

СИНДРОМ ВОЛЬФА–ХИРШХОРНА

Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф., Файзуллина Н.М.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Резюме

Синдром Вольфа–Хирихорна — редкое генетическое заболевание, связанное с хромосомной абберацией 4-й хромосомы. Особенностью заболевания являются характерный внешний вид лица, аномалии развития внутренних органов и скелета, нарушения в двигательной, когнитивной и психоречевой сфере, судорожный синдром.

Представлено описание случая синдрома Вольфа–Хирихорна у ребенка 5 лет 11 мес., находившегося на лечении в неврологическом отделении Детского центра психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы г. Уфы. Заболевание проявлялось эпилепсией, задержкой психомоторного развития, алалией. Определялись множественные стигмы дизэмбриогенеза.

Ключевые слова: хромосома, делеция, стигмы дизэмбриогенеза, эпилепсия

Для цитирования: Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф., Файзуллина Н.М. Синдром Вольфа–Хирихорна. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):73–77. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-73-77

Для корреспонденции: Шарапова Карина Маратовна — e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Новикова Л.Б., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

Акопян А.П., <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

Шарапова К.М., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

Латыпова Р.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>

Файзуллина Н.М., <https://orcid.org/0000-0001-6152-3460>

WOLF–HIRSHHORN SYNDROME

Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F., Faizullina N.M.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Wolff–Hirschhorn syndrome is a rare genetic disease associated with a chromosomal aberration of chromosome 4. A feature of the disease is the characteristic appearance of the face, anomalies in the development of internal organs and the skeleton, disorders in the motor, cognitive and psychospeech sphere, convulsive syndrome.

Clinical observation presents a description of a 5-year-old 11-month-old child with a rare hereditary pathology — Wolff–Hirschhorn syndrome, who was treated in the neurological department of the Children's Center for Psycho-neurology and Epileptology of the Republican Children's Clinical Hospital in Ufa. The disease was manifested by epilepsy, psychomotor retardation, and alalia. Multiple stigmas of dysembryogenesis were determined.

Key words: chromosome, deletion, dysembryogenesis stigmas, epilepsy

For citation: Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F., Faizullina N.M. Wolf–Hirshhorn syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(5):73–77. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-5-73-77

For correspondence: Sharapova Karina M. — e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Novikova L.B., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

Akopyan A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

Sharapova K.M., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>

Latypova R.F., <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>

Faizullina N.M., <https://orcid.org/0000-0001-6152-3460>

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: СВХ — синдром Вольфа–Хирихорна; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение. Синдром Вольфа–Хирихорна (СВХ) — орфанное заболевание, характеризуется

особенностями строения лицевого скелета, задержкой психомоторного развития, врожденными пороками и иммунодефицитом. Первое описание заболевания принадлежит генетику Герберту Куперу и педиатру Курту Хиршхорну, которые в 1961 г. наблюдали ребенка с комплексом дизморфизмов. В последующем была определена генетическая природа синдрома, связанная с делецией короткого плеча 4-й хромосомы [1–3]. В 1965 г. независимо друг от друга О.Н. Wolf и К. Hirschhorn дали подробное описание клинко-морфологических и генетических особенностей заболевания, которое получило название синдром Вольфа–Хиршхорна. Основным генетическим дефектом при СВХ является хромосомная аномалия, связанная до 80% случаев с «простой делецией» *de novo* (во время деления клеток) сегмента короткого плеча 4-й хромосомы (4p16) при нормальных кариотипах родителей или с образованием кольцевых хромосом 4p. В 13% случаев имеется наследственная передача в результате «несбалансированной транслокации». Частота встречаемости СВХ, по данным разных авторов, составляет 1:20 000, 1:50 000 новорожденных с преобладанием женского пола по отношению к мужскому 2:1 [3–5], однако в связи с трудностями диагностики, нередко поздним распознаванием его распространенность требует уточнений [6,7]. Перинатальная смертность и смертность в течение первых двух лет жизни детей с СВХ составляет около 34%. Причиной смерти являются пороки сердца, аспирационная пневмония, инфекции и эпилептический статус. Часто встречаются случаи мертворождения.

