

# 威廉姆斯综合症的产前诊断及表型分析

钟海兵<sup>#</sup> 宋金爽<sup>#</sup> 张彤 丛潇怡 罗小金 胡亮 刘维强<sup>\*</sup>

(深圳市龙岗区妇幼保健院/汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院/汕头大学医学院附属深圳妇儿医院(龙岗), 广东 深圳 518172)

**【摘要】** **目的** 分析威廉姆斯综合征(Williams-Beuren syndrome, WBS)胎儿的基因型及表型相关性, 为精准产前诊断及产前遗传咨询 WBS 胎儿提供帮助。**方法** 对深圳市龙岗区妇幼保健院进行产前诊断的孕妇进行染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检测, 同时查询关于 WBS 产前诊断已发表的文献, 结合 CMA 结果及胎儿超声信息开展分析。**结果** ①本研究共在 1574 例产前诊断羊水标本中诊断出 4 例 7q11.23 微缺失病例, CNV 片段大小介于 1.43~1.66 Mb, 符合经典的 WBS 缺失范围; ②对缺失 CNV 包含基因分析显示, 缺失的基因数从 35 个到 41 个, 所有缺失均包含 ELN 基因; ③1 例存在明显的肺动脉异常, 1 例胎儿超声显示多囊性肾发育不良合并三尖瓣少量反流, 2 例胎儿没有明显的超声异常, 仅是因 NIPT 高风险进行产前诊断, 其中一例超声提示左心强光点; ④查询文献, 对 98 例产前诊断的胎儿 WBS 超声情况分析, 最常见的超声表型是胎儿宫内发育迟缓 (59.8%, 58/98), 心血管异常 (39.8%, 39/98), 羊水过多 (12.24%, 12/98), 胎儿股骨长度偏短 (11.22%, 11/98), 另外胎儿多囊肾检出率约 3.06% (3/98)。**结论** WBS 胎儿在产前存在不典型超声表型的情况, 甚至部分胎儿在孕早期没有明显的超声异常, 综合 NIPT 等其他筛查方法有助于早期诊断胎儿 WBS 疾病。

**【关键词】** 威廉姆斯综合征; 染色体微阵列分析; 胎儿; 基因型; 表型

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

## Prenatal diagnosis and literature review of fetal phenotypes of Williams-Beuren syndrome

Zhong Haibing<sup>#</sup>, Song Jinshuang<sup>#</sup>, Zhang Tong, Cong Xiaoyi, Luo Xiaojin, Hu Liang, Liu Weiqiang<sup>\*</sup>  
(Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City /Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College/The affiliated Shenzhen Women's and Children's Hospital, Shantou University Medical College, Shenzhen 518172, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the genotypic and phenotypic correlation of fetuses with Williams-Beuren syndrome (WBS) and to provide guidelines for accurate prenatal diagnosis and genetic counseling of WBS fetuses. **Methods** Chromosomal microarray analysis (CMA) was performed on pregnant women undergoing prenatal diagnosis, while the published literature on prenatal diagnosis of WBS was searched and the results of CMA and fetal ultrasound information were analyzed. **Results** 4 cases of 7q11.23 microdeletion were diagnosed in 1574 prenatal diagnostic samples, and the size of CNV fragments ranged from 1.43 to 1.66 Mb, affecting 35 to 41 genes, respectively, and all deletions contained ELN genes; 1 case had anomaly of the pulmonary artery, 1 case showed polycystic kidney dysplasia combined with a small degree of tricuspid regurgitation, and two fetuses had no significant ultrasound abnormalities and

