

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.01.3-11>

Синдром Вольфа–Хиршхорна: этиология, патогенез, клиника, особенности симптоматической терапии и анестезиологического пособия, пренатальная диагностика (обзор литературы)

Косинова Е.И.¹, Зубцова Т.И.², Полшведкина О.Б.¹, Колесникова Ю.Г.^{1,2}

1 – БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой» 302028, г. Орёл, Россия, Октябрьская ул., д.4

2 – ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» 302026, г. Орел, Россия, ул. Комсомольская д. 95

Синдром Вольфа–Хиршхорна (WHS, 4p-синдром) (OMIM: 194190, МКБ-10: Q93.3), ассоциирован с частичной делецией дистальной части короткого плеча хромосомы 4 (4p16.3) и считается синдромом смежных генов. Краниофациальный фенотип пациентов включает нос в форме «шлема греческого воина», высокий лоб, выпуклую глабеллу, гипертелоризм, высокие изогнутые брови, экзофтальм, эпикант, короткий фильтр, рот с опущенным вниз уголками, микрогнатию. Данный синдром характеризуется пре- и постнатальной задержкой антропометрических показателей, врожденными пороками развития различных систем, умственной отсталостью и эпилепсией. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы представить подробные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине синдрома, а также возможностях медицинской помощи пациентам. В текущем обзоре освещены важные медицинские аспекты: проблемы с питанием, характер эпилептических приступов и возможности терапии, психиатрическая помощь, особенности анестезиологического пособия.

Ключевые слова: синдром Вольфа–Хиршхорна, делеция 4p, WHS, 4p-синдром.

Для цитирования: Косинова Е.И., Зубцова Т.И., Полшведкина О.Б., Колесникова Ю.Г. Синдром Вольфа–Хиршхорна: этиология, патогенез, клиника, особенности симптоматической терапии и анестезиологического пособия, пренатальная диагностика (обзор литературы). *Медицинская генетика* 2023; 22(1): 3-11.

Автор для корреспонденции: Косинова Елена Игоревна; **e-mail:** elena_kosinov@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.07.2022

Wolf–Hirschhorn syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, features of symptomatic therapy and anesthesia, prenatal diagnosis (review)

Kosinova E.I.¹, Zubtsova T.I.², Polshvedkina O.B.¹, Kolesnikova Yu.G.^{1,2}

1 – Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Aid to Mothers and Children named after Z.I. Kruglaia 4, Oktyabrskaya st., Orel, 302028, Russian Federation

2 – Orel State University named after I.S. Turgenev 95, Komsomolskaya st., Orel, 302026, Russian Federation

Wolf-Hirschhorn syndrome is caused by partial loss of material from the distal portion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3), and is considered a contiguous gene syndrome. The craniofacial view of patients includes the «Greek warrior helmet» appearance of the nose, high forehead, prominent glabella, hypertelorism, highly arched eyebrows, protruding eyes, epicanthal folds, short philtrum, distinct mouth with down-turned corners, micrognathia. This syndrome is characterized by pre- and postnatal delay in anthropometric parameters, congenital malformations of various systems, mental retardation and a seizure disorder. The purpose of this review is to provide detailed data on the etiology, pathogenesis, clinical presentation of the syndrome, as well as the possibilities of medical care for patients. The current review highlights important medical aspects: nutritional problems, the nature of epileptic seizures and the possibilities of therapy, psychiatric care, features of anesthesia.

Keywords: Wolf-Hirschhorn syndrome, 4p deletion, WHS, 4p-syndrome

For citation: Kosinova E.I., Zubtsova T.I., Polshvedkina O.B., Kolesnikova Yu. G. Wolf–Hirschhorn syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, features of symptomatic therapy and anesthesia, prenatal diagnosis (review). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(1): 3-11. (In Russ.)

Corresponding author: Elena I. Kosinova, **e-mail:** elena_kosinov@mail.ru

Funding. The study was carried out without sponsorship.

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

Accepted: 29.07.2022

Синдром Вольфа–Хиршхорна (WHS) впервые описан в 1961 г. двумя учеными — Г. Купером и К. Хиршхорном (Н. Cooper, К. Hirschhorn). Частота встречаемости синдрома составляет 1:50 000–1:20 000 новорожденных, с соотношением пациентов женского и мужского пола 2:1 [1].

Этиология

1. Изолированные делеции 4p

У около 70% пациентов с WHS выявляют изолированные делеции 4p. Обычно они терминальные, но обнаруживались и интерстициальные делеции, сохраняющие субтеломеру [2]. Zollino с соавт. (2008) предложили классификацию WHS, по которой клиническая картина коррелировала с размером делеции. Они выделили три категории фенотипов WHS. Первая представляет собой небольшую делецию ($\leq 3,5$ млн п.н.) с легким фенотипом, отсутствием крупных пороков развития. WHS этой категории, вероятно, часто остаются не диагностированными. Вторая и гораздо более частая категория обусловлена крупными делециями (5–18 млн п.н.) и представляет собой широко узнаваемый фенотип WHS. Третья клиническая категория возникает в результате очень большой делеции (≥ 22 –25 млн п.н.), вызывающей тяжелый фенотип, который вряд ли можно определить, как типичный WHS [3]. Большинство пациентов с WHS, описанных в более ранней литературе, имеет значительные терминальные делеции с полной клинической картиной. Передовые молекулярные методы (флуоресцентная *in situ* гибридизация, FISH, сравнительная геномная гибридизация, CGH) обеспечивают возможность обнаружения делеций небольшого размера с менее очевидными фенотипами. На текущий момент считается, что основные фенотипические особенности WHS являются результатом делеции смежных генов, что приводит к характерным проявлениям [4].

Большинство делеций 4p16 при WHS, происходит *de novo*, но в 10–15% случаев они возникают у потомков носителя сбалансированной хромосомной перестройки [5].