У детей с СВХ отчетливо определяются особенности строения лицевого черепа — «шлем греческого воина» (выступающее надпереносье, сливающееся с линией лба), микроцефалия, микрогнатия («птичье лицо»), орбитальный гипертелоризм, эпикантус, короткий губной желобок, опущенные углы рта, недоразвитые ушные раковины [3, 8–10]. Основой клинических проявлений СВХ является задержка психомоторного развития. В клинической картине заболевания характерны эпилептические приступы, аномалии развития костно-мышечной системы, поведенческие и речевые расстройства, полиорганная патология, особенно сердечные пороки, гемангиомы кожи [3, 4, 6, 8]. Наблюдается неравномерность развития структур головного мозга и центральной нервной системы.

Рядом исследователей было отмечено, что структура и тяжесть клинических признаков СВХ коррелируют с размером делеции 4p хромосомы [8–11]. В зависимости от размера дистальной делеции клинические проявления синдрома были разделены на три группы: малые (< 3,5 Мб), средние (5–18 Мб) и большие (22–25 Мб) [10, 11]. Однако, по данным Laurel L. Estabrooks и соавт., все описанные ими случаи имели один и тот же фенотип, хотя размер делеции был разным [12]. В «классическом» варианте проявления СВХ в дополнение к уникальному фенотипу лица включают задержку развития, умственную отсталость и эпилепсию [6, 9, 13]. Эпилепсия

встречается с частотой 50–100% [6, 7, 14]. Виды припадков разнообразны, но чаще всего наблюдаются фокальные моторные клонические и генерализованные тонико-клонические приступы, атипичные абсансы [6, 13, 15, 16].

Для постановки диагноза требуется клиническое обследование и генетический анализ. Большинство случаев СВХ диагностируются после рождения методом кариотипирования или молекулярной диагностики [4, 14]. Подозрение на СВХ может возникнуть уже в пренатальном периоде при ультразвуковом исследовании плода [4]. По данным Chih-Ping Chen и соавт., пренатальная УЗИ-диагностика двусторонней расщелины губы, нёба и укорочение конечностей должны вызвать подозрение на синдромы хромосомной микроделеции [18].

Изменения при электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируются у 90% пациентов [6, 16]. Нейровизуализационное исследование при СВХ не имеет специфических признаков и отличается разнообразными изменениями. Чаще всего выявляется снижение вертикального размера мозолистого тела и различные аномалии его развития, изменения ликворной системы в виде расширения внутренних ликворных пространств, уплощения наружных поверхностей передних рогов боковых желудочков, снижение объема белого вещества головного мозга, гипоплазия мозжечка, очаговые изменения, кисты в белом веществе головного мозга [17, 19].

Дифференциальная диагностика проводится с рядом синдромов. Синдром Питта–Роджерса–Денкса в настоящее время считается вариантом СВХ. Это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с микроделецией 4p16 хромосомы. Наблюдается задержка роста и умственного развития, микроцефалия, деформации лицевого черепа, судороги. Синдром Ангельмана связан с делецией 15q11–q13 хромосомы. Характеризуется также задержкой развития нарушением сна, судорогами, рывковыми движениями в конечностях, насильственным смехом. Синдром Смита–Магениса, при котором наблюдается расстройство развития и умственная отсталость, множественные врожденные аномалии. Патология вызвана интерстициальной делецией 17p11.2 хромосомы. В настоящее время большое внимание уделяется качеству жизни пациентов с СВХ, а также их семьям [19–21].

Представляем собственное клиническое наблюдение СВХ.

Ребенок, 5 лет 11 мес., мужского пола, от 2-й беременности и первых родов. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, маловодия. Во время беременности женщина перенесла краснуху. Наблюдалась задержка внутриутробного развития плода, укорочение пуповины, а на 21-й неделе была выявлена остановка развития плода. Родился ребенок на 38-й неделе путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 2130 г. Шкала Апгар — 6/76. После рождения ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, где находился более 3 нед.

с диагнозом «гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС II степени, перивентрикулярное кровоизлияние I степени, синдром тонусных нарушений, врожденная пневмония средней степени тяжести». В дальнейшем у ребенка наблюдалась задержка нервно-психического развития. В 2015 г. в возрасте 1 года 11 мес. было проведено цитогенетическое исследование, где выявлена микроделеция на коротком плече 4-й хромосомы с позиции 68 345 до позиции 8 544 106, захватывающая регионы 4p16.1–316.3 размером 8 475 761 п.н. Учитывая клинические и молекулярно-генетические данные, был установлен диагноз синдром Вольфа–Хиршхорна.