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.03.002

基金项目: 深圳市龙岗区科技创新局. 深圳市龙岗区经济与科技发展专项基金(LGKCYLWS2021000024, LGWJ2021-143)。

\* 通信作者: 刘维强, E-mail: Liuwq06@126.com; # 共同第一作者

were only diagnosed prenatally only because of high risk for NIPT. Literature review and analysis of the ultrasound status of 98 prenatally diagnosed fetuses with WBS revealed that the most common ultrasound phenotypes were intrauterine growth retardation (59.8%, 58/98), cardiovascular anomalies (39.8%), polyhydramnios (12.24%, 12/98), and short femur length (11.22%, 11/98), in addition, the detection rate of fetal polycystic kidney in WBS is approximately 3.06% (3/98). **Conclusion** The ultrasound phenotype of WBS fetuses in the prenatal period maybe atypical, or even some fetuses do not have obvious ultrasound abnormalities in early pregnancy, and a combination of other factors, such as NIPT, may be helpful in the early diagnosis of fetal WBS disease.

**【Key words】** Williams-Beuren syndrome; Chromosome microarray analysis; Fetus; phenotype; Genotype

威廉姆斯综合征(Williams-Beuren syndrome, WBS)是由于7号染色体长臂1区1带2亚带3次亚带(7q11.23)区域1.5Mb到1.8Mb大小的微缺失导致的神经精神发育障碍性疾病。WBS的临床表型主要有心血管系统畸形、特殊面容、结缔组织异常、内分泌异常、生长及智力发育迟缓、认识困难等<sup>[1,2]</sup>。WBS已被列入国家卫生健康委员会等五部门联合发布了《第一批罕见病》目录中,是一种危害严重的遗传性疾病。

WBS的发病率为万分之一左右,不同地区的发病率略有不同<sup>[2-4]</sup>。随着产前诊断及遗传检测技术的发展,产前早期发现并干预WBS可有效防止WBS患儿的出生,但由于WBS患者在胎儿发育阶段相关症状不明显,有些甚至不表现出心脏方面的异常,产前诊断有效发现并及时干预率仍偏低<sup>[5-6]</sup>。如何早发现、早诊断、早治疗,是临床急需解决的重大问题。

研究表明,WBS的关键致病区域包含了31个已知基因,虽然弹性蛋白基因(elastin gene, *ELN*)是WS的关键基因,但WBS的心血管及其他复杂表型与其缺失片段大小及*FZD9*、*BAZ1B*、*STX1A*、*LIMK1*、*CLIP2*、*GTF21*等多个基因都存在相关性,但对这些基因在WBS复杂表型中的调控功能目前并不清楚,值得进一步深入研究<sup>[7-9]</sup>。分析WBS复杂表型与基因型的相关性,可以进一步阐明WBS复杂表型的调控机制,为临床提供精准诊断,为治疗提供准确靶点。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 对2019年1月至2023年8月在

深圳市龙岗区妇幼保健院进行产前诊断的3574例孕妇CMA结果回顾性分析,孕妇年龄20~41岁,孕周介于11<sup>+2</sup>~35<sup>+4</sup>周,产前诊断指征分别为NIPT高风险,胎儿超声结构异常,高龄妊娠等,其中超声结构异常涉及心血管系统、多发畸形、软指标异常、NT增厚、羊水过多、胎儿宫内发育迟缓等。本研究经深圳市龙岗区妇幼保健院医学伦理委员会批准(编号LGFYXLLQF-2022-003),所有受检者均已签署知情同意书。

1.2 羊水标本采集及DNA提取 穿刺留取羊水标本5ml,羊水标本使用QIAamp DNA Blood Mini试剂盒(No 51106, Qiagen, 德国),按试剂盒说明提取DNA。

1.3 CMA分析 使用Affymetrix Cytoscan 750K芯片进行CMA分析(Thermo fisher公司,美国)。按照操作手册将提取好的DNA酶切、连接、PCR扩增、纯化、片段化、标记杂交等,对洗染后的芯片进行扫描并采集数据,使用ChAS 4.3软件进行分析。在整体水平分析染色体数目是否异常,再对拷贝数变异和纯合区域以及嵌合情况进行分析,以100kb,50个探针为阈值进行CNV结果的过滤,根据2019年CNV评分标准进行解读,将CNV判分为致病、可能致病、临床意义不明确,可能良性和良性CNV。报告致病和可能致病CNV以及大于等于1Mb的重复CNV和小于等于500kb缺失CNV,其他CNV不报告。

