



Avances en Biomedicina
E-ISSN: 2244-7881
avanbiomed.idic@ula.ve
Universidad de los Andes
Venezuela

Cammarata-Scalisi, Francisco; Callea, Michele; Araque, Dianora; Lacruz-Rengel, María
Angelina; Da Silva, Gloria; Ramírez, Rodolfo Josué; López, Fabiola
Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de
casos
Avances en Biomedicina, vol. 4, núm. 2, agosto, 2015, pp. 48-55
Universidad de los Andes
Mérida, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331341624002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos (Clinical and cytogenetic features in Wolf-Hirschhorn syndrome. Case series)

Francisco Cammarata-Scalisi^{1✉}, Michele Callea², Dianora Araque¹, María Angelina Lacruz-Rengel³, Gloria Da Silva¹,
Rodolfo Josué Ramírez⁴, Fabiola López⁴

¹ Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. ² Institute for Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo. Trieste, Italy. ³ Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. ⁴ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Recibido: 17 de Abril 2015

Aceptado: 1 de Julio 2015

Disponible online: 6 de Julio 2015

[ARTICULO ORIGINAL]

Resumen (español)

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una entidad genética producida por una delección parcial que abarca la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Las manifestaciones más frecuentes son anomalías craneofaciales, retraso psicomotor y alteraciones neurológicas. La incidencia estimada es de 1 en 50.000 nacimientos, aunque hay un subdiagnóstico de esta entidad. El objetivo de este estudio es describir cuatro casos clínicos del síndrome de Wolf-Hirschhorn con descripción específica de los hallazgos clínicos y citogenéticos.

Palabras clave (español)

Cromosoma 4, delección parcial, Wolf-Hirschhorn.

Abstract (english)

Wolf-Hirschhorn syndrome is a genetic entity produced by a partial deletion spanning the distal short arm of chromosome 4 (4p16.3). The most common manifestations are craniofacial anomalies, psychomotor retardation and neurological disorders. The estimated incidence is 1 in 50,000 births, although there is an underdiagnosis of this entity. The aim of this study is to describe four clinical cases of Wolf-Hirschhorn syndrome with specific description of clinical and cytogenetic findings

Keywords (english)

Chromosome 4, partial deletion, Wolf-Hirschhorn

Introducción

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM 194190), es una entidad genética infrecuente, caracterizada principalmente por alteraciones craneofaciales, convulsiones, retardo del crecimiento y mental (1). Se define como una cromosomopatía estructural, un síndrome polimalformativo (síndrome

4p-, monosomía 4p) (2) y es producto de la microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) (3). Desde el punto de vista molecular, tres genes han sido descritos, como los principales candidatos implicados (4): el gen *WHSC1*, localizado en la zona denominada región crítica del SWH (WHSCR), se cree que su delección está asociada con la expresión del fenotipo característico de esta entidad (5); el gen

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Francisco Cammarata-Scalisi. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría IAHULA, Estado Mérida. Venezuela. Teléfono: 58-274-2403208. Correo electrónico: francocammarata19@gmail.com

WHSC2, denominado región WHSCR-2 y un gen acompañante de la WHSCR llamado *LETM1*, el cual está implicado en la señalización del calcio y ha sido vinculado con la aparición de convulsiones (6). Por esta situación, el SWH se considera un síndrome de genes contiguos (2).

Fue descrito por primera vez por Hirschhorn y Cooper en 1961 (7), y por Wolf y col. (8) en 1965, y se caracteriza por el típico rasgo craneofacial, en el cual la nariz es ancha y se continúa con la frente, lo cual da a la cara un aspecto en forma de "casco de guerrero griego", microcefalia, hipertelorismo ocular, frente alta con glabella prominente, micrognatia, orejas de implantación baja y displásicas. Todos los individuos afectados presentan retardo en el crecimiento pre y postnatal, alteración cognitiva de grado variable e hipotonía muscular generalizada. Las convulsiones aparecen aproximadamente en 50-100% (2). Entre otros hallazgos, se incluyen anomalías esqueléticas (60-70%), cardiopatía congénita (50%), pérdida de la audición (40%), malformaciones del tracto urinario (25%) y alteraciones estructurales cerebrales (33%) (2,4,6-9). Menos de 25% de los casos cursan con defectos hepáticos o de vesícula biliar, diafragmáticos, esofágicos, intestinales, pulmonares y/o aórticos (10).