Эпилептические приступы начались с возраста 6 мес. на фоне гипертермии и проявлялись запрокидыванием головы, сжатием и вытягиванием конечностей по типу инфантильных спазмов. В дальнейшем приступы появлялись ежедневно спонтанно в виде замирания, непроизвольного мышечного подергивания, запрокидывания головы с отведением глазных яблок вверх, со склонностью к серийности с частотой до 30 раз в сутки. В качестве противосудорожной терапии назначались препараты вальпроевой кислоты в дозе до 400 мг в сутки и топирамат в дозе 20 мг в сутки. В возрасте 3 лет эти препараты были заменены на леветирацетам в дозе до 60 мг/кг в сутки, продолжительность приема 2,5 года. После самостоятельной отмены препарата матерью пациента и короткой ремиссии в течение 10–14 дней произошел рецидив приступов. В предиктальном периоде появлялась неукротимая рвота с последующим «обмяканием» тела, запрокидыванием головы, отведением глазных яблок вверх и генерализацией

в виде тонико-клонических судорог длительностью до 2 мин. При поступлении в стационар частота приступов составляла один раз в месяц.

Общее состояние ребенка средней степени тяжести, сознание ясное. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., пульс 76 в мин, ЧСС 76 в мин. Определяются множественные стигмы дизэмбриогенеза: микроцефалия, лицо типа «шлема греческого воина», выступающая глabella, широкая переносица, гипертелоризм, эпикант, дизморфизм ушных раковин, их низкое расположение, микрогнатия, головчатая гипоспадия пениса. Патология костно-мышечной системы включала задержку оксификации костей обеих стоп, эпифизарную дисплазию тазобедренного сустава, децентрацию левого бедра, эквин-оплано-вальгусную деформацию стоп.

Неврологический статус: голова микроцефальной формы, ребенок сидит с опорой, не ходит, ползает «по-пластунски», психоречевое развитие с грубой задержкой, вокализация, элементы лепета, без произношения слов, в поведении определяются комплексы оживления. Сходящееся косоглазие, мышечный тонус диффузно снижен, болевая и температурная чувствительность сохранена, менингеальные знаки отрицательные, сухожильные рефлексы в конечностях симметрично снижены, разгибательные патологические стопные знаки положительны с двух сторон. По данным офтальмолога, имеется аномалия зрительного аппарата в виде колобомы радужки. На эхокардиографии выявлен дефект межпредсердной перегородки. При ультразвуковом исследовании определялась гипоплазия почек с двух сторон.