1.4 超声分析 在平均胎龄22~24周时使用Voluson E10(GE Medical Systems)超声仪对胎儿进行三级超声检查。扫描频率范围为3~5MHz。

1.5 文献综述 通过查询PUBMED网站(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

//www.ncbi.nlm.nih.gov/)及中国知网(https://www.cnki.net/)等数据库,以 william-beuren syndrome & prenatal diagnosis 为关键词,查询近 20 年已发表的基于产前诊断 WBS 的相关论著。对产前诊断出的 WBS 进行基因型及表型汇总分析。

## 2 结果

### 2.1 CMA 结果 以 100kb 及 50 个探针进行数据

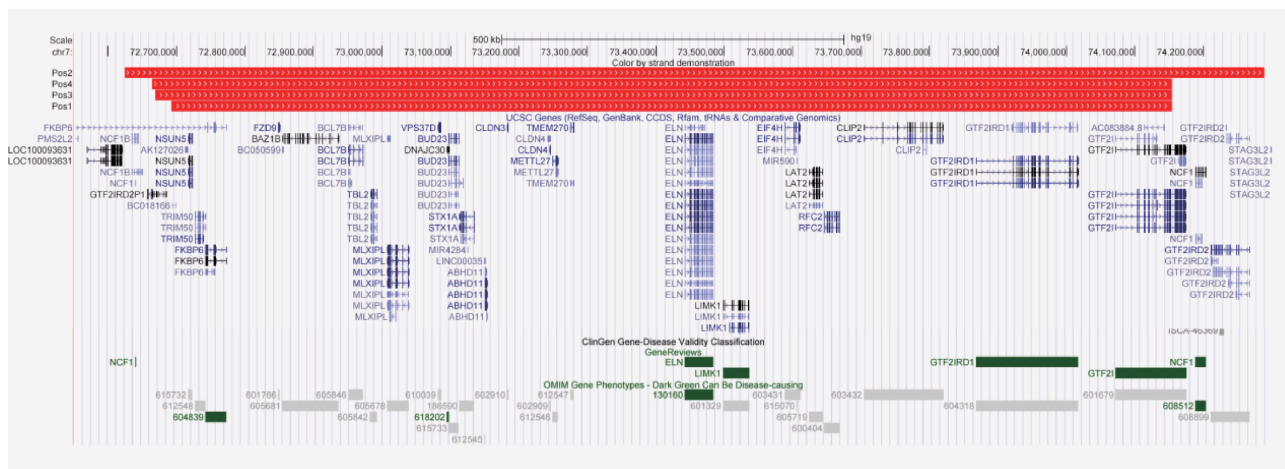


图 1 CMA 结果

注:上部分红色长方形柱代表 4 例缺失病例的片段,下部分绿色小长方形柱代表与疾病相关的 OMIM 基因。

CMA 结果提示 4 例标本在 7q11.23 区域存在杂合性缺失,所有缺失均包含了 *ELN* 基因。不同标本的缺失片段大小存在差异,包含的基因也存在差异。

2.2 产前胎儿超声结果 对 4 例胎儿 WBS 病例进行超声检查,超声提示 1 例存在肺动脉异常(病例 1);1 例提示左心稍小,三尖瓣少量反流,合并存在多囊性肾发育不良(病例 2)。有 2 例胎儿超声无明显心血管异常,其中 1 例只是提示左心室强光点(病例 3,4),此 2 例病例均是因为 NIPT 提示高风险而行产前诊断。4 例胎儿的超声结果及检测到的基因型信息见表 1 和图 2。