2. Несбалансированные транслокации

Несбалансированные транслокации встречаются в около 22% случаев WHS [2]. Описаны следующие транслокации, приводящие к WHS:

t(4;12), приводящая к моносомии дистального участка 4p16 и частичной трисомии 12q встречается чрезвычайно редко, и в литературе было опубликовано только

4 случая. Фенотипические особенности включали задержку физического развития, умственную отсталость, краниофациальный дисморфизм (выступающий лоб, плоскую переносицу, микрогнатию, деформированные уши (во всех случаях), расщелину неба (2 случая), микроктию, судороги (3 случая), и глухоту (1 случай) [6].

t(4;14), приводящая к моносомии проксимального участка 14q и моносомии дистального участка 4p. Chen с соавт. представили пренатальные данные плода на 27 неделе беременности с задержкой внутриутробного развития, микроцефалией, кардиомегалией, аритмией и асимметрией верхних конечностей. Цитогенетическое исследование амниоцитов выявило аномальный кариотип 45,XX,der(4)t(4;14)(p16.3;q12),-14mat. Вскрытие показало дисморфические признаки, ассоциированные с WHS, гипертрофическую кардиомиопатию, частичную гемигипоплазию и нормальный мозг без признаков голопроэнцефалии [7].

t(4;18), приводящая к частичной моносомии 4 и частичной трисомии 18. Kohlschmidt с соавт. сообщили о семье со сбалансированной хромосомной транслокацией 4;18 (p15.32; p11.21) у отца и несбалансированной транслокацией у одного живого мальчика и пренатально диагностированного плода мужского пола. Оба имели фенотипические признаки, соответствующие WHS, а также аплазию одной пупочной артерии [8].

t(4;9), приводящая к частичной моносомии 4p и частичной трисомии 9p. Xu J. с соавт. описали девочку с внешним видом WHS, задержкой роста и генерализованной гипотонией. У нее был несбалансированный кариотип 46, XX, der(4)t(4;9)(p15.2;p22)mat. Фенотип младенца был характерен для синдрома WHS, а не для фенотипа дупликации 9p. Вероятно, это первое описание фенотипа WHS в результате семейной транслокации 4;9 [9].

t(4;13) с перекрывающимися признаками синдромов Патау и WHS. Tarper J.K. с соавт. представили описание плода женского пола с делецией 4p16 и дупликацией 13q32 из-за несбалансированной t(4;13)(p16;q32)pat. На УЗИ у нее были обнаружены признаки обоих синдромов. Насколько известно, это первое сообщение о плоде с частичной трисомией 13 и делецией 4p16 [10].

t(4;19), приводящая к частичной моносомии 4p и частичной трисомии 19p. Описана семья, в пяти поколениях которой прослеживалось наследование сбалансированной t(4;19)(p15.32;p13.3). У двух детей из этой родословной при рождении выявлен двойной хромосомный дисбаланс: трисомия 19p13.3 → pter с моносомией 4p15.32 → pter. Не наблюдалось существенной модификации фенотипа WHS дополнительной трисомией 19p,

за исключением ограниченной выживаемости (смерть в младенчестве). У детей в течение первого года жизни наблюдалось раннее начало эпилептических приступов со смертельным исходом. Можно предположить, что трисомия 19p13.3 → pter вносит свой вклад в фенотип эпилепсией с неблагоприятным исходом [11].

3. Терминальная инвертированная дупликация 4p с концевой делецией 4p

Ранее сообщалось только о двух случаях с inv dup del (4p), возникших *de novo*, и одном случае dup4p, сопровождающейся делецией 4pter. Beaujard с соавт. сообщили о первом случае, диагностированном пренатально. Амниоцентез для анализа хромосом был проведен на 33 неделе беременности в связи с тем, что ультразвуковое исследование показало плод женского пола с множественными аномалиями, включающими тяжелую задержку внутриутробного развития, микроцефалию, расщелину губы и почечную гипоплазию. Цитогенетический анализ и FISH-исследование культивированных амниоцитов выявили *de novo* терминальную инвертированную дупликацию области хромосомы 4p14-p16.1 с сопутствующей концевой делецией 4p16.1-pter. Кариотип был таким: 46, XX, inv dup del (4) (:p14→p16.1::p16.1→qter). Фетопатологическое обследование показало дисморфические признаки и аномалии, соответствующие диагнозу WHS, клинические проявления частичной трисомии 4p были умеренными [12].

4. Рекомбинантная хромосома 4

Кариотип: 46,XX,rec(4)dup(4q)inv(4)(p15.32q35)mat. **Фенотип:** WHS, левосторонняя гемиплегия, эпилепсия, атрофия правого полушария головного мозга, дилатация правого желудочка, малый дефект межжелудочковой перегородки и отсутствие речи [13].

Кариотип: 46,XX,rec(4)dup(4q)inv(4)(p16.2q35.1)pat. **Фенотип:** WHS [14].

Кариотип: 46,XX,rec(4)dup(4q)inv(4)(p16q31.3)pat. **Пренатальный фенотип:** плевральный выпот и многоводие. **Фенотип пациента:** нет пороков развития или дисфункции, есть преаурикулярные кожные придатки [15].

Кариотип: 46,XX,rec(4)dup(4q)inv(4)(p16.3q35.2)mat. **Пренатальный фенотип:** задержка роста, лицевой дисморфизм (гипертелоризм, экзофтальм, низко посаженные уши, клювовидный нос и легкая микрогнатия), отсутствие серьезных внешних или внутренних пороков развития. **Фенотип пациента:** дисморфии лица, мышечная гипотония, самостоятельная ходьба в возрасте 24 месяцев, судороги, пре- и постнатальная задерж-

ка развития, миопия, неправильный прикус, крипторхизм, частые респираторные инфекции [5].