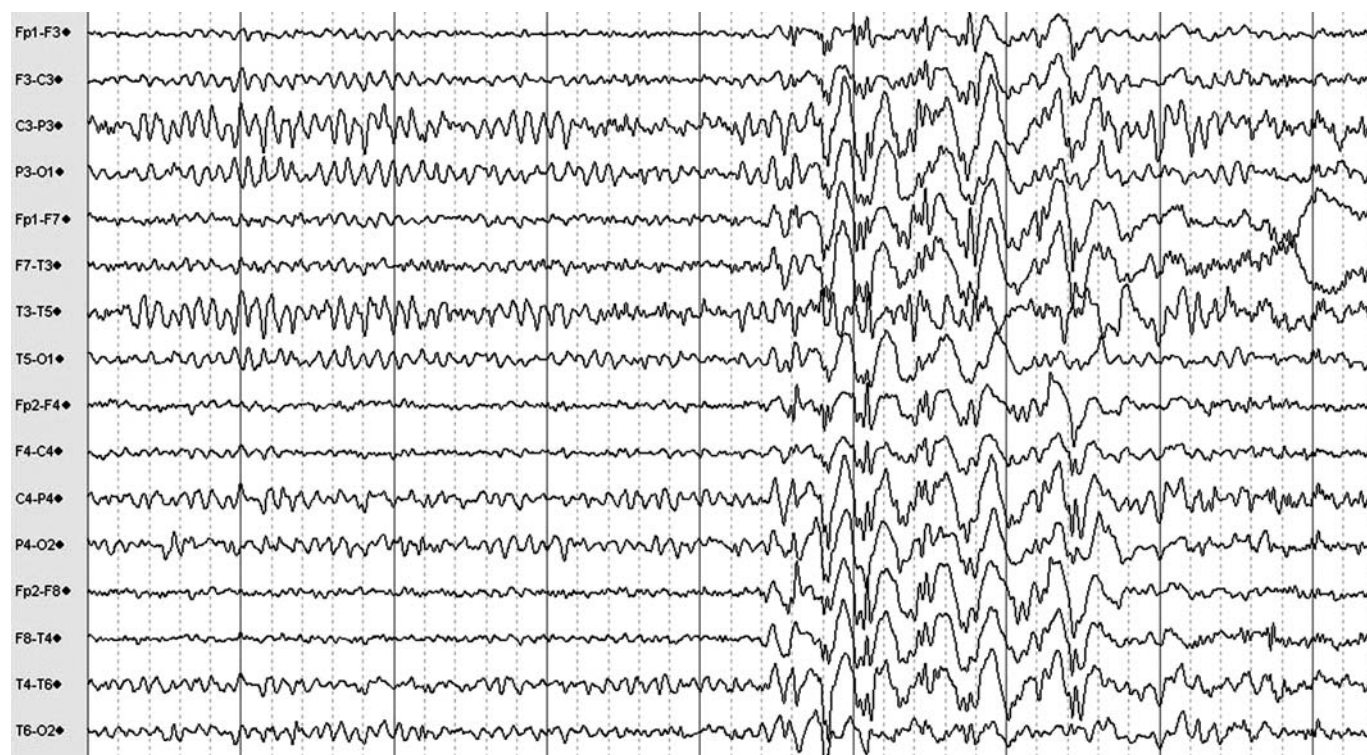


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациента
Fig. 1. Electroencephalogram of patient

Компьютерной томография головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция, гипоплазия червя мозжечка, признаки внутричерепной гипертензии.

По данным ЭЭГ определялось преобладание медленных дельта-волн в теменно-височных областях, короткие и продолжительные комплексы «острая волна–медленная волна», «пик–полипик–волна» продолжительностью от 0,5 до 3 с, асинхронные и с билатеральной синхронностью, локальные и со склонностью к генерализации (рис. 1).

В стационаре была возобновлена противосудорожная терапия — монотерапия леветирацетамом в дозе 350 мг 2 раза в день. После стабилизации состояния ребенок выписан под наблюдение невролога и эпилептолога.

Обсуждение. В приведенном клиническом случае редкой генетической неврологической патологии, какой является СВХ, наблюдались типичные клиничко-анамнестические и генетические признаки заболевания. Из анамнестических данных обращал на себя внимание неблагоприятный акушерский анамнез, задержка внутриутробного развития плода, патология новорожденных: гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, врожденная пневмония, что часто встречается при СВХ [4, 6, 16]. У ребенка наблюдались характерные стигмы дисэмбриогенеза, аномалии развития сердца, костно-мышечной и мочеполовой системы, определялись классические клинические проявления с задержкой моторного и психоречевого развития и эпилептическими приступами, которые появились в полугодовалом возрасте и провоцировались гипертермией. Приступы эпилепсии протекали по типу инфантильных спазмов, в дальнейшем по типу абсансов, миоклонических и фокально-генерализованных приступов со склонностью к серийности. Эти особенности эпилепсии в нашем случае согласуются с данными литературы, согласно которым, дебют приступов эпилепсии приходится на первые два года жизни с наибольшей частотой в возрасте 9–10 мес. Для эпилепсии при СВХ характерны приступы, провоцируемые гипертермией, которые могут протекать в виде эпилептических спазмов, абсансов, фокальных тонических и миоклонических пароксизмов. Более чем у 50% больных имеется склонность к эпилептическому статусу [7, 13–15].

По данным литературы, для ЭЭГ при СВХ наиболее характерны диффузные генерализованные разряды длительностью 25 с; диффузная пик-волновая активность; спайк- и полиспайк-волновые разряды; замедление основной активности мозга, в том числе региональной [6, 16]. Подобные изменения выявлялись на ЭЭГ у нашего пациента.

Противосудорожная терапия на начальном этапе проводилась вальпроевой кислотой и топираматом, затем в связи с неэффективностью терапии перешли на монотерапию леветирацетамом, и была достигнута короткая ремиссия с рецидивом приступов после самостоятельного прекращения приема препарата. Ведущий специалист по вопросу эпилепсии при СВХ А. Battaglia отмечает эффективность

вальпроатов в моно- или комбинированной терапии для контроля над приступами [6]. Другие авторы — К.С. Но и соавт. — рекомендуют прием топирамата и леветирацетама, но при приеме топирамата часто возникают побочные эффекты [15]. При адекватной противосудорожной терапии у 81% пациентов достигается стойкая и длительная ремиссия [16]. В нашем случае был получен хороший эффект на фоне приема леветирацетама в монотерапии, хотя, по данным литературы, более эффективна комбинация противоэпилептических препаратов [16].

