

# Williams 综合征诊治进展

刘威 陈会文

**【摘要】** Williams 综合征是一种少见的伴有心血管畸形及神经发育异常的染色体疾病。该病高危因素较多,临床表现多样,早期发现和早期治疗是关键。该文介绍 Williams 综合征的遗传特性、产前诊断、产后诊断、相关疾病及成人期表现。

**【关键词】** Williams 综合征;心血管;神经;儿童

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.008

1961 年,Williams 报道了 4 例儿童患者,均智力低下,伴有特殊面部畸形和主动脉瓣上狭窄(SVAS)。后来该疾病被命名为 Williams 综合征(WS)。WS 是一种伴有心血管畸形的染色体疾病,患病率约为 1/7 500。目前已确定 WS 染色体缺失部位为 7q11.23,缺失长度约 1.5 Mb。WS 发生的高危因素包括羊水异常、孕期过长、前置胎盘等<sup>[1]</sup>。WS 患者临床表现多样,除存在心血管畸形,还可出现高钙血症、认知障碍、癫痫、胃食管反流、身材矮小等。

## 1 遗传特性

WS 缺失片段在光学显微镜下无法识别,属于微缺失综合征。缺失区域包含约 25 个基因,这些基因的缺失是 WS 多种临床表现的遗传学基础。*MAGI2* 缺失可导致婴儿痉挛;*LIMK1* 缺失会影响脊髓的功能连接<sup>[2]</sup>;*BAZ1B* 缺失会引起神经发育失调;*GTF2IRD2* 缺失会导致认知、行为和适应能力下降。*GTF2IRD2* 对 *GTF2IRD1* 有激活作用,因此 *GTF2IRD2* 的缺失会导致正常表达 *GTF2IRD1* 的位点发生结构改变,从而影响视觉空间或社交技能。Ramírez-Velazco 等<sup>[3]</sup>对 47 例 WS 患者进行基因分析,发现具有 7q11.23 缺失的患者表现出典型的 WS 表型,不具有 7q11.23 缺失且根据美国儿科学会标准临床评分较高的患者可能存在弹性蛋白(*ELN*)基因的点突变。拷贝数变异(CNV)是人类遗传病的重要原因,但在 WS 患者中仅偶有发生。

## 2 产前诊断

超声在 WS 的产前诊断中起到重要作用。研究

表明,胎儿超声检查可以早期发现 WS 心血管系统受累情况,结合遗传学检测能够提高 WS 的检出率。Yuan 等<sup>[4]</sup>总结了 17 个产前 WS 病例的检查结果,发现 WS 胎儿最常见的超声检查异常是宫内发育迟缓和先天性心血管异常。

近年来,随着医疗技术的发展,临床诊断方式也更加准确。与 WS 相关的产前诊断技术有实时荧光聚合酶链反应结合高分辨溶解曲线法、染色体微阵列分析技术(CMA)、胎儿游离无创基因产前检测技术(NIPT)联合染色体核型分析和产前细菌人工染色体标记-磁珠鉴别/分离技术(BoBs)检测技术。

## 3 产后诊断

与产前诊断类似,超声心动图在 WS 患者的产后诊断及随访等方面也有较大的应用价值。超声心动图可发现 WS 患者心血管系统的典型改变,如 SVAS 和肺动脉狭窄(PAS),结合特殊面容,并参照 Lowery 评分或美国儿科学会标准临床评分,可以快速准确诊断 WS。Kruszka 等<sup>[5]</sup>提出的数字化面部分析技术也可以帮助诊断 WS,特异度达 88%,敏感度达 92%。他们对来自 19 个国家的 137 例 WS 患者的面部特征进行数字化分析,结果发现临床上最常见的表型特征是眶周饱满,占研究人群的 90% 以上。三维人体测量技术也可发现 WS 的特殊面部特征,能帮助临床医生及时诊断<sup>[6]</sup>。