5. Кольцевая хромосома 4

Со времени первого сообщения в 1969 году было зарегистрировано около 20 случаев, описывающих фенотипический спектр, связанный с кольцевой хромосомой 4. Клинические особенности частично связаны с терминальной делецией p и q плеч хромосомы 4. Клинические проявления: пре- и постнатальная задержка роста и микроцефалия, задержка физического и умственного развития, аномальные черты лица (гипертелоризм, эпикант, микрогнатия, аномалии носа и ушей, расщелина губы и/или неба), скелетные аномалии затрагивали большой палец, пятый палец и ступни (перекрывание пальцев ног, гипоплазия пальцев ног, вальгусная деформация и стопа-качалка, двусторонняя эквиноварусная косолапость), сердечные аномалии (дефекты межпредсердной перегородки, открытое овальное отверстие, дефекты межжелудочковой перегородки и транспозиция магистральных артерий, открытый артериальный проток), односторонний агенез почек, почечная гипоплазия. В описанных случаях кольцевой хромосомы 4 хромосомные точки разрыва были обычно в p16 и q35. Мозаицизм по кольцевой хромосоме 4 также был зарегистрирован в 2 случаях. В одном случае с мозаицизмом 46X,r(4)/46, XY было значительное поражение почек, в то время как в другом мозаицизм 45,XX,-4/46,XX,r(4) был обнаружен пренатально и беременность была прервана на 17 неделе. У плода выявлены аномалии сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем [16].

Ген *WHSC1* (кандидат 1 синдрома Вольфа-Хиршхорна, альтернативное название — *NSD2*) (OMIM: 602952) играет важную роль в 1) формировании краниофациальных признаков, характерных для WHS; 2) развитии слуховых волосковых клеток, особенно во время клеточной организации и морфогенеза стереоцилий, а также в иннервации волосковых клеток. Его изменения могут быть ответственны за нейросенсорную тугоухость [18]; 3) нескольких точках развития гемопоэза. Как дифференциация, так и функция *WHSC1*-дефицитных В-лимфоцитов нарушаются из-за глубоких молекулярных дефектов, влияющих на спецификацию, приверженность, приспособленность и пролиферацию В-лимфоцитов. Тем самым ген *WHSC1* играет роль в формировании иммунодефицита [19]; 4) пациенты с генетическими вариантами, приводящими к потере функции *NSD2*, не имели эпилептических приступов

[20]; 5) мутации в гене *NSD2* могут вызывать умственную отсталость и задержку роста [21].

Ген *WHSC2* (кандидат 2 синдрома Вольфа-Хиршхорна, альтернативное название — *NELFA*) (OMIM: 606026) не стал основным фактором какого-либо конкретного фенотипа WHS. Клеточные и молекулярные роли гена *WHSC2* функционально связаны с другими генами, затронутыми при WHS [17].

Продукт гена *LETM1* (OMIM 604407) локализован на внутренней митохондриальной мембране и важен для поддержания нормальной функции митохондрий, участвуя в обмене $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ и регулируя гомеостаз Ca^{2+} в матриксе [17]. Гаплонедостаточность гена *LETM1* была предложена в качестве основного патогенетического механизма развития судорог, а также других основных признаков WHS, включая задержку роста и психомоторного развития. Растущее количество данных, полученных на нескольких модельных организмах, позволяет предположить, что снижение экспрессии белка LETM1 связано с митохондриальной дисфункцией [22]. Гаплонедостаточность гена *LETM1* может вносить вклад в нервно-мышечные особенности пациентов с WHS [23].

Продукты генов *FGFR3* (OMIM 134934) и *FGFRL1* (OMIM 605830) участвуют в сигнальных путях, влияющих на деление и дифференцировку клеток. И *FGFR3*, и *FGFRL1* были предложены в качестве генов-кандидатов, ответственных за скелетные и краниофациальные особенности пациентов с WHS [17].

Ген *TACC3* (OMIM 605303) регулирует динамику микротрубочек во время развития нервной системы. Оказывает влияние на развитие переднего мозга, может участвовать в формировании микроцефалии при WHS [17].

Патогенез (гены, ассоциированные с WHS)

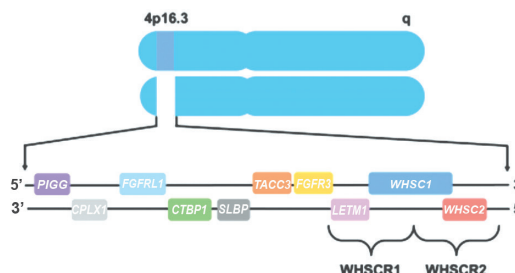


Рис. 1. Хромосома 4 и гены, ассоциированные с WHS [17].

Fig. 1. Chromosome 4 and WHS-associated genes [17].

Гены *CTBP1* (OMIM 602618), *CPLX1* (OMIM 605032) и *PIGG* (OMIM 616918) являются возможными кандидатами, участвующими в формировании задержки развития, умственной отсталости и судорог у пациентов с WHS. Повышенная активность СТБП снижает epileptические проявления у крыс, соблюдающих кетогенную диету, за счет форсирования выработки энергии посредством цикла трикарбоновых кислот и окисления NADH. Снижение уровня NADH стимулирует активность СТБП, что может способствовать судорогам. Мутации гена *CPLX1* связаны с эпилепсией и умственной отсталостью, а мыши с нокаутом гена *cplx1* демонстрируют выраженный двигательный и социальный дефицит. Патогенные варианты гена *PIGG* связаны с умственной отсталостью, гипотонией и судорогами [17].

Ген *MSX1* (OMIM 142983) функционирует как репрессор транскрипции во время эмбриогенеза и был предложен в качестве гена-кандидата для оральных и зубных пороков развития, наблюдаемых у некоторых пациентов с WHS. [17].

Клинические проявления и симптоматическая терапия

Краниофациальный фенотип включает нос по типу «шлема греческого воина», высокий лоб, выпуклую глабеллу, гипертелоризм, высокие изогнутые брови, экзофтальм, эпикант, короткий фильтр, рот с опущенным вниз уголками, микрогнатию. Другие особенности включают некоторую степень асимметрии (60%), микроцефалию (90%), аномалии ушной раковины или низко посаженные уши (80%), одностороннюю или двустороннюю расщелину губы и / или неба (30%) [1].

