

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Rosario Medina(*), Mildred Rojas(**), Rosa Guevara(***), Elizabeth Cañizales(****), Víctor Jaimes(*****).

RESUMEN:

Introducción: El síndrome de Wolf-Hirschhorn es un trastorno cromosómico atribuible a una delección parcial del brazo corto del cromosoma 4 (4p-). Está caracterizado por hallazgos craneofaciales típicos en la infancia (“apariencia de guerrero griego” de la nariz, microcefalia, frente alta con glabella prominente, hipertelorismo, cejas muy arqueadas, filtrum corto, boca en carpa, y micrognatia, entre otros), retardo del crecimiento pre y postnatal, hipotonía y retardo del desarrollo. Los pacientes también pueden tener epilepsia y anomalías que involucran otros órganos. El diagnóstico puede ser realizado por análisis citogenético convencional, el cual detecta la mayoría de los casos. El tratamiento incluye rehabilitación, terapia de lenguaje, drogas antiepilépticas cuando son necesarias, alimentación por gavage o gastrostomía para las dificultades de la alimentación y terapia de soporte.

Caso clínico: Femenina de 10 meses de edad, quien presenta anomalías craneofaciales características, pie equinovaro bilateral, hipotonía, reflujo gastroesofágico, epilepsia, retardo del crecimiento y del desarrollo. El diagnóstico fue confirmado por detección de una delección de 4p que involucraba a la región crítica para este síndrome. Esta paciente recibe actualmente rehabilitación, medicación antirreflujo y ácido valproico.

Conclusión: Esta condición debe ser reconocida por los pediatras, a fin de poder ofrecer un adecuado manejo a estos pacientes y sus familias.

Palabras clave: Síndrome de Wolf-Hirschhorn, síndrome de delección de 4p, síndromes craneofaciales congénitos.

SUMMARY:

Introduction: Wolf-Hirschhorn Syndrome is a chromosomal disorder attributable to partial deletion of the short arm of chromosome 4 (4p-). It is characterized by typical craniofacial features in infancy (“Greek warrior appearance” of the nose, microcephaly, high forehead with prominent glabella, hypertelorism, highly arched eyebrows, short philtrum, downturned mouth and micrognathia, among others), pre and postnatal growth retardation, hypotonia and developmental delay. Patients can also have epilepsy and abnormalities that involve other organs. Diagnosis can be made by conventional cytogenetic analysis which detects most of the cases. Treatment includes rehabilitation, speech therapy, antiepileptic drugs when necessary, gavage feeding or gastrostomy for feeding difficulties and standard management of other anomalies.

Clinical case: 10 month-old female who presents characteristic craniofacial anomalies, clubfeet, hypotonia, gastroesophageal reflux, epilepsy, growth retardation and developmental delay. Diagnosis was confirmed by detection of a deletion of 4p that involved the critical region of the syndrome. This patient receives rehabilitation, antireflux medication and valproic acid.

Conclusion: This condition must be recognized by pediatricians in order to offer adequate management to these patients and their families.

Key words: Wolf-Hirschhorn syndrome, deletion 4p syndrome, congenital craniofacial syndromes.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una enfermedad rara del desarrollo, caracterizada por anomalías congénitas múltiples y retardo mental (1). Es un desorden cromosómico descrito por primera vez por Cooper y Hirschhorn en 1961, siendo en 1965 cuando este defecto llama la atención de los genetistas, profundizándose su estudio(2). Se han reportado

más de 120 casos desde la primera descripción clínica. Tiene una incidencia estimada de 1 por 50 mil recién nacidos vivos, con una proporción 2:1 femenino-masculino respectivamente, obedeciendo en la mayoría de los casos (87%) a una delección “de novo”(3,4). Puede aparecer en cualquier estrato social. Afecta principalmente cara, cráneo, músculos y huesos; además de defectos cardíacos, respiratorios, urinarios y genitales(3). Considerada una aberración cromosómica causada por una monosomía, específicamente una delección que puede variar en magnitud, con pérdida parcial del material del brazo corto (p) del cromosoma 4 (3 - 6). En la mayoría de los casos (87%) ha sido por delección crítica terminal del locus 4p16.3 de novo, de preferencia de origen paterno (2). Se ha implicado como factor etiológico la edad paterna (> 50 años); sin embargo, existen estudios que descartan esta relación (4,7). Existe en este síndrome un espectro de signos clínicos caracterizado por alteraciones craneofaciales y de otros órganos, así como alteraciones del neurodesarrollo. Entre los hallazgos clínicos por orden de frecuencia se encuentran (2-4):

- (*) Pediatra Puericultor, Residente II, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
Correspondencia: Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS. Calle La Guayanita, vuelta del Pescozón. Urb. Bella Vista. Caracas, República Bolivariana de Venezuela. Teléfonos: (0212)4723181 Cel: (0416)6924471.
e-mail: rosario0208@gmail.com neuropediatriahmpc@gmail.com
- (*) Pediatra Puericultor, Residente II, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (**) Pediatra Puericultor, Residente III, Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (***) Pediatra Puericultor, Residente II, Especialista II. Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.
- (****) Pediatra Puericultor, Neuropediatra, Jefe del Servicio de Neuropediatría Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” IVSS.