Entre las manifestaciones clínicas necesarias para sospechar el diagnóstico de SWH figuran, el fenotipo facial característico en casco de guerrero griego, retraso del crecimiento pre y postnatal, retardo del desarrollo psicomotor/cognitivo, convulsiones y alteraciones en el electroencefalograma. Estas características son consideradas criterios diagnósticos mínimos (11,12). Considerando que pequeñas y grandes deleciones de la región 4p16.3 están asociadas a las características fenotípicas leves y severas del SWH respectivamente, se ha sugerido una clasificación en tres categorías basadas en la presentación clínica: una forma "leve" (delección menor a 3.5 Mb) referida a aquellos pacientes con retraso mental leve, lenguaje fluido y marcha independiente generalmente a los 2-3 años de edad; una forma "clásica" (delección de 5-18 Mb) caracterizada por las malformaciones descritas con retardo motor y del lenguaje severo y finalmente, una forma "severa" (deleciones mayores de 22-25 Mb) que cursa retardo psicomotor y mental severo, dismorfia facial, escoliosis severa, además de comportamiento psicótico (13,14).

El objeto del presente estudio es presentar una serie de cuatro casos clínicos del SWH evaluados en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de

Los Andes, haciendo énfasis en los hallazgos clínicos y citogenéticos.

Descripción de los casos

Caso 1

Lactante menor masculino de nueve meses de edad, referido por presentar dismorfia facial, hipotonía generalizada y retraso psicomotor.

Antecedentes familiares: padres no consanguíneos, la madre de 20 años sana y el padre de 37 años de edad, hipertenso. Sin fenotipo similar al propósito en sus familias.

Antecedentes obstétricos: primer hijo de la pareja, embarazo controlado, que presentó hipomotilidad fetal.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 38,6 semanas, por bradicardia fetal y presentación podálica. El llanto fue débil al nacer, permaneciendo hospitalizado por bajo peso, displasia congénita de cadera y criptorquidia bilateral. El peso al nacer fue 1.700 g, (P <3), SDS -4,0 y la talla al nacer 44 cm, (P <3), SDS -4,9.

Examen físico: microcéfalo, occipucio plano, fontanela anterior permeable, cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, frente amplia, cejas muy arqueadas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales hacia abajo; raíz y puente nasal altos y anchos, punta con surco medial, columela corta y ancha, *filtrum* corto y ancho. En boca, la lengua con surco medial, labio superior grueso, y el inferior más fino, hipertrofia gingival y microrretrognatia. La auscultación cardiopulmonar fue normal; se evidencia hernia umbilical, criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hipotróficas. En extremidades pliegue palmar único y braquidactilia, los pies lucen cortos, el *hallux* pequeño y en el pie izquierdo sindactilia cutánea de 2º-3º y 4º-5º dedos de los pies. Paciente vigil, irritable al examen físico, con hipotonía severa generalizada, ausencia de control cefálico, no toma objetos con sus manos ni sigue con la mirada, aunque atiende a estímulos sonoros.

Exámenes complementarios: resonancia magnética nuclear cerebral sin signos de organicidad. La ecocardiografía sin alteraciones. La ecografía genital: testículo derecho paravesical e izquierdo a nivel de orificio inguinal profundo. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG resultó 46,XY,4p- [35 metafases analizadas] (ver tabla 1).

Tabla 1. Principales características clínicas en los pacientes estudiados.