表 1 4 例 WBS 胎儿超声结果或行 CMA 的产前指征

病例	孕妇年龄(岁)	检查时孕周(周)	超声表型或产前诊断指征
1	30	32 <sup>+6</sup>	肺动脉异常
2	27	28 <sup>+0</sup>	左侧多囊性发育不良肾;左心稍小,三尖瓣少量反流
3	36	18 <sup>+3</sup>	高龄,NIPT 高风险,左心室强光点
4	22	23 <sup>+2</sup>	NIPT 高风险

筛选,本研究共在 4 份羊水标本中检测到 7q11.23 区域杂合性缺失。缺失片段大小从 1.43Mb 到 1.66Mb(图 1)。对 CNV 内基因的分析发现其缺失片段涉及的基因数目存在差异,病例 2 共缺失了 41 个基因,其中蛋白编码基因 27 个,其余 3 个病例均是缺失 35 个基因,其中 27 个蛋白编码基因。

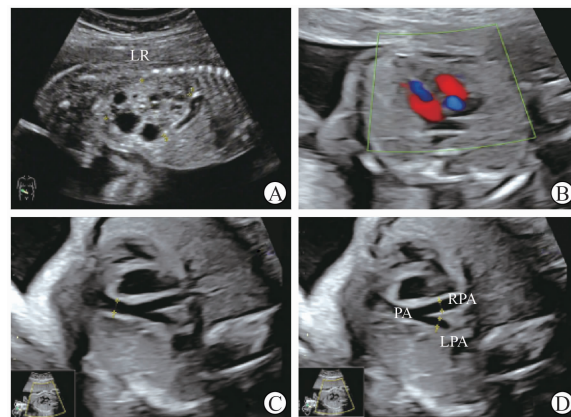


图 2 胎儿超声结果

A: 病例 2 左侧肾脏形态及结构明显异常,失去正常肾的形态与结构,大小约 3.7cm×2.5cm,其内可见多个大小不等的囊性回声区; B: 超声显示病例 2 存在三尖瓣少量反流;C, D: 超声显示病例 1 肺动脉明显狭窄。

2.3 随访结果 经遗传咨询,在充分了解了 WBS 的表型后,4 例 WBS 胎儿被终止妊娠。

2.4 对文献报道的 98 例 WBS 胎儿基因型表型分

析 查询文献已报道的 98 例 WBS 表型发现<sup>[10-27]</sup>, 心血管系统异常并不是最主要的胎儿表型, 其检出率为 39.8%。最常见的表型为胎儿宫内发育迟缓 (59.8%), 胎儿股骨短、羊水过多等也是 WBS 胎儿较常见的表型之一(表 2)。在进行了家系验证的案例中, 46 例胎儿显示为新发变异, 7q11.23 区域 CNV 片段大小从 1.06Mb 至 3.73Mb, 平均 1.49Mb, 表明 WBS 胎儿基因型与表型的复杂性。

表 2 文献汇总 WBS 胎儿超声表型

超声表型	例数	比例(%)
胎儿宫内发育迟缓	58	59.18
心血管缺陷	39	39.80
胎儿股骨短	11	11.22
羊水过多	12	12.24
胎儿胎盘多普勒指数异常	7	7.14
突舌	6	6.12
NT 增厚	4	4.08
NF 增厚	4	4.08
胸腔积液	4	4.08
内膜下强回声灶	4	4.08
鼻骨发育不全	4	4.08
单脐动脉	4	4.08
颅骨大小/形状异常	3	3.06
多囊肾/肾囊肿	3	3.06
胎儿水肿	2	2.04
十二指肠闭锁	2	2.04
脐膨出	2	2.04
胎儿右侧鼻泪管囊肿	2	2.04
尿道畸形	2	2.04
双侧脐下囊肿	2	2.04
肢体畸形	1	1.02
静脉导管缺失	1	1.02
肾积水	1	1.02
低位髓质锥体	1	1.02
隐匿阴茎	1	1.02
隐睾	1	1.02
小胃	1	1.02
颅骨发育迟缓	1	1.02
胼胝体发育不全/发育不良	1	1.02
胎儿脉络膜囊肿	1	1.02
胎儿肌张力低下	1	1.02