En más del 75% de los pacientes:

- Hallazgos cráneo-faciales típicos: Apariencia de “Yelmo de Guerrero Griego” de la nariz, en la cual el amplio puente nasal se continúa con la frente, microcefalia, frente alta con glabella prominente, hipertelorismo, epicanto, cejas muy arqueadas, filtrum corto, boca en carpa, micrognatia, y pabellones auriculares pobremente formados con apéndices preauriculares presentes; retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y post-natal.
- Retardo mental (RM)
- Hipotonía, masas musculares hipotróficas
- Convulsiones y/o anomalías electroencefalográficas distintivas (8)
- Dificultades para la alimentación (muchos requieren gastrostomía)

En 50-75% de los pacientes:

- Cambios cutáneos: Hemangiomas, piel seca y/o marmórea
- Anomalías esqueléticas: pie equinovaro, clinodactilia, escoliosis, cifosis, retraso de la edad ósea, cresta iliaca pequeña, coxa valga, subluxación doble de primera falange, ausencia de núcleos de osificación, ausencia de osificación del hueso pubiano.
- Asimetría craneofacial: craneostenosis con braquicefalia
- Dentadura anormal: retraso en la erupción, agenesia de incisivos/caninos, retardo en la dentición definitiva.
- Deficiencia de anticuerpos (9)

En 25-50% de los casos:

- Defectos auditivos: alteraciones en la conducción auditiva atribuible a otitis media a repetición.
- Defectos cardíacos: comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), insuficiencia aórtica, persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar.
- Defectos oculares o del nervio óptico
- Labio y/o paladar hendido
- Defectos del tracto genitourinario: uropatía obstructiva, infecciones urinarias crónicas, reflujo vesicoureteral, hipospadia, agenesia renal, criptorquidia, hernia inguinal.
- Anomalías cerebrales estructurales
- Estereotipias: lavado / aleteo de manos, balanceo (10,11,12)

En menos del 25%: de los casos:

- Defectos hepáticos o de vesícula biliar
- Defectos intestinales, diafragmáticos, esofágicos, pulmonares, aórticos.

Alteraciones neurológicas: Es frecuente que aparezcan convulsiones alrededor de los 9 a 10 meses de edad. Éstas pueden ser clónicas unilaterales, focales con o sin generalización secundaria o tónico-clónicas generalizadas al inicio.

Pueden debutar con status y comportarse como convulsiones de difícil manejo a pesar de tratamiento adecuado (2,8,13). Las ausencias atípicas acompañadas de componente mio-clónico leve también pueden ser observadas.(2,13). Usualmente las convulsiones mejoran con drogas antiépilépticas y desaparecen a los 9-12 años de edad. El estudio electroencefalográfico muestra anomalías claras, éstas incluyen patrón mal definido, amplitudes extensas, puntas agudas, polipuntas, ondas complejas de 2 a 3,5 Hz usualmente difusas. En la neuroimagen se puede encontrar hasta en un tercio de los pacientes, adelgazamiento del cuerpo caloso, disminución del volumen de la sustancia blanca, marcada hipoplasia/agenesia de los lóbulos posteriores de ambos hemisferios cerebelosos, circunvoluciones hipoplásicas, arriñencefalia, entre otras (2,3). Respecto al desarrollo, la hipotonía e hipotrofia muscular particularmente de miembros inferiores se puede observar en la mayoría de los pacientes, la marcha independiente es tardía, en algunos casos con base de sustentación amplia y pobre control del equilibrio y de los movimientos coordinados de miembros superiores. Existe retraso profundo del desarrollo y retardo mental, con escaso lenguaje, el cual en la mayoría de los casos se limita a sonidos guturales y ocasionalmente modulación. La comunicación con aparente intención puede estar presente pero es limitada. Pueden alimentarse, ayudar a vestirse, pero no tienen habilidad gráfica, lo cual limita la escritura(2,3). Estereotipias como sostener las manos frente a la cara, lavado de manos, sacudidas de manos, agitación de cabeza también son frecuentes(2,3,14). El pronóstico usualmente es grave, alrededor de un tercio de los pacientes muere antes de los 2 años de edad por las complicaciones broncopulmonares y cardiológicas. Se han descrito pocos casos con supervivencia superior a los 16 años(14). El diagnóstico se realiza a través de estudios citogenéticos convencionales: cariotipo, estudio citogenético de alta resolución (especial para detectar pequeñas deleciones de la banda del 4p16-3), hibridación fluorescente in situ (FISH), así como análisis comparativo de hibridación genética.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con todas aquellas entidades que cursen con facies peculiares, microcefalia, asimetría craneal y retardo mental (RM), tales como:

