

## 2例Williams综合征报道

郭 健 陆华保 桑德春

北京华生康复医院 北京 100075

**摘要:** 威廉姆斯综合征 (WS) 是一种罕见的遗传疾病, 表型谱广泛, 多系统受累。本文就2例门诊就诊的WS患者进行汇报分享, 并进行了威廉姆斯综合征的高危因素、显著特征、诊断、治疗等相关文献的复习。文章最后, 笔者就建议患者进行基因检测的思考及本文不足之处进行了简单论述。

**关键词:** Williams 综合征; Williams-Beuren Syndrome

## Two cases of Williams syndrome were reported

Jian Guo, Huabao Lu, Dechun San

Beijing Huasheng Rehabilitation Hospital, Beijing 100075

**Abstract:** Williams syndrome (WS) is a rare genetic disorder with a broad phenotypic spectrum and multi-system involvement. In this paper, two WS patients were reported and shared, and the related literature on the risk factors, prominent features, diagnosis and treatment of Williams syndrome was reviewed. At the end of the article, the author briefly discusses the thinking of recommending genetic testing for patients and the shortcomings of this paper.

**Keywords:** Williams syndrome; Williams-Beuren Syndrome

### 引言:

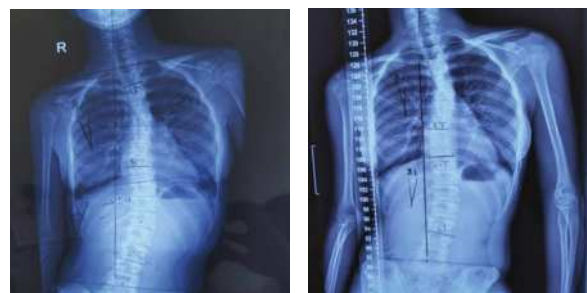
威廉姆斯综合征 (Williams, WS) 是一种相对罕见的微缺失疾病, 发生率高达1: 7, 500<sup>[1]</sup>。其主要特征包括独特的颅面外观以及特定的认知和行为特征, 包括智力障碍和超强社交, 心血管疾病 (特征性大动脉狭窄和最显著的瓣上主动脉瓣狭窄)。本文总结了临床2例威廉姆斯综合征特点, 并做了本病的全面介绍。

### 病例1:

女, 11岁, “发现脊柱侧弯近1年”来门诊。系第一胎第一产, 足月顺产, 出生体重3100g。足月体检时发现“心脏杂音”, 超声检查提示“肺动脉狭窄”。2岁时因“整体发育迟缓”在北京某医院行基因检测, 诊断为“Williams综合征”。曾间断在北京某机构行康复治疗数

年, 各项能区较同龄儿落后较多。3年级时, 左足“骨裂”。2021年6月份在某医院就诊, 行MRI、CT检查, 提示“脊柱侧弯”, 双腿不等长, 制作并穿戴支具治疗, 未见明显好转。身高: 155cm, 体重: 38.3kg。查体过程中友好, 会不停的问他人的家庭情况, 问她的问题通常会答非所问。身体左侧偏移, 左肩高, 右髌高于左侧, 左臂与身体侧方距离小于右侧。坐位前弯时身体两侧较对称。就读小学5年级, 学习成绩差, 运动协调性差, 免体育课。长期便秘, 睡眠浅, 易醒, 睡眠时长正常。小精灵样面容: 鼻梁平, 耳大, 嘴巴宽、小下颌。辅助检查: 脊柱正位片, COBB角, 胸段14度, 腰段18度, 左侧多一根肋骨。否认特殊家族史。

### 脊柱正位X片结果:



**作者简介:** 郭健, 女, (1982年1月-), 汉族, 籍贯: 河北石家庄, 职称: 主治医师, 学历: 硕士研究生, 所在科室: 儿童康复科及中医科。研究方向: 儿童康复科常见疾病, 如脑瘫, 自闭症, 智力障碍, 染色体基因异常等的诊断、评估及康复指导。另外, 中医药及针灸 (毫针, 火针, 梅花针等) 治疗临床常见病。