Антропометрические характеристики: задержка роста и медленная прибавка веса в пренатальном периоде, несмотря на достаточное потребление калорий и белка, наблюдается у 80% пациентов [1]. Antonius с соавт. (2008) разработали графики роста, веса и окружности головы, которые должны использоваться для оценки антропометрических характеристик детей с WHS от рождения до 4 лет (рис. 2–4), поскольку стандартные графики роста для этих пациентов неприменимы [24]. Лечение экзогенным гормоном роста детей с WHS и тяжелой низкорослостью без дефицита гормона роста может оказать существенное влияние на рост в долгосрочной перспективе [25].

Органы слуха: потеря слуха (у 40% пациентов), из них проводящая (25%), и нейросенсорная (15%) тугоухость; средние отиты [1].

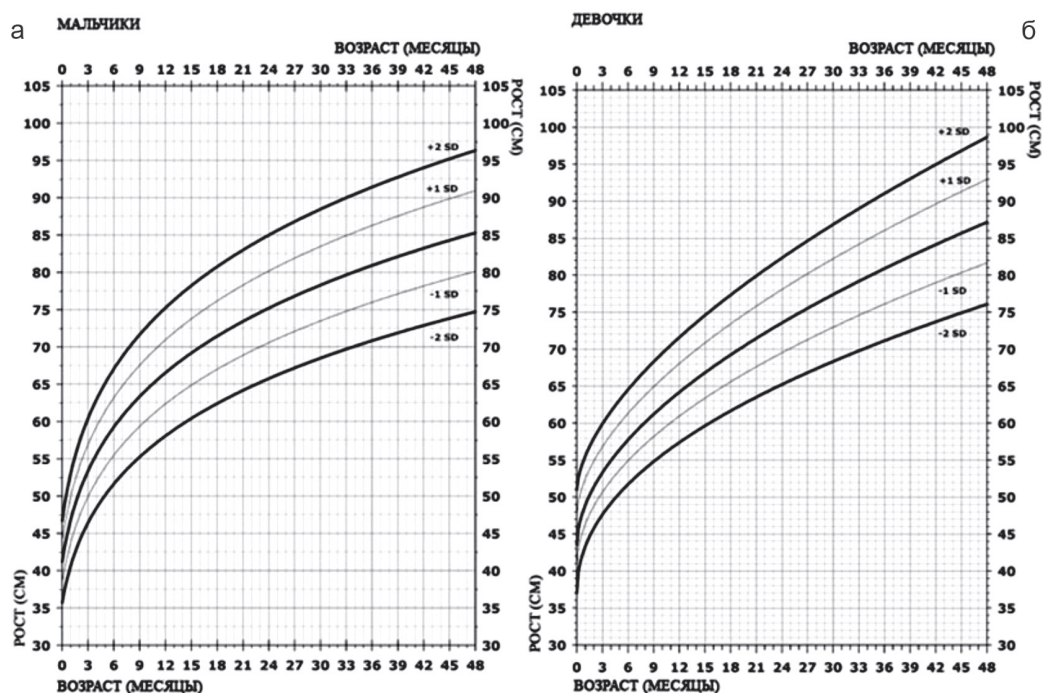


Рис. 2. Графики роста: а) мальчики и б) девочки [24]

Fig. 2. Growth chart for height for: a) boys and b) girls

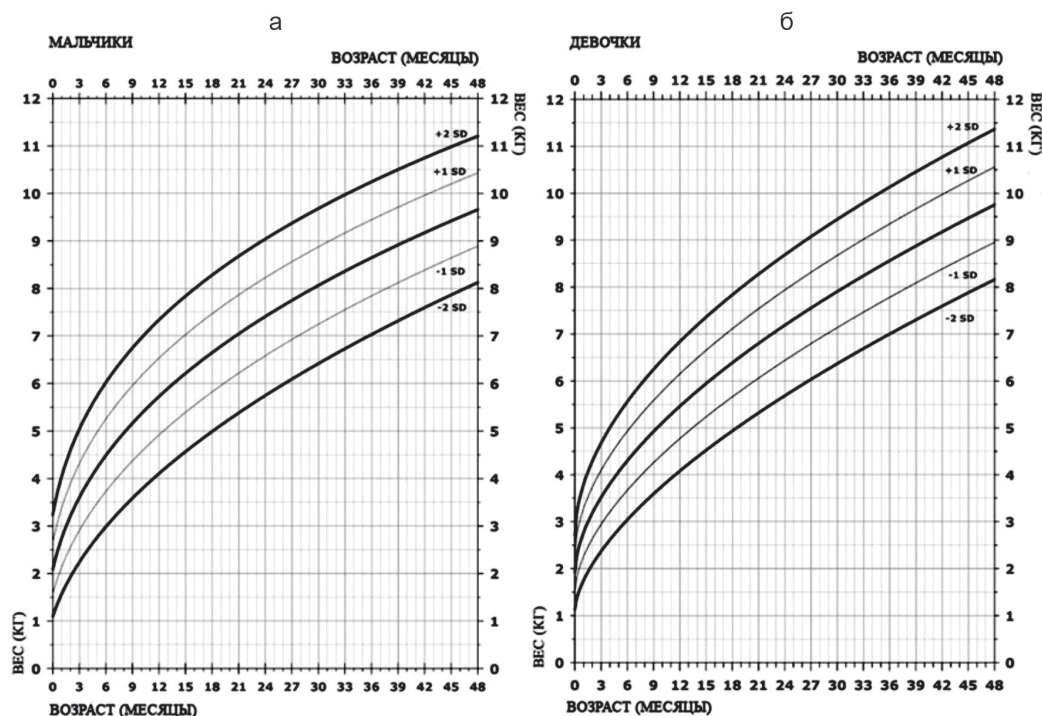


Рис. 3. Графики веса: а) мальчики и б) девочки [24]

Fig. 3. Growth chart for weight for: a) boys and b) girls [24]

Глазные проявления включают гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, колобому верхнего века, эпикант, неглубокие орбиты, обструкцию носослезного канала, птоз, гипоплазию век, экзодевияцию, ротационный нистагм, периферическую склерализацию роговицы, аномалию Петерса, аномалию Аксенфельда, фовеальную гипоплазию, глаукому и колобомы сосудистой оболочки, сетчатки, зрительного нерва, века или радужной оболочки [26].