В качестве прогноза можно отметить, что, по данным литературы, частота приступов эпилепсии с возрастом снижается или приступы прекращаются совсем [6].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cooper H., Hirschorn K. Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Mammalian ChromNwsl.* 1961;4:14.
2. Hirschhorn K., Cooper H.L., Firschein I.L. Deletion of short arms of chromosome 4–5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik.* 1965;1(5):479–82. <https://doi.org/10.1007/BF00279124>
3. Mekawy M.K., Kamel A.K., Thomas M.M., Ashaat E.A., Zaki M.S., Eid O.M. et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf–Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(2):e1546. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1546>
4. Gavril E.C., Luca A.C., Curpan A.S., Popescu R., Resmerita I., Panzaru M.C. et al. Wolf–Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children (Basel).* 2021;8(9):751. <https://doi.org/10.3390/children8090751>
5. Chaudhry C., Kaur A., Panigrahi I., Kaur A. Wolf–Hirschhorn syndrome: A case series from India. *Am J Med Genet A.* 2020;182(12):3048–3051. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61856>
6. Battaglia A., Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2005;7(3):181–92.
7. Battaglia A., Carey J.C., Wright T.J. Wolf–Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr.* 2001;48:75–113.
8. Rjiba K., Ayech H., Kraiem O., Slimani W., Jelloul A., Ben Hadj Hmida I. et al. Disorders of sex development in Wolf–Hirschhorn syndrome: a genotype-phenotype correlation and MSX1 as candidate gene. *Mol Cytogenet.* 2021;14(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00531-8>
9. Limeres J., Serrano C., De Nova J.M., Silvestre-Rangil J., Machuca G., Maura I. et al. Oral Manifestations of Wolf–Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(11):3556. <https://doi.org/10.3390/jcm9113556>
10. Zollino M., Murdolo M., Marangi G., Pecile V., Galasso C., Mazzanti L., Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf–Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C(4):257–69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30190>
11. Yang W.X., Pan H., Li L., Wu H.R., Wang S.T., Bao X.H. et al. Analyses of Genotypes and Phenotypes of Ten Chinese Patients with Wolf–Hirschhorn Syndrome by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification and Array Comparative Genomic Hybridization. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(6):672–8. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.177996>
12. Estabrooks L.L., Lamb A.N., Aylsworth A.S., Callanan N.P., Rao K.W. Molecular characterisation of chromosome 4p dele-

- tions resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet.* 1994;31(2):103–7. <https://doi.org/10.1136/jmg.31.2.103>
13. Mironov M.B., Chebanenko N.V., Aivazyan S.O., Vladimirova S.A., Osipova K.V., Burd S.G. et al. Epilepsy in Wolff-Hirschhorn syndrome: literature review and description of clinical cases. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018;10(4):039–052. (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052>
 14. Sukarova-Angelovska E., Kocova M., Sabolich V., Palcevskaja S., Angelkova N. Phenotypic variations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2014;17(1):23–30. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2014-0021>
 15. Ho K. S., Markham L.M., Twede H., Lortz A., Olson L.M., Sheng X. et al. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018;81:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.008>
 16. Blanco-Lago R., Malaga-Dieguez I., Granizo-Martinez J.J., Carrera Garcia L., Barruz-Galian P., Lapunzina P., Nevado-Blanco J. En Representacion Del Grupo Colaborativo Para El Estudio Del Sindrome de Wolf-Hirschhorn ERDGCPEEDSW. Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review. *Rev Neurol.* 2017;64(9):393–400.
 17. Lin M.F., Huang L.Y., Yang Y.D., Li D.Z. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome at the first trimester using chromosomal microarray analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):268–270. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1448765>
 18. Chen C.P., Chen C.Y., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Lai S.T. et al. Prenatal diagnosis of a 1.6-Mb 4p16.3 interstitial microdeletion encompassing FGFR1 and TACC3 associated with bilateral cleft lip and palate of Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphism and short long bones. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(6):821–826. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.021>
 19. Righini A., Ciosci R., Selicorni A., Bianchini E., Parazzini C., Zollino M. et al. Brain Magnetic Resonance Imaging in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Neuropediatrics.* 2007;38(1):25–28. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981685>
 20. Battaglia A., Lortz A., Carey J.C. Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals. *Am J Med Genet A.* 2021;185(6):1794–1802. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62176>
 21. Berrocoso S., Amayra I., Lázaro E., Martínez O., López-Paz J.F., García M. et al. Coping with Wolf-Hirschhorn syndrome: quality of life and psychosocial features of family carers. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):293. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01476-8>

Поступила 27.01.2022
Принята к печати 08.06.2022