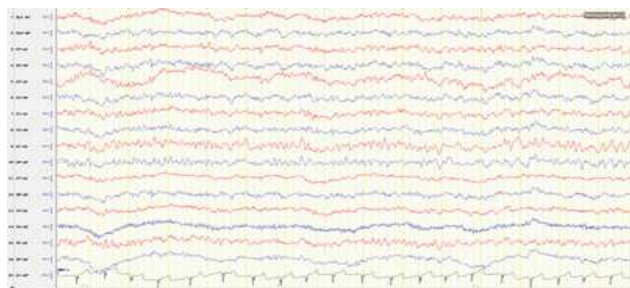
## 病例2:

男,“4岁8月,理解差,只发单音及叠词”来诊。患儿系第一胎第二产,双胎之小,母孕4-5月时感冒一次。孕7月10天行剖腹产,BW:1500g,住NICU一个半月,期间有“低血糖”,“贫血”,并输血200ml。出院诊断为“营养不良性缺血”、“缺氧缺血性脑病”、“双侧腹股沟疝”、“早产儿”、“低体重儿”、“双胎儿”。3月时进行儿保检查听力未通过(1岁半时复查听力通过)。5-6月会抬头,6-7月仍不会坐开始在当地康复,8-9月会翻身,12月会坐,1岁8月会爬,24月会站立行走。3岁多开始无意识发音,就诊当地某医院,诊断为“脑瘫”,并继续康复治疗。今爸爸和奶奶带孩子来门诊,主要想要明确病因。查体:头围:45厘米身高:106厘米,体重:16.5kg。能独自行走,稳定性差,上下台阶需扶扶手,不能配合完成蹦跳。听不懂指令,唤名字无反应,无意识发单音及叠词(mama, baba);喜欢捂着耳朵尖叫,喜欢听声音(带声玩具或自己用物品发出声音);不能配合指令,能自己拿勺子和碗,但不会自己用勺子吃饭,能够在成人动作示范下,模仿完成拍手,拍腿等;手眼协调:可以拿大的玩具,感兴趣的物品不会去指,要拿什么时会拉着大人的手,喜欢撕纸或书;行为表现:不满意或着急生气时,打他人或打自己,或拿头撞他人,喜欢转圈,喜欢转玩具车的轮子。四肢肌张力低,关节活动度大,膝腱反射未引出,巴氏征(-)。特殊面容:耳大,两腮饱满,自然状态下张口,偶有流口水。牙齿尖细,小下颌。家族史:双胎哥哥与其情况一样。

## 辅助检查:

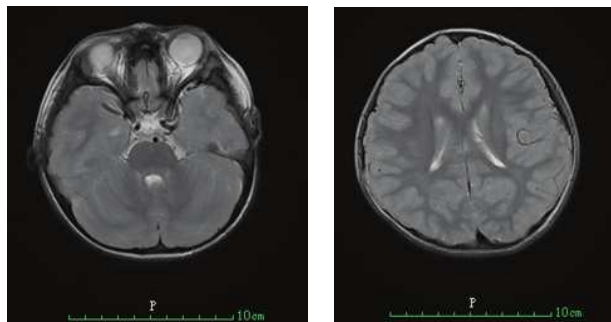
1) 脑电图: 异常儿童脑电图。

患者清醒闭目状态以双侧枕区为主的 $\theta$ 节律,频率为6-7Hz,调幅及调节欠佳,全导联夹杂少量低-中波幅 $\theta$ 波及少量低波幅 $\beta$ 波,左右大致对称。