Hallazgos Clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	M	M	M	F
Disminución de movimientos fetales	+	+	+	+
Retardo del crecimiento intrauterino	+	+	-	+
Microcefalia	+	+	-	+
Anomalías cerebrales estructurales	-	+	-	-
Perfil casco de guerrero griego	+	+	+	+
Asimetría cráneo-facial	+	+	+	+
Dimorfismo facial	+	+	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Cejas arqueadas	+	+	+	-
Raíz y puente nasal alto y ancho	+	+	-	+
Pabellones auriculares rotados	-	+	+	-
Labio y/o paladar hendido	-	-	-	-
Filtrum corto	+	+	-	-
Micrognatia	+	-	-	+
Defectos cardíacos	-	+	-	+
Defectos del tracto genitourinario	-	+	-	-
Criptorquidia	+	-	-	-
Anomalías esqueléticas	-	+	-	-
Lesiones en piel (Hemangiomas)	-	-	-	-
Hipotrofia muscular	+	+	+	+
Hipotonía	+	+	+	+
Retardo psicomotor	+	+	+	+
Retardo mental	IN	IN	IN	IN
Convulsiones	-	+	-	-
Dificultades de alimentación	+	+	+	+
Defectos auditivos	-	+	-	-
Deficiencia de anticuerpos	NE	NE	NE	NE
Deambulación	IN	IN	IN	IN
Conductas estereotipadas	-	-	-	-
Control de esfínter	IN	IN	IN	IN
Estudio citogenético	46,XY,4p-	46,XY,4p-	46,XY/46,XY,4p-	46,XX/46,XX,r(4)

M: masculino, F: femenino, NE: no evaluado, IN: inmadurez neurológica acorde a la edad.

Evolución: presentó paro cardiorespiratorio secundario a descompensación por síndrome diarreico agudo y febril al mes de edad. Presenta procesos bronquiales a repetición. Es valorado por el Servicio de Oftalmología Pediátrica por presentar cataratas, además de Ortopedia y Traumatología, Cirugía Pediátrica, Endocrinología, Neuropediatría, Centro de Desarrollo Infantil y Genética Médica.

Caso 2

Recién nacido masculino de 14 días de vida, referido por presentar dismorfia facial y pie equino varo bilateral.

Antecedentes familiares: ambos padres de 22 años de edad, sanos, no consanguíneos y sin fenotipo similar al propósito en sus familias.

Antecedentes obstétricos: producto de III Gesta, III Cesáreas; embarazo controlado complicado con amenaza de parto pretérmino, infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas, oligohidramnios severo e hipomotilidad fetal.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 36 semanas por bradicardia fetal y presentación oblicua. Requirió reanimación,

permaneciendo hospitalizado por síndrome de dificultad respiratoria y riesgo de sepsis. El peso al nacer fue de 2.280 g, ($P < 3$), SDS -2,5 y la talla al nacer de 45 cm, ($P < 3$), SDS -4,1.

Examen físico: dolicocefalia, cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, frente amplia, arco superciliar poco marcado, cejas arqueadas y escasas, hendiduras palpebrales hacia abajo, proptosis y esotropía bilateral. Nariz con raíz y puente nasal altos y anchos, punta aplanada, columela prominente, narinas asimétricas, hipoplasia de alas nasales, *filtrum* corto, convexo y pilares poco marcados. Boca con comisuras labiales dirigidas hacia abajo, labio superior protruye sobre el inferior más fino, (figura 1), paladar ojival, microrretrognatia. Pabellones auriculares en asas, rotados posteriormente y antihelix prominente. Cuello corto, soplo holosistólico grado III/VI. Se palpó tumoración de consistencia blanda a nivel de región inguinal derecha y a nivel genital se observó hipospadia. Extremidades con pie equino varo bilateral (figura 1). Hipotonía severa generalizada.

Exámenes complementarios: anemia moderada y leve leucocitosis. Elevación de cifras de

creatinina, urea, triglicéridos y colesterol. La ecografía transfontanelar evidenció dilatación de ventrículos laterales a expensas de las astas occipitales. Los potenciales evocados visuales resultaron anormales con patrones sugestivos de compromiso miélnico en la vía visual anterior. Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral fueron anormales con un retardo de la activación de los receptores cocleares. La ecocardiografía evidenció foramen oval permeable, comunicación interventricular perimenbranosa y estenosis pulmonar moderada. La ecografía renal demostró riñón derecho no visible y el izquierdo con uretropielocalcepsia. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeado GTG resultó 46,XY,4p [30 metafases analizadas] (tabla 1).