Cromosomopatías con facies sindrómica:

- Deleción 5p-, Síndrome de Lejeune o Cri-du-chat: cara redonda, microcefalia, oblicuidad palpebral (2,15,16).
- Trisomía 13 o Síndrome de Patau: facies de boxeador (nariz aplastada) (15,16).
- Síndrome XXX: hipertelorismo, epicanto, mirada fija, trastorno de conducta (15,16).
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: hiporecambio pre y postnatal, microcefalia, RM y anomalías faciales y genitales (15, 16).
- Trisomía 18 o Síndrome de Edwards: retraso psico-

motor y pondo- estatural, malformaciones variadas (15, 16).

- Trisomía 8: dismorfia facial, labios gruesos, labio inferior invertido, camptodactilia y RM (15,16).

Otros síndromes que deben ser considerados:

- Síndrome de duplicación del cromosoma 4: orejas grandes, microcefalia, glabella prominente, puente nasal ancho, retardo del crecimiento, RM severo, convulsiones, escoliosis, clinodactilia del 5º dedo, contracturas en flexión e hipospadia (2,3).
- Síndrome 4p "proximal": delección proximal del brazo corto del cromosoma 4, con RM moderado, peso normal, fisura palpebral corta, orejas y nariz grandes, manos anchas, dedos cortos y defectuosos, microcefalia y defectos cardíacos congénitos (2,3).
- Síndrome de Seckel: enanismo, microcefalia, nariz prominente, micrognatia, escoliosis y clinodactilia, entre otros (2,3).
- Síndrome Pitt-Rogers-Danks: raro desorden autosómico recesivo, caracterizado por retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, microcefalia, facies característica, retraso en el desarrollo. Hay microdelección del brazo corto cromosoma 4 banda 4p16 reportándose en algunos estudios recientes que se trata del mismo síndrome de Wolf Hirschhorn con manifestaciones clínicas menos severas (3, 5,6).
- Síndrome de Apert: craneosinostosis, hipocrecimiento, RM, hipertelorismo, estrabismo, pabellón auricular anormal, predisposición a otitis media, fisura palatina, erupción dentaria retrasada, cardiopatía congénita, criptorquidia y agenesia del cuerpo calloso (15, 16).
- Síndrome de Crouzon: frente abombada, hipertelorismo, estrabismo, fisura labial y palatina, sordera de conducción, coloboma del iris, RM, agenesia del cuerpo calloso (15,16).

El tratamiento de estos pacientes incluye rehabilitación personalizada con especial atención en el desarrollo motor, cognitivo, comunicacional y social (3). Las convulsiones se tratarán con Fármacos Antiepilépticos (FAE) convencionales, siempre atendiendo al tipo de crisis para elegir el FAE más adecuado (4,3,8). Las dificultades para la alimentación pueden tratarse con terapia de alimentación y medidas antirreflujo en los casos más leves, hasta gastrostomía o fundoplicación gastroesofágica en los más severos (3). El tratamiento de las anomalías esqueléticas atenderá al requerimiento particular de cada paciente, así como los trastornos cardíacos, oculares, auditivos, urinarios, inmunológicos, u otros (3,9-12,17).

Respecto al pronóstico, recientemente se ha descrito una mayor supervivencia de los pacientes, probablemente debido al mejor manejo interdisciplinario de los diferentes trastornos

asociados; así como la creación de grupos de apoyo, la cual ha sido en algunos países una estrategia importante en la orientación de los grupos familiares con miembros afectados por esta condición. Invariablemente se ha observado mejoría evolutiva en las habilidades motoras y cognitivas a medida que el niño crece, siendo factible en muchos casos la marcha independiente o asistida y la incorporación a las tareas domésticas (2, 3, 14).