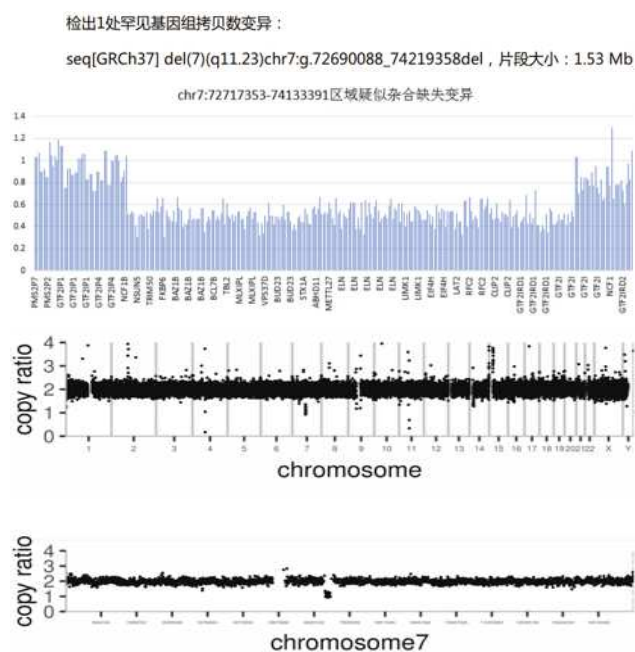


2) 血尿筛查: 酮性双羧酸尿伴几种有机酸略高,结合临床信息,低血糖,酮症酸中毒以及营养或用药引起的继发性改变不能除外,临床上是否有持续性酮症和间歇性酮症酸中毒表现?

3) 头颅MRI: 与同龄儿比较提示,两侧大脑半球脑回皮层稍显增厚,脑沟变窄,颅内血管迂曲增粗,腺样体肥大。



4) 全外显子+CNV检测结果如下:



## 讨论:

Williams与Beuren分别于1961年及1962年相继报道了此病,因此此病被称为Williams综合征(WS),又称为Williams-Beuren Syndrome(WBS)。1993年,我国北京首次诊断,之后各地也有病例报告。

威廉姆斯综合征(WS,又称Williams综合征,OMIM 194050),主要是由于第7号染色体长臂近端区域发生缺失所引发的发育异常,为一种罕见的多系统发育异常综合征,发病率为1:7500<sup>[1]</sup>。典型表型包括特殊面容(睑裂短、内眦赘皮、面中部发育不良、鼻梁低平、嘴唇突出、长人中、牙齿小等)、中等智力发育落后。先天性心脏病、内分泌异常、胃肠道异常、脊柱侧弯等<sup>[2]</sup>。

## 1. 高危因素

黄琴蓉<sup>[3]</sup>等对9例Williams-Beuren综合征患儿进行回顾性分析,发现儿童Williams-Beuren综合征的高危因

素包括母亲孕期感冒、羊水异常、足月小样儿、孕期过长、剖宫产、前置胎盘及宫内发育迟缓。提示在临床工作中应针对上述高危因素予以干预措施,以降低新生儿Williams-Beuren综合征的发生率。病例2中患者母亲孕期有感冒病史。

## 2. 威廉姆斯综合征的显著特征<sup>[1]</sup>

表1 两位威廉姆斯综合征患者存在的特征表

系统	显著特征	患者1	患者2
发育和神经	发育迟缓和/或智力障碍(+++)	√	√
	张力减退(+++)	张力增高	√
	典型认知特征(+++)	√	√
	Chiari畸形(+)		
	栓系(+)		
眼和耳	斜视(+++)		视神经略细
	复发性中耳炎(++)		右侧耳蜗不规整
	泪管发育不全(+)		
	听力损失(+++)		
	声音灵敏度(+++)		√
	星状虹膜(+++)		
内分泌与生长	青春期提前(+++)		未到年龄
	身体发育缓慢(+++)	√	√
	高钙血症(+)		
	糖尿病前期或糖尿病(+++)		低血糖病史
	脂肪水肿(++)		
	超重或肥胖(++)		
胃肠道	甲状腺异常(++)		
	喂养困难(+++)	√	√
	憩室炎(++)		
	便秘(+++)	√	
	腹痛(++)		
泌尿生殖器	GERD(++)		
	遗尿(++)		
	膀胱憩室(++)		
	尿频(+++)		
行为和精神病学	结构性肾异常(++)		
	多动症(+++)	√	√
	焦虑(+++)		
	抑郁症(++)		
	社交或超社交人格(+++)	√	
	孤独症谱系障碍(++)		√

