

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.01.36-42>

## Синдром Вольфа-Хиршхорна: обзор трех клинических случаев

Косинова Е.И.<sup>1</sup>, Зубцова Т.И.<sup>2</sup>, Полшведкина О.Б.<sup>1</sup>, Колесникова Ю.Г.<sup>1,2</sup>

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 – один из редких, но узнаваемых наследственных синдромов, клинических случаев которого описано несколько десятков. В статье представлена информация о трех клинических наблюдениях за детьми с синдромом Вольфа-Хиршхорна. У двоих детей диагноз был подтвержден хромосомным микроматричным анализом высокого разрешения, у одного – стандартным цитогенетическим обследованием. В двух случаях хромосомный дисбаланс возник *de novo*. У двоих детей выявлена изолированная делеция 4p (p15.3 и 4p16.3), у одного – сочетание с микродупликацией 8p23.1-p23.3. У всех пациентов наблюдались общие фенотипические особенности: орбитальный гипертелоризм, диспластичные низко расположенные ушные раковины, короткий фильтр, малая верхняя губа. У всех детей отмечались выраженная мышечная гипотония с рождения, задержка психомоторного развития и судорожный синдром с необходимостью назначения и индивидуального подбора противосудорожной терапии. У всех детей диагностирована выраженная белково-энергетическая недостаточность, трудно корригируемая в связи с плохой переносимостью искусственных смесей. У одного пациента была выявлена энхондрома. Наш опыт, представленный в данной статье, позволяет дополнить данные о синдроме и расширяет когорту, описанных в литературе случаев.

**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: обзор трех клинических случаев. *Медицинская генетика* 2023; 22(1): 36-42.

**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: review of three clinical cases

Kosinova E.I.<sup>1</sup>, Zubtsova T.I.<sup>2</sup>, Polshvedkina O.B.<sup>1</sup>, Kolesnikova Yu.G.<sup>1,2</sup>

1 – Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Aid to Mothers and Children named after Z.I. Kruglaia 4, Otkyabrskaya 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 one of the rare but recognizable hereditary syndromes, of which several dozen clinical cases have been described. The article describes three clinical observations of children with Wolff-Hirschhorn syndrome. In two children, the diagnosis was confirmed by high-resolution chromosomal microarray analysis, in one by standard cytogenetic examination. In two cases, the chromosomal imbalance arose *de novo*. Two children had an isolated 4p deletion (p15.3 and 4p16.3), one had a combination with an 8p23.1-p23.3 microduplication. All patients had common phenotypic features: orbital hypertelorism, dysplastic low-lying auricles, short filter small upper lip. All children had pronounced muscular hypotonia from birth, psychomotor retardation and convulsive syndrome with the need for prescription and individual selection of anticonvulsant therapy. All children were diagnosed with severe protein-energy deficiency, which is difficult to correct due to poor tolerance of artificial mixtures. One patient was diagnosed with enchondroma. Our experience presented in this article allows us to supplement the data on the syndrome and expand the cohort of cases described in the literature.

**Key words:** 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: review of three clinical cases. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(1): 36-42. (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

## Введение

**С**индром Вольфа-Хиршхорна (WHS, 4p-синдром) (OMIM: 194190, МКБ-10: Q93.3) впервые описан в 1961 г. двумя учеными Г. Купером и К. Хиршхорном (Н. Cooper, К. Hirschhorn). Частота встречаемости синдрома составляет 1:50000–1:20000 новорожденных, с соотношением между женским и мужским полом 2:1 [1].

WHS вызывается частичной потерей генетического материала из дистальной части короткого (p) плеча хромосомы 4 (4p16.3), который имеет переменный размер, влияющий на спектр клинических проявлений и тяжесть заболевания. Данный синдром рассматривается как синдром смежных генов. Около 70% пациентов имеют изолированную делецию 4p (обычно терминальную, но обнаруживались и интерстициальные делеции, сохраняющие субтеломерный регион 4p). На несбалансированные транслокации приходится около 22% случаев, а инвертированные дупликации 4p с терминальными делециями встречаются в 6%. В 2% случаев деривативная хромосома 4 возникает в результате несбалансированной перичентрической инверсии с большим дуплицированным сегментом 4q на делетированном 4p [2].

Краниофациальный фенотип пациентов 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. Данный синдром характеризуется пре- и постнатальной задержкой антропометрических показателей, врожденными пороками развития различных систем, умственной отсталостью и эпилепсией [1].