Evolución: desfavorable, fue intervenido al mes y medio de vida por la presencia de hernia inguinal derecha. Estaba pendiente la intervención de reflujo vesicoureteral grado V e hipospadia. Retardo del desarrollo psicomotor importante a los cinco meses de edad, sin sostén cefálico. Presentó microcefalia y poco progreso pondoestatural. Padece insuficiencia renal, ameritando múltiples hospitalizaciones y convulsiones, falleciendo a los siete meses de edad por descompensación cardíaca.

Caso 3

Lactante mayor masculino de 16 meses de edad, referido por presentar dismorfia facial y retraso psicomotor.

Antecedentes familiares: padres no consanguíneos, la madre de 22 años y el padre de 28 años de edad. La madre presenta migraña, escoliosis, y fue intervenida quirúrgicamente por hernia discal lumbar. Sin antecedentes de fenotipo semejante en sus familia.

Antecedentes obstétricos: primer embarazo de la pareja, controlado, complicado con bronquitis y amenaza de parto pretérmino que desencadenó trabajo de parto.

Antecedentes perinatales: nacimiento por cesárea a las 35 semanas. Lloró al nacer, estuvo hospitalizado durante tres días por alteración en la deglución y presentó ictericia neonatal. El peso al nacer fue de 3.400 g, (P 50-75), SDS 0,5 y la talla al nacer de 50 cm, (P 25-50), SDS -0,1.

Examen físico: normocéfalo, de cabello escaso, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, región frontal amplia, cejas escasas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales hacia abajo, proptosis, estrabismo divergente alternante, narinas antevertidas y *filtrum* plano. Paladar ojival. Pabellones auriculares en asa con apéndices preauriculares bilaterales, (figura 1). *Pectum excavatum*, pezones invertidos y auscultación cardiopulmonar normal. Hernia umbilical e inguinal derecha. Genitales masculinos con pene incluido. En extremidades pliegue transversal único derecho y a nivel neurológico hipotonía.



Figura 1. Fenotipo del SWH en los pacientes del caso 2 y 3. 1a y 1b corresponden al caso 2. **1a** muestra región frontal amplia, arco superciliar poco marcado y cejas escasas que en parte proporcionan el característico perfil en casco de guerrero griego y en **1b** se evidencia pie equino varo bilateral. **1c y 1d** representan el caso 3. **1c** se muestra igualmente región frontal amplia, arco superciliar poco marcado y cejas escasas y en **1d** cabello escaso y pabellones auriculares con rotación posterior y apéndices preauriculares.

Exámenes complementarios: anemia leve, los otros parámetros hematológicos y química sanguínea dentro de la normalidad. La ecografía transfontanelar, ecocardiografía y ecografía renal resultaron normales. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG resultó 46,XY/46,XY,4p-, [40 metafases analizadas], de los cuales 10% de las células estudiadas, presentaron monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 4 (tabla 1).

Evolución: favorable, a pesar del retardo psicomotor. Actualmente está en seguimiento por los Servicios de Cirugía Pediátrica, Oftalmología, Gastroenterología, Neuropediatria, Centro de Desarrollo Infantil y Genética Médica.

Caso 4

Recién nacido femenino de 26 días de vida, referida por presentar cardiopatía congénita compleja: tetralogía de Fallot y dismorfismo facial.

Antecedentes familiares: madre de 27 años y padre de 41 años de edad, ambos sanos. Retinosis pigmentaria en un tío, una tía, dos primos hermanos y el abuelo paterno. No consanguíneos y sin antecedentes de fenotipo semejante en sus familias.

Antecedentes obstétricos: producto de tercera gesta, embarazo controlado complicado con trabajo de parto pretérmino.

Antecedentes perinatales: parto por vía vaginal a las 36 semanas. Lloró al nacer, permaneciendo hospitalizada durante diez días por cianosis, con diagnóstico de cardiopatía congénita. El peso al nacer fue de 1650 g (P<3) SDS -3,9 y la talla al nacer de 43 cm (P <3) SDS -4,9.

