被报道与 WS 相关。WS 患者目前的治疗以对症治疗为主,早期的 WS 诊断有助于及时治疗和干预患儿,改善病人的预后和改善生活质量。目前国内对 WS 患者的报道相对较少,随着对疾病认识加深及基因检测技术的快速发展,将会拓展我们对该疾病的认识。

总之,在 WS 的诊断过程中,判断有无特殊面部特征、智力障碍、发育障碍、先天性心血管畸形、高钙血症等内分泌代谢障碍,根据 Lowery 评分法和美国儿科学诊断评分法,对部分 WS 患者临床表型差异性大、临床表现为非典型的患者,需要行全基因组 CNV 检测,协助确诊,以达到临床上不同程度的患者生理、心理障碍、先天性心血管畸形、高钙血症等目的。WS 严重影响儿童的生长发育和身心健康,早期明确地诊断对孩子进行及时有效地进行治疗和干预是有益的。同时,为了提高他们的生活质量,在随访过程中应充分了解病人各个系统的功能,以期对 WS 病人的治疗进行有效的指导。

WS 综合征是一种复杂的医学和神经发育障碍,具有一系列特征性问题,但也有相当大的基因表型变异性。复杂性源于 WS 综合征 7q11.23 染色体区域中超过 24 个基因的缺失,而可变性可能是由于它们与该区域外其他基因的产物相互作用,为研究基因型-表型相关性提供了强有力的机会。近年来,基因编辑技术发展迅速,可为研究 WS 综合征潜在治疗提供新方向,但仍面临一些挑战,例如:基因编辑可能引发脱靶效应,需进一步优化技术以提高安全性,如何提高基因编辑的效率和精准性仍是目前技术发展的重点及难点,同时目前大多数研究仍处于实验室阶段,如何将基因编辑技术应用于临床治疗仍需更多研究。对于未来的研究方向,可以探索多基因编辑策略,以同时修复 7q11.23 区域的多个基因缺失,提高编辑效率,同时应尽快开展临床试验,评估基因编辑治疗的安全性和有效性。基因编辑技术为威廉姆斯综合征的治疗提供了新的希望,然而,仍需进一步研究以克服技术挑战,推动基因编辑从实验室走向临床,真正用于改善 WS 综合征患儿的预后和生活质量。

参考文献

- [1] Willfors, C., Riby, D.M., van der Poll, M., Ekholm, K., Avdic Björilin, H., Kleberg, J.L., et al. (2021) Williams Syndrome: On the Role of Intellectual Abilities in Anxiety. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02098-4>
- [2] Brawn, G. and Porter, M. (2014) Adaptive Functioning in Williams Syndrome and Its Relation to Demographic Variables and Family Environment. *Research in Developmental Disabilities*, **35**, 3606-3623. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.08.012>
- [3] Beuren, A.J., Aritz, J. and Harmjanz, D. (1962) Supravalvular Aortic Stenosis in Association with Mental Retardation and a Certain Facial Appearance. *Circulation*, **26**, 1235-1240. <https://doi.org/10.1161/01.cir.26.6.1235>
- [4] Williams, J.C.P., Barratt-Boyes, B.G. and Lowe, J.B. (1961) Supravalvular Aortic Stenosis. *Circulation*, **24**, 1311-1318. <https://doi.org/10.1161/01.cir.24.6.1311>
- [5] Strømme, P., Bjørnstad, P.G. and Ramstad, K. (2002) Prevalence Estimation of Williams Syndrome. *Journal of Child Neurology*, **17**, 269-271. <https://doi.org/10.1177/088307380201700406>
- [6] Pober, B.R. (2010) Williams-Beuren Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **362**, 239-252. <https://doi.org/10.1056/nejmra0903074>
- [7] Riby, D.M., Kirk, H., Hanley, M. and Riby, L.M. (2013) Stranger Danger Awareness in Williams Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, **58**, 572-582. <https://doi.org/10.1111/jir.12055>
- [8] Hirai, M., Muramatsu, Y., Mizuno, S., Kurahashi, N., Kurahashi, H. and Nakamura, M. (2016) Typical Visual Search Performance and Atypical Gaze Behaviors in Response to Faces in Williams Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, **8**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9172-7>
- [9] Levy-Shraga, Y., Gothelf, D., Pinchevski-Kadir, S., Katz, U. and Modan-Moses, D. (2018) Endocrine Manifestations in Children with Williams-Beuren Syndrome. *Acta Paediatrica*, **107**, 678-684. <https://doi.org/10.1111/apa.14198>
- [10] Yao, D., Ji, C., Chen, W., Li, M. and Zhao, Z. (2019) Physical Growth and Development Characteristics of Children

- with Williams Syndrome Aged 0-24 Months in Zhejiang Province. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **32**, 233-237. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0185>
- [11] de Sousa Lima Strafaci, A., Fernandes Camargo, J., Bertapelli, F. and Guerra Júnior, G. (2020) Growth Assessment in Children with Williams-Beuren Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Applied Genetics*, **61**, 205-212. <https://doi.org/10.1007/s13353-020-00551-x>
- [12] Kim, Y., Cho, J.H., Kang, E., Kim, G., Seo, E., Lee, B.H., *et al.* (2016) Endocrine Dysfunctions in Children with Williams-Beuren Syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **21**, 15-20. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.15>
- [13] Pankau, R., Partsch, C., Gosch, A., Oppermann, H.C. and Wessel, A. (1992) Statural Growth in Williams-Beuren Syndrome. *European Journal of Pediatrics*, **151**, 751-755. <https://doi.org/10.1007/bf01959084>
- [14] Güven, A. (2017) Seven Cases with Williams-Beuren Syndrome: Endocrine Evaluation and Long-Term Follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **30**, 159-165. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0039>
- [15] Stagi, S., Manoni, C., Scalini, P., Chiarelli, F., Verrotti, A., Cecchi, C., *et al.* (2016) Bone Mineral Status and Metabolism in Patients with Williams-Beuren Syndrome. *Hormones*, **15**, 404-412. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1683>
- [16] Collins, R.T. (2018) Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*, **30**, 609-615. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000664>
- [17] Fusco, C., Micale, L., Augello, B., Teresa Pellico, M., Menghini, D., Alfieri, P., *et al.* (2013) Smaller and Larger Deletions of the Williams Beuren Syndrome Region Implicate Genes Involved in Mild Facial Phenotype, Epilepsy and Autistic Traits. *European Journal of Human Genetics*, **22**, 64-70. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.101>