Приводим три собственных клинических наблюдения на базе НКМЦ им. З.И. Круглой Орловской области за период 2018–2020 гг.

**Пациентка 1.** Ребенок от матери 29 лет, имеющей круглогодичный ринит, и отца 33 лет, соматически здорового. От 2 беременности (от 1 беременности – сибс женского пола – здорова), протекавшей на фоне ОРВИ, легкое течение в 1 триместре, получала ципрофлоксацин. Во 2 триместре на УЗИ выявлена гипоплазия почек плода; в 3 триместре с 28 недели – синдром задержки развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, маловодие, гипоплазия почек. От 2 оперативных родов на сроке 39 недель. При рождении масса тела 1950 г, длина 44 см, окружность головы 32 см, окружность груди 28 см. Оценка по шкале Апгар 4/6/7 баллов.

Фенотип (**рис. 1**): нос по типу «шлема греческого воина», высокий лоб, выпуклая глабела, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, высокие изогну-



**Рис. 1.** Внешний вид пациентки 1.

**Fig. 1.** Patient's 1 phenotype.

тые брови, экзофтальм, короткий фильтр, тонкие губы с опущенными вниз уголками рта, уши плотно прилегают к голове и низко опущены.

До 7 суток жизни находилась в отделении анестезиологии реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных и с 8 суток жизни до 1 мес. 10 дней — в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей с клиническим диагнозом: *перинатальное гипоксическое ишемическое поражение головного мозга, церебральная ишемия II степени, ранний восстановительный период. Маловесный к сроку гестации. Внутриматочная инфекция неуточненной этиологии. Врожденные пороки сердца: дефекты межжелудочковой перегородки мышечной части, два дефекта. Умеренный стеноз легочной артерии. Утолщение межжелудочковой перегородки. Открытый артериальный проток. МПС. Постгипоксическая кардиопатия. Поликистозная болезнь почек (взрослый тип?). Синдромальная задержка физического развития? Анемия новорожденного, средней степени тяжести. Функциональные кишечные нарушения. Реципиент компонентов крови. Асфиксия средней тяжести в анамнезе.*

Ребенок с рождения на искусственном вскармливании. Применялись различные молочные смеси (Nutrilon Pre, Similac Alimentum, Nutrilon «Пепти Гастро», Kabrita, Friso), подбор которых был затруднен из-за рвоты и нарушения стула. Положительный эффект был достигнут на фоне смеси Nutrilon Neocate Junior.

В возрасте 1 год 5 мес. отмечена пароксизмальная активность: при засыпании подергивания конечностей. В возрасте 1 года 6 месяцев впервые развился эпилептический приступ с отведением взгляда, спутанностью сознания, дрожанием конечностей, пеной изо рта (генерализованные тонические судороги?). Длительность приступа больше часа. Для его купиро-

вания потребовалось введение сибазона, затем в связи с отсутствием эффекта — оксибутирата натрия. Ребенок доставлен реанимобилем в областную больницу. Находилась на стационарном лечении с клиническим диагнозом: «Структурная фокальная эпилепсия с вторично генерализованными судорогами на фоне синдрома Вольфа-Хиршхорна. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». При выписке рекомендован постоянный прием вальпроевой кислоты.

В 1 год 9 месяцев произведена видео-ЭЭГ в течение одного часа во время бодрствования и сна. Выявлены: региональная независимая эпилептиформная активность в правой и нерезкая в левой лобно-центральных областях; неэпилептиформные нарушения в лобных областях; ирритативные нарушения в височных областях; выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Эпилептолог: генетическая фокальная эпилепсия с фокальными эпилептическими спазмами. Назначен депакин хроно-сфера 200 мг/сутки. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в клинической картине (урежение приступов) и на ЭЭГ.

В 3 года 6 месяцев диагностирована энхондрома дистального отдела правой локтевой кости.

Динамика антропометрических показателей представлена в **табл. 1**.

Психомоторное развитие: голову держала в месяц уверенно, потом — регресс навыка. В 3 мес. начала учиться держать голову заново. Садится с 1 года 2 мес. Встает на ноги с 1 года 3 мес. После эпилептического приступа — регресс психомоторных навыков, переставала ползать на четвереньках, нарушена координация. В 2 года 6 мес. могла самостоятельно сделать пару шагов. Самостоятельная ходьба с 3 лет 6 мес.