系统	显著特征	患者1	患者2
颅面口腔	特征相貌(+++)	√	√
	咬合不正(+++)		
	牙小(+++)	√	√
心血管	高血压(++)		
	血管狭窄(+++)		
	心血管损坏(有或没有麻醉)(+)		
皮肤	头发过早变白(+++)		
	皮肤松软(+++)		
	疝气(++)		√
肌肉骨骼	骨矿物质密度降低(++)		
	脊柱侧弯(++)	√	
	关节松弛和/或挛缩(+++)	√	√

注: 患病高峰年龄:

蓝色: 代表婴幼儿或儿童期

棕色: 代表青少年或成年期

黄色: 贯穿整个生命周期

峰值频率:

(+): <10% (++) : 10-50% (+++) >50%

因WS缺失区域包含约26~28个基因, 这些基因的缺失是WS多种临床表现的原因。如, 部分WS患者一生都未出现心脏异常或仅有轻微心脏异常, 面部畸形等表现也不明显, 导致确诊延迟。大部分WS患者最初无高血压, 但随着年龄的增长, 高血压患病率逐渐上升, 多数由肾动脉或主动脉狭窄引起。表格中未勾选项目多为目前未检测到, 或未存在的问题, 但不除外随着年龄增长会逐渐出现, 已建议家长做进一步检查及专科随访。

## 3. 诊断

诊断分为临床诊断及基因诊断2个层面。临床诊断可参考LOWERY评分法和美国儿科学诊断评分法<sup>[4]</sup>。

### 3.1 临床诊断

表现型	美国儿科学评分法	病例1	病例2	LOWERY评分法	病例1	病例2
典型的面容特征	3	3	3	3	3	3
智力障碍/发育迟滞	2	2	2	1	1	1
SVAS	5	5	0	2	0	0
非SVAS的先天性心脏畸形	1	1	0	1	1	0
腹股沟疝	2	2	1	1	0	1
高血钙症	2	0	0	2	0	0
总分情况		12	6		5	5

解春红等<sup>[5]</sup>的研究结果表明, 美国儿科学诊断评分法中当评分>5分时可临床诊断WS, 4~5分者应进行

基因确诊。因病例1已得到确诊, 病例2来诊为明确诊断。两份病例中得分分别为病例1得分12分, 病例2得分6分, 已达到临床诊断。

Lowery评分法<sup>[6]</sup>总分10分, 0-3分为“不确定类”, 4-10分为“典型类”, 对于不确定类可通过基因手段进一步明确。美国儿科学诊断评分法<sup>[7]</sup>总分15分, <3分, 可排除WS, ≥3分可考虑行基因检测明确诊断。后者较前者评分内容更详细, 如典型面容特征涵括17项, 在WS临床诊断方法中敏感性较高。

### 3.2 基因诊断

WS确切发病机制目前不明确, 基因微缺失是目前公认的病因<sup>[8]</sup>。明确的致病基因有28个<sup>[9-13]</sup>。WS患者的缺失区域不完全一致<sup>[14, 15]</sup>, 也进一步表明其发病可能存在多种机制。病例2中, CMA结果提示在Chr7: 72717353-74133391区域疑似存在杂合缺失变异。CNV检测检测结果提示: 有一处片段1.53Mb的杂合性缺失。该区域包含ELN、TRIM50、FKBP6等(OMIM基因)等33个基因。此缺失完全包含已明确单倍剂量不足致病的7q11.23再发区域(Williams-Beuren综合征)。在这些情况下, 不应假设患者仅表现出罕见疾病的罕见表现。有研究<sup>[16]</sup>数据显示非典型缺失患者的神经发育表现受到更严重的影响。一些患者在他们的学龄期仍然保持非语言能力, 或出现更严重的精神病表现的表现, 如自残行为、愤怒与攻击性的爆发行为和对立违抗障碍可能。病例2现已4岁8月, 仍无有意义语言, 而且有自伤和伤人行为。