Полость рта: задержка прорезывания зубов (74,1%), бруксизм (64,5%), агенезия зубов (63,6%), микрогнатия (60,0%), олигодонтия (45,5%), опущение углов рта (32,3%) [27].

Кожа: мраморность кожи (cutis marmorata), сухость кожи, ямочки (70%) [1].

Аномалии скелета: аномалии кистей и стоп (расщелина кисти, полидактилия, синдактилия, клинодактилия, двойная первая фаланга первого пальца стопы, эквиноварусная косолапость, врожденный вывих бедра, малые крылья подвздошных костей), кифоз, сколиоз, врожденная дисплазия шейных по-

звонков [1,28], гипоплазия шейных позвонков C4 и C5 [29].

Сердечно-сосудистая система: дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочного ствола, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, связанный с аортальной недостаточностью [1], тетрада Фалло, единственный желудочек с двумя выходами и одиночным атриовентрикулярным клапаном, большой аортой и небольшой задней легочной артерией со стенозом клапана легочной артерии (один случай), брадикардия, атриовентрикулярная блокада [30].

Дефекты мочевыводящих путей: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, одно/двусторонний почечный агенез, кистозная дисплазия почек, почечная гипоплазия, подковообразная почка, сниженная скорость клубочковой фильтрации, тубулярный ацидоз, экстрофия мочевого пузыря и обструктивная уропатия [1].

Генитальные аномалии: гипоспадия с односторонним / двусторонним крипторхизмом (у мальчиков) и клиторальная аплазия / гиперплазия, полосатые гонады и отсутствие матки / влагалища (у девочек) [1].

Эндокринная система: сахарный диабет на фоне острого панкреатита [31].

Иммунная система: иммунодефициты, ассоциированные с В-лимфоцитами [32], симптоматическая блуждающая селезенка с массивной спленомегалией [33].

Онкогенез: миелодиспластический синдром [34], кожная Т-клеточная лимфома [35], воспалительная миофибробластическая опухоль мочевого пузыря [36].

Врожденные пороки развития центральной нервной системы: гипоплазия мозолистого тела, увеличение боковых желудочков, кортикальная и / или подкорковая атрофия, задержка миелинизации, аномалии мозжечка и шизэнцефалия [1].

Эпилепсия / противосудорожная терапия. Эпилептические приступы наблюдаются у 93% пациентов с WHS. Манифестация в течение первых трех лет жизни [1]. Существует лишь несколько сообщений о неонатальных судорогах при WHS [37]. Первые приступы в основном были вызваны лихорадкой. Эпилептический статус отмечен у 50% детей [1]. Характер судорог:

1) генерализованные или односторонние клонические и тонико-клонические. Фенобарбитал был наиболее эффективным препаратом против тонико-клонических приступов [38];

2) атипичные абсансы, связанные с миоклоническими подергиваниями. Вальпроат или этосуксимид применялись при абсансных и миоклонических приступах [38].

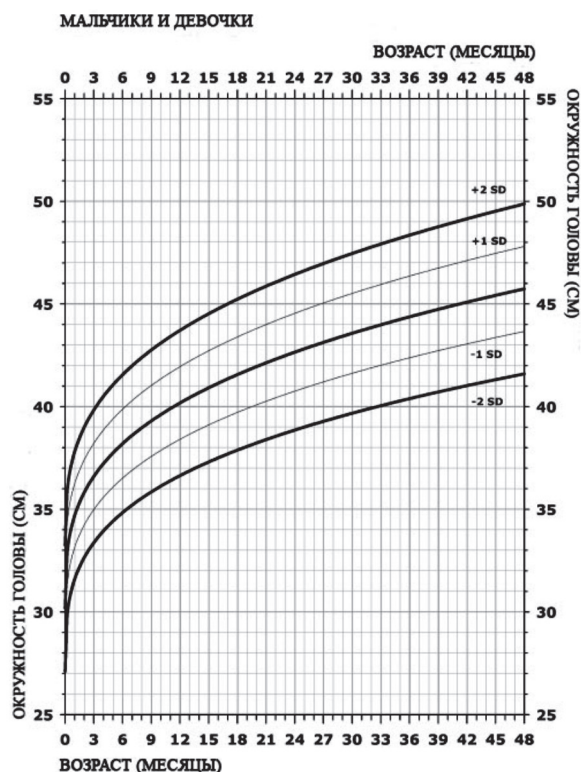


Рис. 4. График окружности головы для пациентов с синдромом Вольфа-Хиршхорна [24]

Fig. 4. Growth chart for head circumference for boys and girls [24]

3) синдром Веста. Сообщалось о случае WHS с синдромом Веста, при котором судороги не поддавались лечению несколькими противоэpileптическими препаратами (резистентные к вальпроату, клоназепаму и зонисамиду), но реагировали (судороги уменьшились, спазмы исчезли) на добавление ламотриджина. Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе лечения ламотриджином, является ингибирование потенциал-управляемых натриевых каналов, которое стабилизирует нейрональные мембраны и, следовательно, модулирует пресинаптическое нейротрансмиттероподобное высвобождение возбуждающих аминокислот. Ламотриджин увеличивает концентрацию Ca^{2+} за счет активации путей фосфолипидного C-1,4,5-трифосфатного рецептора/рианодинового рецептора и за счет активации кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в ганглиозных нейронах дорсального корешка. Также было показано, что ламотриджин подавляет гипервозбудимость, подавляя потенциал-зависимые Na^+ и Ca^{2+} каналы. Ген *LETM1* был идентифицирован как критический для появления эпилепсии у пациентов с WHS. Он кодирует предполагаемый белок, связывающий Ca^{2+} , который регулирует передачу сигналов Ca^{2+} и гомеостаз. У пациента добавление ламотриджина к другим противосудорожным препаратам могло уменьшить эпилептические спазмы за счет увеличения концентрации Ca^{2+} [39]. Эпилепсия, как правило, хорошо контролируется монотерапией, но встречалась и рефрактерная [38].