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。针对这类临床表现不明显的 WS 患者,可以考虑采用 CMA、荧光原位杂交技术(FISH)和多重连接探针扩增技术(MLPA)。CWA 的优势在于它可以识别典型或非典型 CNV,描绘远端断裂点,对临床表现典型或不典型的患者均具有诊断价值<sup>[7]</sup>。

基金项目:上海市科委基金(20025800300)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科

通信作者:陈会文,E-mail:chenhuiwen@scmc.com.cn

MLPA 可有效确诊 WS 患者,并且费用比 FISH 低;此外,MLPA 还具有检测非典型缺失的优势,FISH 漏诊的 WS 患者通过 MLPA 可以明确诊断。

光学相干层析成像(OCT)可显示 WS 患者肺动脉的病理异常,血管成像技术(如肾脏超声多普勒、CT 血管成像和磁共振血管成像)有助于诊断 WS 患者心脏以外的动脉狭窄,为 WS 的产后诊断提供了新思路。

在鉴别诊断方面,WS 需要与系统性血管炎鉴别,<sup>18</sup>F-氟-2-脱氧-d-葡萄糖 PET/CT(FDG PET/CT)在系统性血管炎的诊断过程中有重要价值,可避免漏诊、误诊<sup>[8]</sup>。

## 4 相关疾病和诊治策略

### 4.1 心脏并发症

大多数 WS 患者存在心脏缺陷。弹性蛋白合成减少和血管平滑肌细胞增殖增加是 WS 患者出现心血管异常的病理机制。心血管系统病变中以 SVAS 最为常见,其次为 PAS,非典型心脏畸形如室间隔缺损也有报道。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。由于缺乏明显的高血压表现,在随访或治疗过程中应积极检测 WS 患者的血压。对于合并重度高血压的 WS 患者,应进一步行 CTA 或 MRA 检查以明确病因<sup>[9]</sup>。

外科手术和导管介入是治疗 SVAS 和 PAS 的主要手段。SVAS 矫治术主要包括单片修复、倒 Y 形补片修补及三片法。局限性 SVAS 的手术治疗效果良好,弥漫性 SVAS 效果不佳,术后有再发梗阻的可能,应谨慎选择手术治疗。导管介入干预是治疗的重要组成部分,可以在术前或者术中应用。随着 WS 患者年龄的增长,SVAS 进行性恶化而 PAS 则可以改善,因此,针对 SVAS 应采取及时的外科干预,大多数患者术后结局较好。对于 PAS,不需要进行干预,严重 PAS 可采取二尖瓣手术<sup>[10]</sup>。有关 WS 非典型性心脏畸形的治疗临床也有报道,如采用外周肺静脉重建术治疗严重心包外狭窄,采用左乳内动脉原位冠状动脉旁路移植术治疗急性冠脉综合征,采用二尖瓣修补术治疗孤立性二尖瓣反流。在药物治疗方面,米若地尔可以通过增加弹性蛋白量提高血管内膜中层厚度,从而改善 WS 患者的心脏缺陷<sup>[11]</sup>。

WS 患者有发生心脏性猝死的风险,往往由需要麻醉或镇静的诊断或治疗方法引起,如心导管置

入术<sup>[12]</sup>,因此,需要全面且谨慎的多学科围手术期合作,术前制定合适的计划并在术中维持血流动力学稳定,将心脏性猝死的风险降至最低<sup>[13]</sup>。

### 4.2 认知及行为特征

认知和行为异常是 WS 患者的特征性临床表现。WS 幼儿表现出适应性功能缺陷及行为、运动和认知障碍,针对这类患者应及早给予教育指导。对 WS 患者长期随访发现,随着年龄的增长,患者的语言能力和行为能力均可提升,但是语言能力在青年期之后逐渐下降,而行为能力的提升可持续到成人期,两者表现出明显的不均衡性<sup>[14]</sup>。有关 WS 患者认知行为异常机制的研究表明,WS 患者前脑兴奋性神经元中通用转录因子 2i 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>[15]</sup>。使用恢复鞘状化的药物如氯马司汀,或增加轴突电导率,可以改善 WS 患者的认知行为症状。