Examen físico: microcefalia, perfil en casco de guerrero griego, arco superciliar poco marcado, frente amplia, cejas escasas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales horizontalizadas, puente y raíz nasal altos, *filtrum* convexo. Paladar ojival y microretrognatia. Pabellones auriculares con hipertriosis en hélix. Cuello corto, soplo sistólico en foco aórtico y pulmonar. En abdomen diástasis de los músculos rectos anteriores. En extremidades clinodactilia de quinto dedo, pliegue palmar único bilateral, implantación proximal del cuarto dedo del pie bilateral. Piel marmórea y con cianosis generalizada al llorar. Hipotonía generalizada.

Exámenes complementarios: la valoración cardiovascular evidencia tetralogía de Fallot y la ecografía transfontanelar indicó hidrocefalia. El estudio citogenético realizado por técnica convencional de bandeo GTG: mostró 46,XX/46,XX,r(4), [35 metafases analizadas] con 86% de las células estudiadas con presencia de un cromosoma del par4 en anillo (tabla 1 y figura 2).

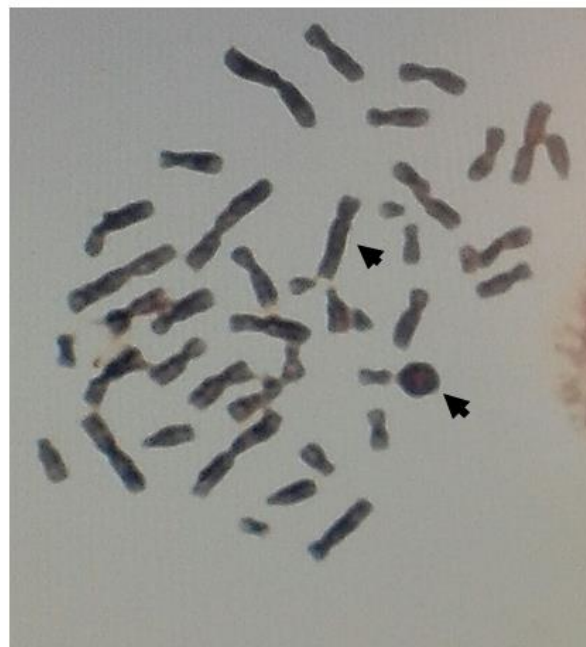


Figura 2. Estudio citogenético del paciente del caso 4. Se señalan los dos cromosomas del par 4, uno de ellos en anillo. Estudio citogenético del paciente del caso 4. La flecha superior muestra un cromosoma 4 sin alteración estructural y la inferior el cromosoma 4 en anillo

Evolución: desfavorable falleciendo a los 40 días de nacida por descompensación producida por la cardiopatía.

Discusión

La mayoría de los casos de SWH descritos en la literatura tienen deleciones terminales importantes con una presentación clínica típica severa (15). Dos de los casos expuestos en el presente estudio fueron deleciones terminales del brazo corto del cromosoma 4 en todas las células estudiadas y dos mosaicos, uno con deleción terminal y otro como cromosoma en anillo. Dos de los pacientes habían fallecido antes del año de vida, presentado fenotipos severos, uno con la deleción presente en forma homogénea y el otro en mosaico (casos 2 y 4, respectivamente). Los otros dos casos en los que se sigue su evolución fenotípica, uno de presentación severa con deleción terminal homogénea y el otro leve a pesar de presentar dismorfismo facial, con deleción en mosaico cuya alteración estructural estuvo presente solamente en 10% de las células estudiadas (casos 1 y 3, respectivamente). En la presente serie, los mosaicos, no significaron una expresión más leve del síndrome. Los estudios citogenéticos realizados en los padres de

los pacientes fueron normales por lo que las alteraciones encontradas en sus hijos fueron consideradas de *novo* en todos los casos.