Характеристика электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [38]: 1) всплески ритмических (3–5 Гц) высокочастотных медленных волн, расположенных в задних отделах и усиливающихся во время сна; 2) всплески быстрых спайк-волновых комплексов в центрально-теменной и теменно-затылочной областях; 3) повторяющиеся быстрые задние спайки; 4) организация сна постоянно отсутствовала или была очень плохой; 5) обнаруживается сходство с ЭЭГ при синдроме Энжельмена.

Трудности кормления присутствовали более чем у 75% пациентов, из них 50% пациентов нуждались в гастростомии как в младенческом, так и в детском возрасте, чтобы защитить дыхательные пути и обеспечить существенное увеличение веса с последующим улучшением двигательных навыков. Гастроэзофагеальный рефлюкс, распространенный и часто тяжелый при WHS, купировался стандартной терапией или фундопликацией Ниссена-Хилла. Целесообразно направлять детей с трудностями кормления в группу больных дисфагией для проведения исследований по глотанию [1].

Психиатрические нарушения. Когнитивный профиль, оцениваемый по формальному тестированию, в зависимости от возраста, показал тяжелую степень когнитивных нарушений у 65%, умеренную степень у 25% и легкую степень у 10% пациентов. 45% пациентов могли ходить самостоятельно или с поддержкой (возрастной диапазон: 2–12 лет), 18% пациентов могли одеться и выполнить простые домашние дела. К возрасту 4–12 лет чуть более 10% детей стали самостоятельно питаться, а к 8–14 годам — около 20%. Около 6% детей смогли произносить простые предложения. Понимание обычно было контекстным или ограничивалось простыми предложениями. Намерение общаться было плохим или отсутствовало в ранние годы примерно у 12% детей. Графические способности обычно ограничивались строчками. Стереотипии наблюдались у более половины пациентов [1].

Особенности анестезиологического пособия у пациентов с WHS

Для пациентов с задержкой роста следует использовать эндотрахеальные трубки и оборудование для дыхательных путей меньшего размера. Анестезиолог должен учитывать краниофациальные аномалии, такие как микрогнатия, микросомия и крыловидные складки шеи, поскольку они могут привести к затруднениям при ларингоскопии и интубации. Если существует риск хронической аспирации, анестезиологи могут рассмотреть возможность быстрой последовательной интубации [40]. Описан сложный сосудистый доступ. При врожденных пороках сердца следует назначать профилактически антибиотики. При эпилепсии противосудорожное средство следует вводить перорально или внутривенно. Следует попытаться предотвратить послеоперационное возбуждение.

Если у пациента есть гипотония, необходимо с осторожностью подойти к выбору типа и дозы используемых нейромышечных блокаторов (NMBA). Сукцинилхолин следует вводить с осторожностью, поскольку трудно предсказать, как пациент отреагирует на него. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы недеполяризующего NMBA и контролировать нервно-мышечную передачу во время и после экстубации, поскольку продолжительность действия недеполяризующих NMBA может быть увеличена.

По данным Ginsburg и Purcell-Jones злокачественная гипертермия наблюдалась у 21-месячного ребенка женского пола с WHS во время анестезии галотаном в процессе уранопластики. Во время индукции и под-

держания анестезии у пациента с WHS анестезиолог не должен использовать какие-либо лекарства и выполнять процедуры, которые могут вызвать злокачественную гипертермию. К безопасным анестетикам относятся закись азота, ксенон, барбитураты, бензодиазепины, этомидат, пропофол, местные анестетики и недеполяризующие миорелаксанты [41].

У пациентов с WHS описаны периоперационные респираторные осложнения, хроническая аспирация и эпизоды лихорадки, не связанной с злокачественной гипертермией (возможно, вторичные по отношению к хроническим респираторным инфекциям, связанным с хронической аспирацией)[41].

Пrenатальная диагностика WHS

У плода наблюдаются следующие сонографические признаки: задержка внутриутробного развития (97,7%), типичный внешний вид лица (82,9%), гипоплазия почек (36,2%), пороки развития сердца (29,8%), расщелина губы и неба (25,5%), церебральные аномалии (25,5%), аномалии скелета (21,3%) и повышенные прозрачность затылочной кости / толщина воротниковой складки (NT/NF) (19%) [42].

Литература/References

1. Battaglia A., Filippi T., Carey J.C. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008 Nov 15;148C(4):246-51. doi: 10.1002/ajmg.c.30187.
2. Mekawy M.K., Kamel A.K., Thomas M.M., Ashaath E.A., Zaki M.S., Eid O.M., Ismail S., Hammad S.A., Megahed H., ElAwady H., Refaat K.M., Hussien S., Helmy N., Abd Allah S.G., Mohamed A.M., El Ruby M.O. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Feb;9(2):e1546. doi: 10.1002/mgg3.1546.
3. 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 Nov 15;148C(4):257-69. doi: 10.1002/ajmg.c.30190.
4. Sukarova-Angelovska E., Kocova M., Sabolich V., Palcevsksa S., Angelkova N. Phenotypic variations in wolf-hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2014 Dec 11;17(1):23-30. doi: 10.2478/bjmg-2014-0021.
5. Malvestiti F., Benedicenti F., De Toffol S., Chinetti S., Höller A., Grimi B., Fichtel G., Braghetto M., Agrati C., Bonaparte E., Maggi F., Simoni G., Grati F.R. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes. *Case Rep Genet.* 2013;2013:306098. doi: 10.1155/2013/306098.
6. Mozer Joaquim T., Paiva Grangeiro C.H., Gaona de Oliveira Gennaro F., Galvão Gomes A., Squire J.A., Martelli L.R. Partial Mono-