CASO CLÍNICO:

A continuación se expone un caso de Síndrome de Wolf Hirschhorn diagnosticado por parámetros clínicos con confirmación genética.

Lactante menor femenina de 10 meses de edad, quien fue llevada a consulta por retardo global del desarrollo, evidenciándose dismorfias craneofaciales e hipotonía generalizada. Fruto de pareja no consanguínea y sana, II gesta; RCIU y pie equinovaro bilateral diagnosticados por ultrasonido obstétrico desde el segundo trimestre de la gestación. Obtenida por cesárea electiva a las 39 semanas, llanto y respiración espontánea al nacer, peso: 2200grs, sin complicaciones en el período neonatal. Antecedentes personales: reflujo gastroesofágico desde el nacimiento, controlado con medidas generales y medicación antirreflujo, bronquiolitis a los 6 meses de edad, requiriendo hospitalización durante 7 días; desde los 11 meses de vida presentó crisis caracterizadas por supravversión ocular e hipotonía generalizada, las cuales recurrieron en varias oportunidades, siendo tratadas con ácido Valproico con adecuado control de las mismas. Acude regularmente a rehabilitación en un centro de desarrollo infantil. Antecedentes familiares no contributorios. Presenta retardo global del desarrollo, logrando sostén cefálico a los 5 meses, rolado a los 7 meses y sedestación en proceso; sonrisa social al tercer mes y vocalización al séptimo mes, no hay silabeo. Al examen físico se evidencia: microcefalia (PC: 41 cms, <P3), frente prominente, puente nasal amplio y deprimido, hipertelorismo, hemangioma plano frontal medio, paladar ojival, filtrum corto y acentuado, labio superior en carpa (Figura 1), desproporción corporal con tronco alargado y miembros cortos, además, pie equinovaro bilateral (Figura 2). Presenta exotropía bilateral, hipotonía generalizada con reflejos miotáticos conservados. Paraclínicos: cariotipo: 46 XX, del (4) (p15.3-pter). EEG a los 11 meses: anormal, lento e inmaduro para la edad con descargas paroxísticas difusas. Resonancia magnética cerebral con imágenes sugestivas de discreta atrofia cortical difusa e hipoplasia del cuerpo calloso. (Figura 3).

DISCUSION:

En el caso de esta paciente, el diagnóstico de Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) fue sugerido por la facies característica, microcefalia, el retardo en el crecimiento y desarrollo psicomotor, así como epilepsia; posteriormente con-



Figura 1.



Figura 2.

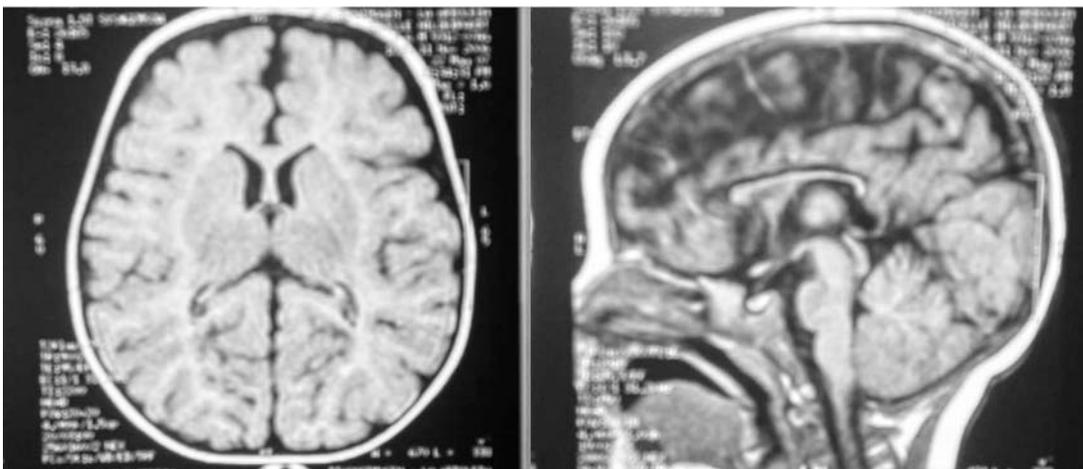


Figura 3.

firmado por el análisis citogenético, el cual reportó deleción pura del cromosoma 4 p desde el locus p15.3 hasta pter, lo cual incluye a la llamada "región crítica" para la expresión del fenotipo (4p16.3) y que se corresponde con el método de detección para la mayoría de los casos (2-4,7).

Como ya se ha referido, la incidencia de este trastorno es baja y es más frecuente en el sexo femenino, tal como ocurrió en nuestra paciente. A pesar de lo raro de esta patología, ya ha sido reportado por lo menos otro caso femenino en nuestro medio (18).