Actualmente, existen técnicas moleculares avanzadas que permiten detectar microdeleciones con fenotipos menos evidentes (15). Las deleciones de *novo* son la causa más frecuente del SWH, siendo de origen paterno en la mayoría de los casos (15-17), mientras que las translocaciones son responsables de 10-15% de los casos (18) y en menor medida, otras alteraciones como la presencia de un cromosoma del par 4 en anillo y mosaicismo (3); éstas dos últimas presentes en este estudio. Además, como se trata de un síndrome de genes contiguos, un número variable de genes contribuyen al fenotipo en cada paciente (15,19,20). Como ya se hizo referencia, la supresión del gen *WHSC1* se considera la causa del fenotipo facial (1,19). En un estudio realizado a dos pacientes con microdeleciones de novo en la región 4p16.3, cuya supresión fue distal para *WHSCR* y el punto de corte se encontraba dentro los límites distales para *WHSCR2*, se presentaron manifestaciones como: retraso en el crecimiento, leve retardo en el desarrollo y dificultades para alimentarse; aun así, las características faciales no fueron las típicas del SWH (18), lo que apoyaría esta hipótesis. Por ello, se recomienda un estudio genético apropiado para caracterizar correctamente al paciente. Esto es importante no sólo con fines diagnósticos, sino también pronósticos, ya que determinadas alteraciones genéticas añadidas a la deleción, así como el tamaño de la deleción pueden asociarse a un peor pronóstico (2). Los estudios citogenéticos realizados en los pacientes estudiados fue por técnica convencional de bandeado GTG, disponible en la institución, por lo cual, debido a la resolución microscópica de la técnica, no podemos determinar el tamaño de la deleción, ni identificar los genes implicados y por este motivo, no podemos establecer una correlación genotipo-fenotipo. Sin embargo, se pudo describir el fenotipo y presentar tres diferentes tipos de alteración cromosómica en el SWH, dos de ellas inusuales.

Teniendo en cuenta la similitud de los hallazgos clínicos con otras entidades resulta importante establecer diagnósticos diferenciales con aquellas entidades que cursen con dismorfia facial, microcefalia, asimetría craneal y retardo mental (10), así como con otras alteraciones cromosómicas entre ellas, la deleción del brazo corto del cromosoma 5, trisomías de los cromosomas 18, 13, 8, síndrome XXX, y trastornos génicos como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (10), deben considerarse al momento de

establecer el diagnóstico y acentúan la importancia de la realización del estudio citogenético.

Battaglia y col. (9) estimaron la incidencia del SWH en recién nacidos de 1/20.000 - 1/50.000, observándose en todos los grupos étnicos y con un predominio en el sexo femenino de 2:1. Sin embargo, un número importante de pacientes son erróneamente diagnosticados o no reconocidos. Las cifras de supervivencia estimadas alcanzan 35% de los individuos afectados; el resto muere durante los primeros dos años de vida. Por ello, es importante supervisar a estos pacientes, porque algunos pueden alcanzar un desarrollo psicomotor más avanzado del que se esperaría (17), con casos de supervivencia de hasta los 16 años de edad (10).

Es importante realizar un diagnóstico acertado de la entidad y conocer su historia natural al momento de emitir el asesoramiento genético para el paciente y su familia. El conocimiento de la historia natural, permite establecer pautas para la supervisión de la salud y orientación preventiva, apoyando a profesionales y familiares a desarrollar estrategias individualizadas, así como planes terapéuticos específicos para cada paciente (17).

El diagnóstico generalmente se sospecha por los rasgos craneofaciales típicos, retraso psicomotor, del crecimiento y convulsiones, confirmándose mediante estudios citogenéticos o moleculares que evidencien la deleción en la *WHSCR*. Entre ellos, figuran el cariotipo convencional de bandeado GTG o de alta resolución, el cual detecta aproximadamente 50-60% de las deleciones en el SWH; la hibridación fluorescente *in situ* (*FISH*) que detecta más de 95% de las deleciones mediante el uso de una sonda locus específica, permitiendo visualizar directamente la región crítica. El *microarray* de hibridación genómica comparada (*CGH*), puede detectar todas las deleciones en la *WHSCR* conocidas en la actualidad y puede determinar con mayor precisión si la deleción es parcial o forma parte de un desequilibrio más complejo (9). Por lo tanto, se considera actualmente como una de las principales herramientas para la detección de síndromes de microdeleciones/microduplicaciones, anomalías subteloméricas o reordenamientos cromosómicos desequilibrados (21). Aunque no se dispuso de las técnicas de *FISH* y *array CGH* para el estudio de los pacientes, el cariotipo convencional fue suficiente para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de estos pacientes es de sostén, e incluye rehabilitación personalizada con especial atención en el desarrollo motor, cognitivo y social. Las convulsiones tienen tratamiento