7. somy 4p and Trisomy 12q due to a t(4;12)(p16.3;q24.31) Familial Translocation in Two Cousins. *Mol Syndromol.* 2020 Jan;10(5):264-271. doi: 10.1159/000501923.
8. Chen C.P., Chern S.R., Lee C.C., Chen W.L., Chen M.H., Chang K.M. De novo unbalanced translocation resulting in monosomy for proximal 14q and distal 4p in a fetus with intrauterine growth retardation, Wolf-Hirschhorn syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and partial hemihypoplasia. *J Med Genet.* 1998 Dec;35(12):1050-3. doi: 10.1136/jmg.35.12.1050.
9. Kohlschmidt N., Zielinski J., Brude E., Schäfer D., Olert J., Hallermann C., Coerdts W., Arnemann J. Prenatal diagnosis of a fetus with a cryptic translocation 4p;18p and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). *Prenat Diagn.* 2000 Feb;20(2):152-5. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(200002)20:2<152::aid-pd738>3.0.co;2-p.
10. Xu J., Freeman V., Carter R.F., Paes B., Heshka T., Nowaczyk J.M. Wolf-Hirschhorn syndrome resulting from partial monosomy 4p/trisomy 9p. *Am J Med Genet.* 2000 Aug 14;93(4):285-9. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<285::aid-ajmg6>3.0.co;2-n.
11. Tapper J.K., Zhang S., Harirah H.M., Panova N.I., Merryman L.S., Hawkins J.C., Lockhart L.H., Gei A.B., Velagaleti G.V. Prenatal diagnosis of a fetus with unbalanced translocation (4;13)(p16;q32) with overlapping features of Patau and Wolf-Hirschhorn syndromes. *Fetal Diagn Ther.* 2002 Nov-Dec;17(6):347-51. doi: 10.1159/000065383.
12. Šumanović-Glamuzina D., Lozić B., Iwanowski P.S., Zemunik T., Bilinovac Z., Stasiewicz-Jarocka B., Panasiuk B., Midro A.T. Limited survivability of unbalanced progeny of carriers of a unique t(4;19)(p15.32;p13.3): a study in multiple generations. *Mol Cytogenet.* 2017 Aug 4;10:29. doi: 10.1186/s13039-017-0330-8.
13. Beaujard M.P., Jouannic J.M., Bessières B., Borie C., Martin-Luis I., Fallet-Bianco C., Portnoi M.F. Prenatal detection of a de novo terminal inverted duplication 4p in a fetus with the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. *Prenat Diagn.* 2005 Jun;25(6):451-5. doi: 10.1002/pd.1154.
14. Ogle R., Sillence D.O., Merrick A., Ell J., Lo B., Robson L., Smith A. The Wolf-Hirschhorn syndrome in adulthood: evaluation of a 24-year-old man with a rec(4) chromosome. *Am J Med Genet.* 1996 Oct 16;65(2):124-7. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961016)65:2<124::AID-AJMG8>3.0.CO;2-S.
15. Dufke A., Eggermann K., Balg S., Stengel-Rutkowski S., Enders H., Kaiser P. A second case of inv(4)pat with both recombinants in the offspring: rec dup(4q) in a girl with Wolf-Hirschhorn syndrome and rec dup(4p). *Cytogenet Cell Genet.* 2000;91(1-4):85-9. doi: 10.1159/000056824.
16. Mun S.J., Cho E.H., Chey M.J., Shim G.H., Shin B.M., Lee R.K., Ko J.K., Yoo S.J. [Recombinant chromosome 4 with partial 4p deletion and 4q duplication inherited from paternal pericentric inversion]. *Korean J Lab Med.* 2010 Feb;30(1):89-92. Korean. doi: 10.3343/kjlm.2010.30.1.89.
17. Paththinige C.S., Sirisena N.D., Kariyawasam U.G., Saman Kumara L.P., Dissanayake V.H. Ring Chromosome 4 in a Child with Multiple Congenital Abnormalities: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Genet.* 2016;2016:4645716. doi: 10.1155/2016/4645716.
18. Lasser M., Pratt B., Monahan C., Kim S.W., Lowery L.A. The Many Faces of Xenopus: *Xenopus laevis* as a Model System to Study Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Front Physiol.* 2019 Jun 26;10:817. doi: 10.3389/fphys.2019.00817.
19. Ahmed M., Ura K., Streit A. Auditory hair cell defects as potential cause for sensorineural deafness in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Dis Model Mech.* 2015 Sep;8(9):1027-35. doi: 10.1242/dmm.019547.
20. Campos-Sanchez E., Deleyto-Seldas N., Dominguez V., Carrillo-de-Santa-Pau E., Ura K., Rocha P.P., Kim J., Aljoufi A., Es-