Картиотип (выполнен в возрасте 1 месяца): 46, XX — нормальный женский.

**Таблица 1. Антропометрические данные пациентки 1**

**Table 1. Anthropometric data of patient 1**

Возраст	Масса тела, г	Рост, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см
при рождении	1950	44	32	28
1 мес 10 дней	2700	48	33,5	30
2 мес	3400			
7 мес	4686	59,5	39	37
8 мес	4920	60,5	39,5	38
1 год 3 мес	5700	68,5		
1 год 9 мес	6400			



Хромосомный микроматричный анализ высокого разрешения (выполнен в возрасте 7 мес.): молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19]4p16.3(68345\_4031456)x1,8p23.3p23.1(158048\_7044046)x3.

Имеется микроделеция участка короткого плеча (p) 4 хромосомы с позиции 68345 до позиции 4031456, захватывающая регион 4p16.3. Размер: 3963111 п.н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *ZNF141, PIGG, PDE6B, ATP5I, MYL5, CPLX1, GAK, TMEM175, DGKQ, SLC26A1, IDUA, FGFR1, RNF212, SPON2, CTBP1, MAEA, UVSSA, CRIPAK, SLBP, TMEM129, TACC3, FGFR3, LETM1, WHSC1, NELFA, C4orf48, NAT8L, POLN, HAUS3, ZFYVE28, RNF4, TNIP2, SH3BP2, ADD1, MFS10, NOP14, GRK4, HTT, RGS12, HGFAC, DOK7, LRPAP1, ADRA2C*. С дисбалансом ассоциирован синдром Вольфа-Хиршхорна (OMIM 194190).

Имеется микродупликация участка короткого плеча (p) 8 хромосомы с позиции 158048 до позиции 7044046, захватывающая регионы 8p23.1-p23.3. Размер: 6885998 п.н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *FBXO25, DLGAP2, CLN8, ARHGEF10, MYOM2, CSMD1, MCPH1, ANGPT2, AGPAT5, DEFB1, DEFA6, DEFA4, DEFA1, DEFA3, DEFA5*. Нет синдромов, ассоциированных с дисбалансом.

Обследование родителей: флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с ДНК-зондами на субтеломерные районы короткого плеча хромосомы 4 и короткого плеча хромосомы 8 (Sub-Telomere 4pter. Sub-Telomere 8pter, KREATECH) и анализ метафазных пластинок на хромосомных препаратах из культуры лимфоцитов периферической крови: ish subtle(4p,8p)x2, т.е. субтеломерные районы коротких плеч хромосомы 4 и хромосомы 8 присутствуют на обоих гомологах. Транслокация субтеломерных районов на другие хромосомы не обнаружена.

**Пациентка 2.** Ребенок от 4 беременности, протекавшей на фоне плацентарных нарушений, недостаточного роста плода 3 ст., маловодия, хронической прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода. Первая беременность завершилась рождением здорового полусибса мужского пола (общая мать), 2 беременность — замершая, 3 беременность — анэмбриония, 2 и 3 беременности от отца пробанда. От 2 родов оперативных на сроке 39-40 нед. Однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода. При рождении вес 2050 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

**Фенотип.** На левой щеке, возле левого соска, на правой стопе (между пальцами) гемангиомы. Ямки на спине (выше лопаток). Выступающий лоб, гипертело-

ризм, антимонголоидный разрез глаз, плотно прижатые низкорасположенные уши, узкие губы.

С 5 по 13 дни жизни находилась на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей с клиническим диагнозом: *малый вес к сроку гестации. Перинатальное поражение ЦНС, церебральная ишемия 1 степени, синдром мышечной гипертонии. Церебральная киста тензориальной вырезки. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки, НК0. Функционирующие фетальные коммуникации: открытый артериальный проток, открытое овальное окно. Врожденный порок развития мочеполовой системы: гипоплазия почек. Синдром системной воспалительной реакции купирован.*

В 7 мес. находилась на стационарном лечении в психоневрологическом отделении с клиническим диагнозом: *синдром мышечной дистонии. Задержка моторного развития. Инфекция мочевыводящих путей.*

В 8 мес. госпитализирована для реабилитационного лечения с клиническим диагнозом: *энцефалопатия. Незначительное расширение САП, ПМШ, незначительная вентрикуломегалия. Арахноидальная киста задней черепной ямки. Супратенториальная киста. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного развития. Содружественное расходящееся косоглазие, альтернирующее. Гиперметропия средней степени ОУ. ЧАЗН? Установочная кривошея.*

В 1 год на фоне гипертермии до 40°C случился эпилептический приступ в виде закатывания глаз в сторону, отсутствия реакции на происходящее, цианоза кожных покровов. Длительность приступа около минуты. Был назначен депакин.