### 3 讨论

WBS 的临床表型主要包括心血管系统畸形、特殊的面部特征、结缔组织异常、内分泌异常、生长发育和智力低下、认知困难等<sup>[28]</sup>。目前文献仅报道了约 100 例产前诊断的 WBS 病例<sup>[22-27]</sup>, 大多数 WBS 病例是在出生后诊断的。一个重要的原因是 WBS

病例在胎儿期表型不典型或不完整, 从而导致错过产前诊断。

虽然心血管异常是 WBS 的最典型表型, 但只有 42.9%至 58.82%的 WBS 胎儿有超声可检测到的异常<sup>[22,23]</sup>。从目前已发表的文献对 WBS 胎儿的表型分析发现<sup>[10-27]</sup>, WBS 患儿在胎儿期表现出可超声发现的心血管异常仅有 40%左右。WBS 胎儿存在较多的其他非特异性表型, 如 IUGR、羊水过多、胎儿胎盘多普勒指数异常、NT/NF 增厚、胎儿水肿、十二指肠闭锁、肠回声、心内回声灶(IEF)等非特异性的表型<sup>[22,23,25]</sup>, 其中 IUGR 在胎儿 WBS 病例中的发生率可达近 60%<sup>[24]</sup>, 提示产前诊断 WBS 存在很多非特异性表型的干扰。对于非特异性超声发现, 介入性产前遗传学诊断是非常有必要的。

产前诊断 WBS 的另一个困难是 WBS 胎儿可能没有明显的超声异常。本研究回顾分析了 3574 例行介入穿刺产前诊断的孕妇 CMA 结果, 发现了 4 例 WBS 胎儿, 除一例肺动脉异常外, 其他 3 例均没有明显的心血管超声异常表型, 虽然其中 2 例有三尖瓣少量反流、心脏强光点等轻微软指标异常, 进一步提示产前诊断 WBS 如果高度依赖超声指征可能存在的漏诊风险。

随着 NIPT 技术的广泛应用, 因为 NIPT 高风险而进行产前诊断的病例也越来越多。在本研究中, 两例 WBS 正是因为 NIPT 筛查出在 7q11.23 区域存在 CNV 高风险进行的产前诊断。虽然 NIPT 技术已开始应用于 CNV 筛查, 但大多数仍局限于大于 3Mb 的致病性 CNV 筛查, 本研究证实 NIPT 技术对于小于 3Mb 的 CNV 也有一定的筛查效能。

在 WBS 患者中, 复杂表型可能与 WBS 胎儿中 CNVs 及其受影响基因的大小差异有关。研究表明, WBS 患者的 7q11.21 区域 90%的缺失为 1.5 Mb 左右, 另外 5%~8%片段缺失大小为 1.8 Mb 左右, 还有 2%~5%为非典型缺失<sup>[29,30]</sup>。CNVs 的可变大小导致涉及的基因数量不一致, 特别是蛋白质编码基因。除了经典的 *ELN* 基因外, 基因型-表型证据表明转录因子基因 *GTF2I* 和 *GTF2IRD1* 可能导致智力功能、社交功能和焦虑。也有越来越多的证据表明 *BAZ1B*、*LIMK1*、*STX1A* 和 *MLXIPL*