WS 与自闭症谱系障碍(ASD)有一定相关性,其遗传机制包括印迹机制、剩余等位基因的反式作用因子以及罕见序列变异<sup>[16]</sup>。两者典型的社交障碍归因于异常的镜像神经元系统。相比一般人群,WS 患者患 ASD 的风险更高,具有 ASD 相关症状的 WS 儿童可以从为 ASD 儿童设计的循证干预中获益<sup>[17]</sup>。养育环境影响 ASD 和 WS 儿童的成长,早期以关系如母子关系为基础的干预措施是很有必要的。

一项对 WS 患者家长和教师的调查研究发现,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,这反映了在不同情境下 WS 患者表现出多样的行为表型。家长和教师的见解对于了解患者的需要至关重要。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>[18]</sup>。

### 4.3 内分泌异常

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>,其中高钙血症和甲状腺疾病是影响患者生活质量甚至危及生命的重要原因。

WS 患者出现高钙血症的机制包括维生素 D 敏感性、1,25-二羟基维生素 D 水平升高和降钙素合成或释放缺陷。伴有高钙血症的 WS 患者没有相应的特异性表现,但持续的钙代谢异常会导致高钙尿和肾钙质沉着症。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>[20]</sup>。

亚临床甲状腺功能减退和甲状腺发育不全在 WS 儿童和青少年中较常见。无论新生儿筛查结果如何,每年均应该对 WS 患者进行甲状腺功能评估。6 岁以下和现有甲状腺异常是发生甲状腺功能减退的危险因素,对这些个体进行筛查需要更短的随访间隔。另外,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。

#### 4.4 感官异常

WS 典型听力学特征包括对声音的异常敏感性、与耳蜗基底匝外毛细胞有关的耳蜗损伤、以高频为主的感觉神经性或混合性听力损失等。大多数年轻 WS 患者在中低频范围内听力正常,但对高频表现出较弱的敏感性,随着年龄的增长,大多数患者的听力阈值明显下降<sup>[21]</sup>。听觉过敏及恐响症是 WS 患者比较常见的症状,听觉过敏与高频听力丧失相关,类似于噪声性听力丧失,可能是由听神经功能障碍造成的听觉反射不足引起。

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>[22]</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。

#### 5 成人期表现

一项纳入 239 个 WS 家庭的问卷调查显示,成年以后的 WS 患者身体状况较差,且随着年龄的增长,患者心理疾病发生率也明显增加。教育和就业成就普遍较低,缺乏生活技能。重复行为是了解 WS 患者健康状况的指标,WS 成人患者的智商和适应能力与重复提问行为呈负相关<sup>[23]</sup>。另外,成人 WS 患者在监测、工作记忆、计划和组织方面存在相对缺陷,这可能与患者智能低下相关,成人版执行功能行为评定量表(BRIEF-A)作为一种成本低、劳动强度低的筛查工具,可有效测量患者执行功能的损伤程度。

社会各界人士需要更好地了解 WS,同时教育、卫生和社会服务部门应提供更充分的支持。Fisher 等<sup>[24]</sup>提出一项针对成年 WS 患者的社会技能培训计划(SSTP-WS)并研究其有效性,受试者在完成课程后社会技能知识明显增长,提示 SSTP-WS 可能