В 1 год 7 мес. видео-ЭЭГ мониторинг: основной ритм соответствует возрасту. Сон дифференцируется от бодрствования и модулирован на стадии. Физиологические паттерны сна представлены редкими К-комплексами. Веретёна сна не зарегистрированы. Зарегистрированы атипичные паттерны сна. В ЭЭГ сна регистрируется периодическое неритмическое замедление, в виде сгруппированных волн тета-, дельта диапазона в левой теменно-затылочной области. Кроме того, во сне отмечается постоянное диффузное усиление медленноволновой активности. За время длительного наблюдения эпилептиформной активности, эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

Первые 1,5 месяца вскармливалась грудным сцеженным молоком, затем смесью Нутрилон; прикорм с 4 мес. До 6 месяцев срыгивала редко. Антропометрические данные приведены в **табл. 2**.

Психомоторное развитие: голову удерживает с 5 мес., с 6 мес. переворачивается на бок, в 10 мес. перевернулась на живот, в 1 год 7 мес. сидит с опорой, стоит у опоры, ходит с поддержкой, слоговая речь.

Кариотип (взят в возрасте 23 дней): 46, XX — нормальный женский.

Хромосомный микроматричный анализ расширенный (в возрасте 1 года 1 месяца): Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): 46,XX, arr[hg19]4p16.3(68345\_2967825)x1. Имеется микроделеция участка короткого плеча (p) 4 хромосомы с позиции 68345 до позиции 2967825, захватывающая регион 4p16.3. Размер: 2899480 п.н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *ZNF141*, *PIGG*, *PDE6B*, *ATP5ME*, *MYL5*, *PCGF3*, *CPLX1*, *GAK*, *TMEM175*, *DGKQ*, *SLC26A1*, *IDUA*, *FGFRL1*, *RNF212*, *SPON2*, *CTBP1*, *MAEA*, *UVSSA*, *CRIPAK*, *NKX1-1*, *FAM53A*, *SLBP*, *TMEM129*, *TACC3*, *FGFR3*, *LETM1*, *NSD2*, *NELFA*, *C4orf48*, *NAT8L*, *POLN*, *HAUS3*, *ZFYVE28*, *RNF4*, *TNIP2*, *SH3BP2*, *ADD1*, *MFS10*, *NOP14*, *GRK4*. С дисбалансом ассоциирован синдром Вольфа-Хиршхорна (OMIM 194190).

Обследование родителей: FISH на метафазных пластинках из культуры лимфоцитов периферической крови с ДНК-зондом на хромосому 4 (Wolf-Hirschhorn WHSC1 (4p16)/SE 4, Kretech, Leica): ish 4 (D4Z1, WHSC1) x2. Выявлено по 2 сигнала от каждого из локусов в каждой исследованной метафазной пластинке. На каждом гомологе хромосомы 4 присутствует 1 сигнал от D4Z1 и 1 сигнал от WHSC1 локуса. Стандартное цитогенетическое исследование: нормальные кариотипы.

**Пациентка 3.** Ребенок от 6 беременности (1 беременность — полусибс женского пола, здорова, 2,3 беременности завершились аборт по желанию женщины, 4 беременность — полусибс женского пола, здорова, 5 беременность замершая на 8 неделе), протекавшей на фоне задержки развития плода с 16 недель; с 23 недели — анемия 1 степени, с 26 недели — плацентарные

нарушения, 29-30 недель — угроза прерывания беременности, ИЦН, акушерский пессарий, 33-34 недели — плацентарные нарушения, раннее старение плаценты. От 3 родов оперативных на сроке 37-38 нед. При рождении масса тела 2030 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Фенотип: нос по типу «шлема греческого воина», высокий лоб, выпуклая глабела, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, высокие изогнутые брови, экзофтальм, расщелина мягкого неба, короткий фильтр, тонкие губы с опущенными уголками рта, микрогения, уши плотно прилегают к голове и низко опущены, короткая шея, клинодактилия V пальцев рук, утолщение и сгибание I пальца стопы.