En cuanto a los hallazgos clínicos, la paciente presentaba mu-

chas características frecuentes y algunas menos frecuentes de las que se describen para el síndrome.

Se ha intentado establecer una correlación entre la magnitud del defecto cromosómico y la severidad del cuadro clínico, sin embargo ésta no se ha encontrado, de modo que pacientes cuyo defecto cromosómico es tan pequeño que se necesitan técnicas de hibridación para exponerlo, pueden cursar con un fenotipo más florido que otros, cuyo defecto sea fácilmente identificable por técnicas de citogenética convencional (19-24). Tal es el caso de esta paciente, quien a pesar de tener pérdida de parte considerable del 4p, no ha presentado hasta el presente, condiciones graves de salud que indiquen un pronóstico ominoso.

CONCLUSIONES:

A la luz de las actuales alternativas diagnósticas y terapéuticas es importante el reconocimiento precoz de trastornos como el WHS por parte de los pediatras generales y su adecuada identificación entre todos aquellos síndromes que cursan con alteraciones craneofaciales y del neurodesarrollo; ello

puede permitir un abordaje integral precoz, de modo de obtener el mayor provecho del potencial genético de estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

- 1.- Arias D, Passarge E, Engle MA, German J. Human chromosomal deletion: two patients with the 4p- syndrome J *Pediatr*. 1970; 76:82-8.
- 2.- Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galazo C, Natural history of: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103: 830-6.
- 3.- Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures *Clin Dysmorphol*. 2000; 9: 25-30.
- 4.- Anvret M, Nordenskjold M, Stolpe L, Johansson L, Brondum-Nielsen K. Molecular analysis of 4p deletion associated with Wolf-Hirschhorn syndrome moving the "critical segment" towards the telomere *Hum Genet*. 1991; 86: 481-3.
- 5.- Wiczorek D. Wolf-Hirschhorn syndrome *Orphanet encyclopedia*. 2003. (fecha de la consulta: 27-09-07). Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-WHS.pdf>.
- 6.- Cabrera-López JC, Martí-Herrero M, Fernández-Burriel M, Toledo L, De Andrés-Cofiño R, Orera M. Síndrome de Pitt-Rogers-Danks familiar: dos nuevos casos *Rev Neurol*. 2001; 33(5):439-43.
- 7.- Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome *Trends Genet*. 2005; 21:188-95.
- 8.- Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio K, Okinaga T, Toribe Y, et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia* 2005; 46: 150-5.
- 9.- Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome *J Pediatr*. 1998; 133: 141-3.
- 10.- Lesperance MM, Grundfast KM, Rosenbaum KN. Otologic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 193-6.
- 11.- Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome *JAAPOS*. 2004; 8: 345-8.
- 12.- Ulual SO, Wright CG, Pawloski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome *Laryngoscope*. 2004; 114: 1426-30.
- 13.- Unalp A, Uran N, Giray O, Ercal D. A case of Wolf-Hirschhorn syndrome progressing to resistant epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007; 37: 140-43.
- 14.- Opitz JM Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*. 1995; 55: 459-61.
- 15.- Cruz M, Bosch J. Síndromes Pediátricos Barcelona, España: Espaxs 1998; p.599.
- 16.- Jones K. *Recognizable Patterns Human Malformation* Philadelphia, US. Elsevier. 2006; p. 36-7.
- 17.- Sharathkumar A, Kirby M, Freedman M, Abdelhaleem M, Chitayat D, Teshima IE, et al. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome *Am J Med Genet*. 2003; 119A: 194-9.
- 18.- Méndez O, Rodríguez Y, Figueroa R, Rodríguez A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de caso clínico *Arch Venez Puer Ped*. 2005; 68 (Supl 1):67-8.
- 19.- Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith D The 4p- syndrome *Am J Dis Child*. 1971; 122: 421-25.
- 20.- Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, et al. Mild Wolf-Hirschhorn syndrome micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map *J Med Genet*. 2004; 41: 691-8.
- 21.- Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dorr HG, Trautmann U, Altherr MR, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation *Am J Med Genet*. 2001; 99: 338-42.
- 22.- Meloni A, Shepard RR, Battaglia A, Wright TJ, Carey JC. Wolf-Hirschhorn syndrome: correlation between cytogenetics, FISH and severity of disease *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 149.
- 23.- Wiczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion *Eur J Hum Genet*. 2000; 8: 519-26.
- 24.- Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome *Am J Med Genet*. 2000; 94: 254-61.