缺失具有表型后果。基于基因型与复杂表型的 WBS 研究将更好地解释 WBS 患者的复杂表型提供有力的支持。

在本研究中,4 例病例中有 3 例具有相同的缺失基因。病例 2 中相较其他 3 个病例,多缺失了 4 个基因,包括两个蛋白质编码基因 *NCF1* 和 *GTF2IRD2*。对上述差异基因的功能分析表明,*NCF1* 基因编码 NADPH 氧化酶复合物的一个组分<sup>[31]</sup>。虽然 *NCF1* 与慢性肉芽肿病(一种常染色体隐性遗传病)相关,但在 WBS 患者中,*NCF1* 的杂合缺失可能与原发性高血压和血管硬化相关<sup>[32,33]</sup>。虽然 *GTF2IRD2* 的缺失已被证明会导致更多的视觉空间能力受损和更严重的行为问题<sup>[34]</sup>,但 *GTF2IRD2* 和 *NSUN5* 的功能及其与复杂 WBS 表型的关系仍需进一步研究。对近 100 例文献报道的 WBS 胎儿基因型与表型的综述分析提示,WBS 胎儿复杂的表型可能与基因型存在一定的关联,但这仍需要更大的样本量研究来证实。

有报道称 WBS 胎儿肾囊肿或多囊性肾发育不良检出率约为 4.7%~12.5%<sup>[23,25]</sup>,而本研究中多囊性肾发育不良检出率约为 25%(1/4)。虽然本研究病例较少,但 WBS 患者出现多囊性肾发育不良表型的原因需要更详细的分析。

综上所述,WBS 胎儿的产前超声表型存在不典型的情况甚至没有明显的超声异常指征,综合 NIPT 高风险等其他筛查方法有助于及早对 WBS 产前诊断。

### 参 考 文 献

- [1] METAFRATZI ZM, EFREMIDIS SC, SKOPELITOU AS, et al. The clinical significance of aortic compliance and its assessment with magnetic resonance imaging [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2002, 4:481-491.
- [2] STROMME P, BJORNSTAD PG, RAMSTAD K. Prevalence estimation of Williams syndrome [J]. J Child Neurol, 2002, 17:269-271.
- [3] 阮琰,许晓光,徐丹萍,等. 羊水细胞高通量测序产前诊断 Williams 综合征[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(12):53-54.
- [4] ADAMS GN, SCHMAIER AH. The Williams-Beuren syndrome—a window into genetic variants leading to the development of cardiovascular disease[J]. PLoS Genet, 2012, 8:e1002479.
- [5] POBER BR. Williams-Beuren syndrome[J]. N Engl J Med, 2010, 362:239-252.
- [6] KEATING MT. Genetic approaches to cardiovascular disease: supravalvular aortic stenosis, Williams syndrome, and long-QT syndrome[J]. Circulation, 1995, 92:142-147.
- [7] KARNIK SK. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease[J]. Development, 2003, 130:411-423.
- [8] URBAN Z, RIAZI S, SEIDL TL, et al. Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71:30-44.
- [9] JIAO Y, LI G, KORNEVA A, et al. Deficient circumferential growth is the primary determinant of aortic obstruction attributable to partial elastin deficiency [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37:930-941.
- [10] MARCATO L, TUROLLA L, POMPILII E, et al. Prenatal phenotype of Williams-Beuren syndrome and of the reciprocal duplication syndrome[J]. Clin Case Rep, 2014, 2(2):25-32.
- [11] VON DADELSZEN P, CHITAYAT D, et al. De novo 46, XX, t(6;7)(q27;q11;23) associated with severe cardiovascular manifestations characteristic of supravalvular aortic stenosis and Williams syndrome[J]. Am J Med Genet, 2000, 90(4):270-275.
- [12] KONTOS H, MANOLAKOS E, MALLIGIANNIS P, et al. Prenatal diagnosis of a fetus with 7q11.23 deletion detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) screening[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(6):556-558.
- [13] KRZEMINSKA D, STEINFELD C, CLOEZ J L, et al. Prenatal diagnosis of Williams syndrome based on ultrasound signs[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(7):710-712.
- [14] POPOWSKI T, VIALARD F, LEROY B, et al. Williams-Beuren syndrome; the prenatal phenotype[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 205(6):e6-e8.
- [15] LV X, YANG X, LI L, et al. Prenatal diagnosis of 7q11.23 microdeletion: Two cases report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(43):e34852.
- [16] LIANG B, WANG Y, CHEN L, et al. Prenatal diagnosis of five fetuses with 7q11.23 microdeletion or microduplication [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2021, 38(11):1064-1067.
- [17] DANG Y, WAN S, ZHENG Y, et al. The Prenatal