farmacológico (16). Las terapias en las dificultades de la alimentación y medidas antirreflujo suelen ser efectivas en los casos más leves. En los más severos, la gastrostomía o fundoplicatura gastroesofágica resultan eficaces. El tratamiento de las anomalías esqueléticas deberá adecuarse a las necesidades particulares de cada paciente, así como los trastornos oculares, auditivos, cardíacos, urinarios, e inmunológicos, entre otros (10,19). El manejo interdisciplinario, así como la creación de grupos de apoyo, resultan necesarios. Se ha observado mejoría evolutiva en habilidades motoras y cognitivas a medida que el niño crece, siendo factible en algunos casos la marcha independiente o asistida y la incorporación a las tareas domésticas (22,23).

El estudio citogenético es indispensable para establecer un correcto diagnóstico que permita establecer medidas preventivas y aplicar el tratamiento más adecuado para asegurar una mejor calidad de vida. Por ello es vital el reconocimiento precoz de esta condición siendo la evaluación multidisciplinaria esencial para el seguimiento y un oportuno asesoramiento genético familiar.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

References

1. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21: 188-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Blanco-Lago R, Málaga I, García-Peñas JJ, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Rev Neurol* 2013; 57: 49-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Aviña JA, Hernández DA. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79: 50-3. [\[Google Scholar\]](#)
4. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 590-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Hajdu I, Ciccio A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13130-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Ende S, Fuhry M, Pak SJ, Zabel BU, 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; 60: 218-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik* 1965; 1: 479-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schröter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No.4. *Humangenetik* 1965; 1: 397-413. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. 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; 148C: 246-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Medina R, Rojas M, Guevara R, Cañizales E, Jaimes V. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Arch Venez Puer Ped* 2008; 71: 91-5. [\[Google Scholar\]](#)
11. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, Battaglia A. Developmental trajectories in syndromes with intellectual disability, with a focus on Wolf-Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012; 117: 167-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2010; 41: 265-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. 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: 257-69. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. 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 FR. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood Wolf-Hirschhorn phenotypes. *Case Rep Genet* 2013; 2013: 306098. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevskas S, Angelkova N. Phenotypic variations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet* 2014; 17: 23-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Dallapiccola B, Mandich P, Bellone E, Selicorni A, Mokin V, Ajmar F, Novelli G. Parental origin of chromosome 4p deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 921-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Tupler R, Bortotto L, Bühler EM, Alkan M, Malik NJ, Bösch-Al-Jadoo N, Memo L, Maraschio P. Paternal origin of the novo deleted chromosome 4 in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 1992; 29: 53-5. [\[PubMed\]](#)
18. Battaglia A, Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 89: 111-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. South ST, Bleyl SB, Carey JC. Two unique patients with novel microdeletions in 4p16.3 that exclude the WHS critical regions: implications for critical region designation. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2137-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

20. Engbers H, van der Smagt JJ, van 't Slot R, Vermeesch JR, Hochstenback R, Poot M. Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 129-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Saberi A, Shariati G, Hamid M, Galehdari H, Abdorasouli N. Wolf-Hirschhorn syndrome: a case with normal karyotype, demonstrated by array CGH (aCGH). *Arch Iran Med* 2014; 17: 642-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Battaglia A, Carey JC, Voskocil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol* 2000; 9: 25-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Opitz JM. Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 459-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo:
Cammarata-Scalisi F, Callea M, Araque D, Lacruz-Rengel MA, Da Silva G, Ramírez RJ, López F. Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos. *Avan Biomed* 2015; 4: 48-55.