- teve-Codina A., Dabad M., Gut M., Heyn H., Kaneda Y., Nimura K., Skok J.A., Martinez-Frias M.L., Cobaleda C. Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Necessary for Correct Hematopoietic and B Cell Development. *Cell Rep.* 2017 May 23;19(8):1586–1601. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.069.
20. Barrie E.S., Alfaro M.P., Pfau R.B., Goff M.J., McBride K.L., Manickam K., Zmuda E.J. De novo loss-of-function variants in NSD2 (WHSC1) associate with a subset of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019 Aug 1;5(4):a004044. doi: 10.1101/mcs.a004044.
 21. Hu X., Wu D., Li Y., Wei L., Li X., Qin M., Li H., Li M., Chen S., Gong C., Shen Y. The first familial NSD2 cases with a novel variant in a Chinese father and daughter with atypical WHS facial features and a 7.5-year follow-up of growth hormone therapy. *BMC Med Genomics.* 2020 Dec 4;13(1):181. doi: 10.1186/s12920-020-00831-9.
 22. Hart L., Rauch A., Carr A.M., Vermeesch J.R., O'Driscoll M. LETM1 haploinsufficiency causes mitochondrial defects in cells from humans with Wolf-Hirschhorn syndrome: implications for dissecting the underlying pathomechanisms in this condition. *Dis Model Mech.* 2014 May;7(5):535–45. doi: 10.1242/dmm.014464.
 23. Ende S., Fuhry M., Pak S.J., Zabel B.U., Winterpacht A. LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+)-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. *Genomics.* 1999 Sep 1;60(2):218–25. doi: 10.1006/geno.1999.5881.
 24. Antonius T., Draaisma J., Levchenko E., Knoers N., Renier W., van Ravenswaaij C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0–4 years of age). *Eur J Pediatr.* 2008 Jul;167(7):807–10. doi: 10.1007/s00431-007-0595-8.
 25. Austin D.E., Gunn A.J., Jeffries C.A. Severe short stature and Wolf-Hirschhorn syndrome: response to growth hormone in two cases without growth hormone deficiency. *Oxf Med Case Reports.* 2015 Feb 28;2015(2):211–4. doi: 10.1093/omcr/omv008.
 26. Ali M.H., Azar N.F., Aakalu V., Chau F.Y., Abbasian J., Setabutr P., Maumenee I.H. Congenital cavitory optic disc anomaly and Axenfeld's anomaly in Wolf-Hirschhorn syndrome: A case report and review of the literature. *Ophthalmic Genet.* 2018 Apr;39(2):271–274. doi: 10.1080/13816810.2017.1408850.
 27. Limeres J., Serrano C., De Nova J.M., Silvestre-Rangil J., Machuca G., Maura I., Cruz Ruiz-Villandiego J., Diz P., Blanco-Lago R., Nevado J., Diniz-Freitas M. Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Clin Med.* 2020 Nov 4;9(11):3556. doi: 10.3390/jcm9113556.
 28. Hong Y.M., Cho D.H., Kim J.K. Nonossified cervical vertebrae in Wolf-Hirschhorn Syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec;98(50):e18268. doi: 10.1097/MD.00000000000018268.
 29. Heljić S., Catibusić F., Dozić M., Mackić M. Wolf-Hirschhornov sindrom [Wolf-Hirschhorn syndrome]. *Med Arh.* 2004;58(5):318–20. [In Bosnian].
 30. Percell R.L. Jr., Percell H.C., Miller K.A. A Different Breed of Wolf: First Known Case of Wolf-Hirschhorn Syndrome with Third-degree Atrioventricular Block Requiring Pacemaker Implantation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020 Jun 15;11(6):4147–4150. doi: 10.19102/icrm.2020.110601.
 31. Deeb A. Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis in a Child with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Case Rep Endocrinol.* 2017;2017:3892467. doi: 10.1155/2017/3892467.
 32. Hanley-Lopez J., Estabrooks L.L., Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr.* 1998 Jul;133(1):141–3. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70194-5.
 33. Zorron R., Cunha S.H., Barreto M.C., Phillips H.N. Single port laparoscopic splenectomy for wandering spleen with splenomegaly in a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Minim Access Surg.* 2017 Apr-Jun;13(2):135–138. doi: 10.4103/0972-9941.195567.
 34. Sharathkumar A., Kirby M., Freedman M., Abdelhaleem M., Chitayat D., Teshima I.E., Dror Y. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003 Jun 1;119A(2):194–9. doi: 10.1002/ajmg.a.20080.
 35. Batton B., Amanullah A., Main C., Fivenson D., Jamil S. Cutaneous T-cell lymphoma in a 21-year-old male with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 May 15;127A(1):81–5. doi: 10.1002/ajmg.a.20608.
 36. Marte A., Indolfi P., Ficociello C., Russo D., Oreste M., Bottigliero G., Gualdiero G., Barone C., Vigliar E., Indolfi C., Casale F. Inflammatory myofibroblastic bladder tumor in a patient with wolf-hirschhorn syndrome. *Case Rep Urol.* 2013;2013:675059. doi: 10.1155/2013/675059.
 37. Go H., Haneda K., Maeda H., Ogasawara K., Imamura T., Momoi N., Hosoya M. Early Postnatal Seizures in a Neonate with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *AJP Rep.* 2016 Oct;6(4):e427–e429. doi: 10.1055/s-0036-1597580.
 38. Battaglia D., Zampino G., Zollino M., Mariotti P., Acquafondata C., Lettori D., Pane M., Vasta I., Neri G., Dravet C., Guzzetta F. Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p- syndrome. *Epilepsia.* 2003 Sep;44(9):1183–90. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.63502.x.
 39. Motoi H., Okanishi T., Kanai S., Yokota T., Yamazoe T., Nishimura M., Fujimoto A., Yamamoto T., Enoki H. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome with West syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 Jul 15;6:39–41. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.07.001.
 40. Kim H.J., You J.A., Park S., Kim E.J., Park S.J., Kim H.Y. Anesthetic considerations for an adult with Wolf-Hirschhorn syndrome - A case report. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2020 Jan 31;15(1):120–123. doi: 10.17085/apm.2020.15.1.120.
 41. Choi J.H., Kim J.H., Park Y.C., Kim W.Y., Lee Y.S. Anesthetic experience using total intra-venous anesthesia for a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome -A case report-. *Korean J Anesthesiol.* 2011 Feb;60(2):119–23. doi: 10.4097/kjae.2011.60.2.119.
 42. Xing Y., Holder J.L. Jr., Liu Y., Yuan M., Sun Q., Qu X., Deng L., Zhou J., Yang Y., Guo M., Cheung S.W., Sun L. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Aug;298(2):289–295. doi: 10.1007/s00404-018-4798-1.