对患有 WS 的成年人有益,应进一步开发。与家长相比,WS 成年患者对自身的社会脆弱性感知较少,因此在教育过程中,应重视培养 WS 患者的自我意识。

#### 6 小结

WS 是一种难治性、持续性染色体疾病。尽管在现有的医疗技术下早期诊断已不再困难,但由于 WS 相关疾病复杂多样,患者的健康还需要多学科的努力。从儿童到成人,WS 患者会遇到不同的身体、心理和社会问题,除了临床医生和家长的帮助外,社会也应提供相应的支持,保证 WS 患者接受教育,懂得社交,融于社会。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Gregory MD, Mervis CB, Elliott ML, et al. Williams syndrome hemideletion and LIMK1 variation both affect dorsal stream functional connectivity[J]. Brain, 2019, 142 (12):3963-3974.
- [3] Ramírez-Velazco A, Aguayo-Orozco T, Figuera L, et al. Williams-Beuren syndrome in Mexican patients confirmed by FISH and assessed by aCGH[J]. J Genet, 2019, 98(2):34.
- [4] Yuan M, Deng L, Yang Y, et al. Intrauterine phenotype features of fetuses with Williams-Beuren syndrome and literature review[J]. Ann Hum Genet, 2020, 84 (2): 169-176.
- [5] Kruszka P, Porras AR, De Souza DH, et al. Williams-Beuren syndrome in diverse populations[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(5):1128-1136.
- [6] Ji C, Yao D, Li MY, et al. A study on facial features of children with Williams syndrome in China based on three-dimensional anthropometric measurement technology[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(9):2102-2109.
- [7] Xia Y, Huang S, Wu Y, et al. Clinical application of chromosomal microarray analysis for the diagnosis of Williams-Beuren syndrome in Chinese Han patients[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(2):e00517.
- [8] Opoka-Winiarska V, Tomaszek MB, Sobiesiak A, et al. The importance of FDG PET/CT in the diagnostic process of the middle aortic syndrome in a 15-year-old boy patient with suspected systemic vasculitis and final diagnosis of Williams-Beuren syndrome [J]. Rheumatol Int, 2020, 40 (8): 1309-1316.
- [9] Furusawa E, Esposito C, Honjo RS, et al. Diagnosis and management of systemic hypertension due to renovascular and aortic stenosis in patients with Williams-Beuren syndrome [J]. Rev Assoc Med Bras, 2018, 64(8):723-728.
- [10] Cha SG, Song MK, Lee SY, et al. Long-term cardiovascular outcome of Williams syndrome[J]. Congenit Heart Dis,

- 2019, 14(5):684-690.
- [11] Kassai B, Bouyé P, Gilbert-Dussardier B, 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.
- [12] Abu-Sultaneh S, Gondim MJ, Alexy RD, et al. Sudden cardiac death associated with cardiac catheterization in Williams syndrome: a case report and review of literature[J]. Cardiol Young, 2019;1-5.
- [13] Brown ML, Nasr VG, 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.
- [14] Sauna-Aho O, Bjelogrić-Laakso N, Sirén A, et al. Cognition in adults with Williams syndrome—a 20-year follow-up study [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6):e695.
- [15] Barak B, Zhang Z, Liu Y, 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.
- [16] Codina-Sola M, Costa-Roger M, Pérez-García D, et al. Genetic factors contributing to autism spectrum disorder in Williams-Beuren syndrome[J]. J Med Genet, 2019, 56(12): 801-808.
- [17] Klein-Tasman BP, Van Der Fluit F, Mervis CB. Autism spectrum symptomatology in children with williams syndrome who have phrase speech or fluent language[J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(9):3037-3050.
- [18] Van HJ, Ashworth M, Palikara O. 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.
- [19] Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, et al. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(4):678-684.
- [20] Baştuğ F, Nalçacıoğlu H, Baş VN, 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.
- [21] Silva L, Kim CA, Matas CG. Characteristics of auditory evaluation in Williams syndrome: a systematic review[J]. Cudas, 2018, 30(5):e20170267.
- [22] Ferreira SB, Viana MM, Maia NG, et al. Oral findings in Williams-Beuren syndrome [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2018, 23(1):e1-e6.
- [23] Royston R, Oliver C, Moss J, et al. Brief report: repetitive behaviour profiles in Williams syndrome: cross syndrome comparisons with Prader-Willi and Down syndromes [J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(1):326-331.
- [24] Fisher MH, Morin L. Addressing social skills deficits in adults with Williams syndrome[J]. Res Dev Disabil, 2017, 71:77-87.

(收稿:2020-08-30 修回 2021-02-08)

(本文编辑:胡晓静)