## 4. 治疗

WS的治疗方法主要为综合对症治疗, 包括药物、手术、心理及认知行为治疗等, 目的是改善WS累及的各系统的功能。

### 4.1 基因治疗方面

基因治疗目前处于研究阶段。在未来几年, 预计将基于已知对影响WS表型很重要的单个基因或途径进行治疗。例如, 小鼠模型研究表明, 抗microRNA(如抗miR29a)可能有助于增加弹性蛋白沉积, 并且使用mTOR106或整合素β3抑制剂影响平滑肌细胞行为可以改善WS的血管特征<sup>[1]</sup>。

### 4.2 对症治疗方面

#### 4.2.1 心血管方面

心血管系统病变中以SVAS最为常见, 其次为PAS。外科手术和导管介入是治疗SVAS和PAS的主要手段。SVAS若未能及时手术或给予干预治疗, SVAS会随着时间而逐渐加重。PAS多见于1岁内患儿, 在病程自然发展

过程中可缓解, 部分严重患儿可给予球囊扩张治疗或血管成形术<sup>[17]</sup>。

在药物治疗方面, 米诺地尔做为ATP依赖性钾通道开放剂, 可通过增加弹性蛋白量提高血管内膜中层厚度, 从而改善弹性蛋白相关性血管病变<sup>[18]</sup>。

高血压也与弹性蛋白不足有关, 但临床血压升高的主要风险与NCF1基因缺失大小和剂量而改变有关。大多数高血压采用药物治疗, 但WS高血压的药物治疗尚无专家共识。当怀疑高血压是肾血管性原因时, 应谨慎使用血管紧张素受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂<sup>[1]</sup>。

#### 4.2.2 内分泌方面

WS患者常见的内分泌异常表现包括性早熟, 高钙血症和甲状腺疾病等<sup>[19]</sup>。

WBS患儿出现的性早熟, 应用促性腺激素释放激素类似物GnRHa干预可改善患儿成年终身高, 同时缓解家长的焦虑<sup>[20]</sup>。

低钙饮食、速尿、降钙素等可以有效缓解高钙血症, 对于出现肾钙质沉着症甚至急性肾衰竭的患者, 可以考虑注射帕米膦酸钠以挽救生命<sup>[21]</sup>。

甲状腺功能减退者, 可使用左甲状腺素片治疗。每年均应该对WS患者进行甲状腺功能评估。甲状腺功能减退具有自限性, 临床医生应警惕明显的甲状腺功能减退。

糖尿病患者可根据情况给予胰岛素治疗。

#### 4.2.3 感官异常

WS患者普遍存在听力损失, 这可能是多基因缺失联合所致。应根据听力评估结果选择合适的干预策略: 听损程度轻微者可先尝试改善家庭聆听环境、个人无线调频系统、课堂优先座位等; 对轻度至重度听力损失者可考虑助听器或放大系统<sup>[23]</sup>。

WS的个体听觉过敏症的患病率约30%, 没有对侧听觉反射的人更容易出现听觉过敏。这种敏感性在童年早期往往更加明显, 并且会在儿童晚期或青春期早期降低<sup>[22]</sup>。

WS患者可出现口腔异常, 如前牙开放性咬合、舌推进、牙间距过大、切牙釉质矿化不足、发育不良和龋齿病变等。口腔异常可逐步发展恶化。早期发现和治疗可以帮助改善患者的生活质量<sup>[24]</sup>。应尽早对患者进行口腔卫生指导, 给予患者0.05%氟化钠漱口液、根管治疗、银汞合金修复等牙科治疗。

#### 4.2.4 认知行为异常

WS患者的行为问题主要包括: 注意力问题、焦虑困难、重复行为和社会问题。早期评估和干预可能有助于降低认知障碍的严重性和影响残疾并减少WS中广泛的

认知和智力障碍<sup>[25]</sup>。由于患者行为的异质性,个体化治疗很有必要,针对不同临床表现的患者应提供相匹配的教育环境和支持模式<sup>[26]</sup>。