С 4 суток по 1 месяц 9 суток жизни находилась на стационарном лечении с клиническим диагнозом: *маловесный к сроку гестации. Синдром системного воспалительного ответа неуточненный. Синдром Вольфа-Хиршхорна. Расщелина мягкого неба. Врожденный порок сердца - умеренный стеноз легочной артерии. Повышение градиента на перешейке аорты. Функционирующие фетальные коммуникации — открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение. НК0. Гипоплазия почек. Субэпидимальные кисты в таламо-каудальной вырезке с обеих сторон. Арахноидальная киста. Анемия легкой степени.*

С 1,5 недель вскармливание смешанное, с 3 месяцев — искусственное смесью Фрисопеп АС. Прибавки в массе были недостаточными. С переводом на кормление смесью Nutrilon Neocate Junior начала терять массу. Ввели прикорм в 5 месяцев.

В 8 месяцев консультирована челюстно-лицевым хирургом в Федеральном центре: *Аномалия Пьера-Робена: врожденная изолированная расщелина неба 2в. Недоразвитие нижней челюсти.*

В 9 месяцев консультирована урологом, выявлена гипоплазия почек с обеих сторон. Сурдологом выявлено кондуктивное (смешанное?) снижение слуха на левое ухо III степени, снижение слуха на правое ухо III и выше степени, предположены двусторонний экссудативный средний отит, двусторонняя аномалия развития среднего уха.

В 10 месяцев во время кормления в положении сидя, ребёнок внезапно «закатил глаза», «обмяк», «посинел носогубной треугольник». В течение 2-х минут отсутствовала реакция на окружающее. Затем приступ самостоятельно купировался, девочка пришла в сознание, но была сонлива. На тот момент ЭЭГ при открытых глазах с двигательными артефактами: на местах свободных от артефактов типичной эпиактивности

**Таблица 2. Антропометрические данные пациентки 2**

**Table 2. Anthropometric data of patient 2**

Возраст	Масса тела, г	Рост, см
при рождении	2050	47
7 мес	5940	
9 мес	6400	
1 год	7100	
1 год 7 мес	8600	76

и устойчивой МПА не зарегистрировано. Состояние с улучшением, повторных приступов и нарушения сознания не повторялось. Однако в 11 месяцев развился впервые тонико-клонический судорожный приступ на фоне нормальной температуры. ЭЭГ при открытых глазах с двигательными артефактами: в правой лобной-передневисочной области одиночные комплексы «спайк-волновой» активности. Назначен конвулекс сироп (вальпроевая кислота).

Кариотип (в возрасте 26 дней): 46, XX, del (4)(p15.3) синдром Вольфа-Хиршхорна. Родители не обследованы.

### Обсуждение и заключение

Во всех представленных выше клинических случаях отмечаются сходные анамнестические признаки внутриутробного периода: задержка развития плода (3/3), нарушение маточно-плацентарного кровотока (3/3), маловодие (2/3), гипоплазия почек (1/3). Все дети доношенные и рождены оперативным путем. При рождении имели низкую массу тела от 1950 до 2050 г. и длину тела 44-47 см. У 2-х новорожденных — низкая оценка по шкале Апгар. Все дети прошли этап лечения и выживания в отделении патологии новорожденных в связи с последствиями внутриутробной гипоксии, маловесности, врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, почек, расщелинами твердого неба. У всех пациентов наблюдались общие фенотипи-

ческие особенности: орбитальный гипертелоризм, диспластичные низко расположенные ушные раковины, короткий фильтр, малая верхняя губа. У всех детей отмечались выраженная мышечная гипотония с рождения, задержка психомоторного развития и судорожный синдром с необходимостью назначения и индивидуального подбора противосудорожной терапии. У всех детей диагностирована выраженная белково-энергетическая недостаточность, трудно корригируемая в связи с плохой переносимостью искусственных смесей (срыгивания, отказ) и продуктов прикорма.

Возникновение синдрома Вольфа-Хиршхорна у двоих наблюдаемых пациентов было *de novo*, что подтверждено генетическим обследованием родителей.

Все наблюдаемые нами пациенты женского пола.

В первом приведенном клиническом описании есть высокая вероятность наличия у ребенка несбалансированной транслокации, учитывая наличие микроделеции участка короткого плеча (p) 4 хромосомы (4p16.3) и микродупликации участка короткого плеча (p) 8 хромосомы (8p23.1-p23.3).