- Diagnosis of Seven Fetuses with 7q11.23 Microdeletion or Microduplication[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2020, 39(4):269-276.
- [18] LI C, CHEN B, ZHENG J, et al. Prenatal Diagnosis of BACs-on-Beads Assay in 3647 Cases of Amniotic Fluid Cells [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(7):1005-1012.
- [19] KOBALKA A J, MRAK R E, GUNNING W T. A Case Report of in Utero Williams Syndrome Arterial Malformation [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(6):452-456.
- [20] SRINIVASAN S, HOWLEY L W, CUNEO B F, et al. In-utero idiopathic ductal constriction: a prenatal manifestation of Alagille and Williams syndrome arteriopathy [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(11):1453-1456.
- [21] LIU Y, XU Z Y, WU W Q, et al. Genetic and prenatal diagnosis for four families with Williams-Beuren syndrome [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(12):1267-1272.
- [22] 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.
- [23] WANG Y, LIU C, HU R, et al. Prenatal phenotype features and genetic etiology of the Williams-Beuren syndrome and literature review[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11:1141665.
- [24] COURDIER C, BOUDJARANE J, MALAN V, et al. Antenatal ultrasound features of isolated recurrent copy number variation in 7q11.23 (Williams syndrome and 7q11.23 duplication syndrome) [J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(6):734-745.
- [25] HUANG R, ZHOU H, FU F, et al. Prenatal diagnosis of Williams-Beuren syndrome by ultrasound and chromosomal microarray analysis[J]. *Mol Cytogenet*, 2022, 15(1):27.
- [26] LI C, ZHANG J, LI J, et al. BACs-on-Beads Assay for the Prenatal Diagnosis of Microdeletion and Microduplication Syndromes[J]. *Mol Diagn Ther*, 2021, 25(3):339-349.
- [27] TSAGKAS N, KATSANEVAKIS E, KARAGIOTI N, et al. Prenatal Diagnosis of Williams-Beuren Syndrome Based on Suspected Fetal Hypotonia in Early Pregnancy[J]. *Cureus*, 2023, 15(2):e34841.
- [28] WILSON M, CARTER IB. Williams Syndrome [M]. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Iverson Carter declares no relevant financial relationships with ineligible companies, 2024.
- [29] RAMIREZ-VELAZCO A, DOMINGUEZ-QUEZADA MG. Atypical deletions in Williams-Beuren syndrome[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2017, 55(5):615-620.
- [30] SERRANO-JUAREZ CA, PRIETO-CORONA B, RODRIGUEZ-CAMACHO M, et al. Neuropsychological Genotype-Phenotype in Patients with Williams Syndrome with Atypical Deletions: A Systematic Review [J]. *Neuropsychol Rev*, 2023, 33(4):891-911.
- [31] STASIA MJ, MOLLIN M, MARTEL C, et al. Functional and genetic characterization of two extremely rare cases of Williams-Beuren syndrome associated with chronic granulomatous disease[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(10):1079-1084.
- [32] DEL CAMPO M, ANTONELL A, et al. Hemizyosity at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(4):533-542.
- [33] KOZEL BA, DANBACK JR, WAXLER JL, et al. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in NCF1[J]. *Hypertension*, 2014, 63(1):74-79.
- [34] SERRANO-JUAREZ CA, VENEGAS-VEGA CA, YANEZ-TELLEZ MG, et al. Cognitive, Behavioral, and Adaptive Profiles in Williams Syndrome With and Without Loss of GTF2IRD2[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2018, 24(9):896-904.

(收稿日期:2024-07-20)

编辑:姚红霞