WS患者前脑兴奋性神经元中Gtf2i的选择性缺失会导致髓鞘形成障碍,进而引起WS患者精细运动缺陷、社交能力下降和焦虑困难等神经行为症状<sup>[27]</sup>。使用恢复髓鞘化的药物如氯马司汀,可以改善WS患者的认知行为症状。

#### 4.2.5 骨与关节异常

弹性蛋白基因的突变导致各种表型变化,包括骨和关节功能障碍。有研究显示<sup>[28]</sup>,所入组的41例Williams-Beuren综合征患者的脊柱侧弯患病率为34.1%;年龄和性别与脊柱侧弯或曲线的严重程度没有显著相关性。脊柱侧弯的治疗需要个体化治疗,包括:运动,支具,手术治疗等。

### 5. 小结

#### 5.1 做基因检查的思考

病例2中的做基因检测的临床思考:①男孩,4岁8月,双胞胎,早产,低体重;②出生后有“低血糖,贫血,双侧腹股沟疝,缺氧缺血性脑病”等多系统问题;③头小,耳大,小下颌,张口状,流涎等特殊面容;④查体:头围<3<sup>rd</sup>,身高体重发育欠理想,肌张力低,关节活动度大;⑤较严重的全面发育迟缓伴行为问题;⑥辅助检查:结合临床及遗传代谢,脑电图,核磁结果提示多系统问题,不排除基因异常疾病;⑦根据临床诊断评分法,临床已可诊断,但需要基因检测这个金标准进一步验证。

#### 5.2 本文不足之处

病例1诊断时间已过去近10年,门诊没有拿到患者的基因缺失位点信息。病例2为外地患者,因家庭环境及经济原因,未能采集双胞胎中老大及父母的基因。病例2基因结果出来后,其他考虑受累系统的应检查项目(如,血管,甲状腺,肾脏,内分泌等),建议在当地医院进行。

总之,Williams是一个罕见病,表型谱广泛,多系统受累,患儿会就诊于儿童各科,临床医生不应把这类患者只局限诊断为“自闭症”或者“脑瘫”或者“心脏病”。因为他们需要神经内科、心血管外科、内分泌科、口腔科、康复医学科等多科室综合管理,多学科干预。早期有效的诊断<sup>[9]</sup>有利于对患儿进行及时有效的治疗和干预,对改善预后极其重要,对患者的家庭、社会也有非常深远的影响。

#### 参考文献:

[1]Beth A.Kozel, Boaz Barak, Chong Ae Kim,etl.Williams

syndrome[J]. NATURE REVIEWS DISEASE PRIMeRS Article citation ID: (2021) 7:42

[2]王鑫, 吴东, 康冰, 等.一例Williams-Beuren综合征患儿的遗传学诊断与分析[J].中国优生与遗传杂志, 2018, 26(10): 111.

[3]黄琴蓉, 肖农, 陈玉霞, 等.儿童Williams-Beuren综合征九例临床分析[J].中国全科医学, 2018, 21(18): 2238-2241.

[4]朱旭, 计晓娟.威廉斯综合征临床诊疗研究进展[J].国际儿科学杂志, 2017, 44(2): 80-84.

[5]解春红, 邵洁, 秦玉峰, 等.威廉斯综合征的临床特征与基因诊断的关系[C].2007年浙江省儿科学、小儿外科学学术年会论文汇编.重庆: 全国儿童保健学术会议, 2007: 148-152.

[6]Lowery MC, Morris CA, Ewart A, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients[J]. Am J Hum Genet, 1995, 57(1): 49.

[7]American Academy of Pediatrics. Health care supervision for children with Williams syndrome[J]. Pediatrics, 2001,107(5): 1192-204

[8]Bagul PK, Borgaonkar DV, Jaiswal V, et al. Myriad manifestations of Williams syndrome[J]. Indian Heart J, 2015. 67(2):156-158.

[9]Salgado H, Martins-Correia L. William Syndrome and psychosis: a case report[J].J Med Case Rep,2014,8(1):49. DOI:10.1186/1752-1947-8-49.