Высокая распространенность транслокаций t(4;8)(p16;p23) *de novo* была описана в различных больших группах пациентов. Они могут быть связаны с материнским инверсионным полиморфизмом на 4p16 или возникать во время материнского мейоза из-за гомологичной неаллельной рекомбинации (NAHR), опосредованной кластерами генов обонятельных рецепторов как на 4p, так и на 8p. Баггенхаут с соавт. (2004 г.)



Рис. 2. Внешний вид пациентки 3.

Fig. 2. Patient's 3 phenotype.



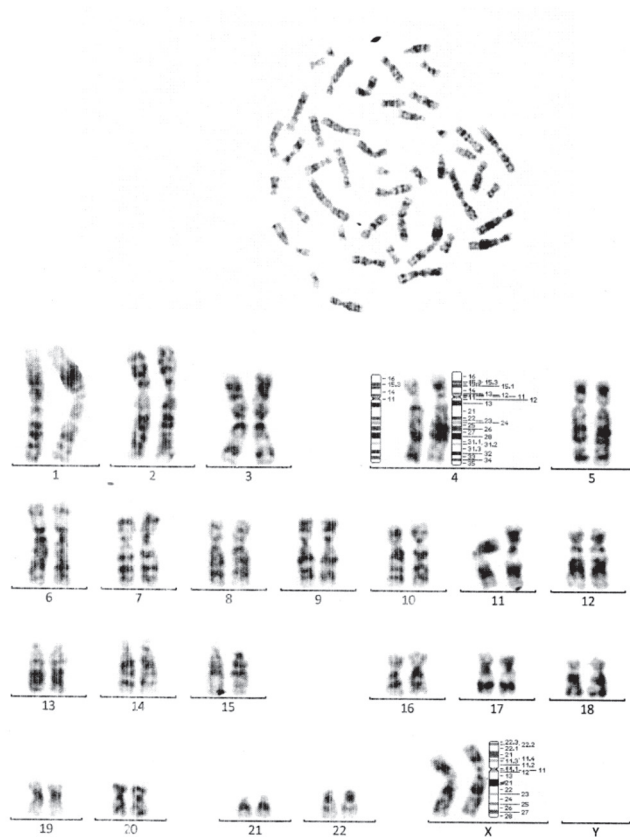


Рис. 3. Кариотип пациентки 3.

Fig. 3. Patient's 3 karyotype.

предположили, что низкокопийные повторы не только опосредуют эктопическую мейотическую рекомбинацию, но также являются сайтами чувствительности к терминальным делециям. Золлино с соавт. (2007) исследовали родительское происхождение 73 WHS-ассоциированных перестроек и пришли к выводу, что родительский инверсионный полиморфизм 4p16.3 не является фактором риска для них [2].

В литературе описано развитие миелодиспластического синдрома [3], кожной Т-клеточной лимфомы [4], воспалительной миофибробластической опухоли мочевого пузыря [5] у пациентов с синдромом Вольфа-Хиршхорна. Однако описаний костных проявлений (энхондромы), как в первом клиническом случае,

нами не было найдено. Возможно, что аллельная потеря гена-супрессора опухоли, такого как *WHSC1* и/или *FGFR3*, из делетированного сегмента 4p16.3 играет критическую роль в патологических пролиферативных процессах [3].

Таким образом, риски развития микроделеционных синдромов существуют в каждой семье, в связи с чем актуальна их неспецифическая профилактика у беременных женщин. Владение клиническими приемами диагностики синдрома Вольфа-Хиршхорна позволит специалистам различного профиля своевременно заподозрить заболевание, организовать генетическое консультирование и обследование пациентов, подобрать адекватную терапию для поддержания их приемлемого качества жизни. В процессе оказания помощи таким детям должна участвовать мультидисциплинарная команда специалистов, включающая генетика, неонатолога, педиатра, гастроэнтеролога, диетолога, невролога, кардиолога, уролога, сурдолога, офтальмолога, стоматолога, эндокринолога, онколога, иммунолога, челюстно-лицевого хирурга, анестезиолога и др.

### 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., Ashaat E.A., Zaki M.S., Eid O.M., Ismail S., Hammad S.A., Megahed H., El Awady 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. 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.
4. 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.
5. 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.