[10]Pober BR. Williams Beuren Syndrome [J].N Engl J Med,2010,362(3)239-252.DOI:10.1056/ENJMra0903074.

[11]Bagul PK, Borgaonkar DV, Jaiswal V, et al. Cardiovascular abnormalities, interventions, and long-term outcomes in infantile Williams Syndrome[J]. Indian Heart J,2015,67(2): 156-158.DOI: 10.1016/j.ihj.2015.02.026.

[12]Collins II,RT,Kaplan P,Rome JJ. Stenosis of the thoracic aorta in Williams Syndrome[J]. Pediatr Cardiol,2010,31(6): 829-833.DOI:10.1007/s00246-010-9713-x.

[13]Fusco C, Micale L, Augello B, et al. smaller and larger deletions of the Williams Syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits[J]. Eur J Hum Genet,2014,22(1):64-70. DOI:10.1038/ejhg.2013.101.

- [14]朱海燕, 季春燕, 张海荣.两例Williams综合征患者的基因型及表型分析[J].中华医学遗传学杂志, 2016, 33 ( 1 ): 68-70.
- [15]Plaja A, Castells N, Cueto-González AM, et al. A Novel Recurrent Breakpoint Responsible for Rearrangements in the Williams-Beuren Region[J].Cytogenet Genome Res, 2015, 146 ( 3 ): 181-186.
- [16]Michael Lugo,Zoë C.Wong Charles J. Billington Jr, et al. Social, neurodevelopmental, endocrine, and head size differences associated with atypical deletions in Williams - Beuren syndrome[J].Am J Med Genet. 2020;1 - 13.
- [17]朱旭, 计晓娟.威廉斯综合征诊疗研究进展[J].国际儿科学杂志, 2017, 44 ( 2 ): 81.
- [18]Behrouz Kassai,Philippe Bouyé ,Brigitte Gilbert-Dussardier, et al. Minoxidil versus placebo in the treatment of arterial wall hypertrophy in children with Williams Beuren Syndrome: a randomized controlled trial[J].BMC Pediatr,2019,19(1):170.
- [19]Yael Levy-Shraga,Doron Gothelf,Shiran Pinchevski-Kadir, et al. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome[J]. Acta Paediatr,2018,107(4):678-684
- [20]姜丽红, 鲍鹏丽, 郑荣秀, 等.快进展型青春期威廉姆斯综合征女童1例GnRHa治疗分析[J].临床儿科杂志, 39 ( 4 ): 298.
- [21]Funda Baştuğ,H ülya Nalçacıoğlu,Veysel Nijat Baş, et al. Acute renal failure due to severe hypercalcemia and nephrocalcinosis treated with two doses of pamidronate in an infant with Williams-Beuren syndrome[J]. Turk J Pediatr,2018,60(2):210-215
- [22]Silva L , Kawahira R , Chong A K , et al. Auditory hypersensitivity in Williams syndrome[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2021, 146:110740.
- [23]李芳芳, 季钗.Williams综合征听力学表现及其发生机制的研究进展[J].中华耳科学杂志2021, 19 ( 5 ): 844.
- [24]S-B-P Ferreira,M-M Viana,N-G-F Maia, et al. Oral findings in Williams-Beuren syndrome[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal,2018,23(1): e1-e6
- [25]D Miezah,M Porter,A Rossi, et al. Cognitive profile of young children with Williams syndrome[J]. J Intellect Disabil Res,2021,65(8):784-794
- [26]Jo Van Herwegen,Maria Ashworth,Olympia Palikara, et al. Parental views on special educational needs provision: Cross-syndrome comparisons in Williams Syndrome, Down Syndrome, and Autism Spectrum Disorders[J]. Res Dev Disabil,2018,80:102-111.
- [27]Boaz Barak,Zicong Zhang,Yuanyuan Liu, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug[J]. Nat Neurosci,2019,22(5):700-708
- [28]DAMASCENO, Marcelo, Loquette, et al. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center.[J]. Clinics, 2014. 69(7):452-6.