

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

Raquel Blanco-Lago, Ignacio Málaga, Juan José García-Peñas, Adrián García-Ron

Introducción. El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una cromosomopatía producida por una delección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4. Se caracteriza por la presencia de un fenotipo peculiar, retraso en el crecimiento, retraso del desarrollo psicomotor y epilepsia.

Objetivos. Describir las características de una serie de niños con SWH, incluido el tiempo medio empleado para el diagnóstico, y valorar la opinión de las familias sobre el proceso diagnóstico.

Pacientes y métodos. Se contactó con la Asociación Nacional de SWH y, a través de ella, con 29 familias afectadas. Se recogió información sobre la clínica del niño y la opinión sobre el proceso diagnóstico, y se solicitaron informes médicos que confirmaran la información facilitada. Constituida una base de datos de pacientes, se procedió a su análisis estadístico.

Resultados. Se obtuvo información de 27 familias. Los pacientes presentan una edad media actual de $6,94 \pm 6,37$ años. La edad media de diagnóstico fue de 14,34 meses. Existe retraso del crecimiento intrauterino en el 92,6% de los embarazos. Un 92,6% de los pacientes presenta epilepsia, el 44,4% de ellos en monoterapia. Existe retraso del desarrollo psicomotor/cognitivo en todos los pacientes. Camina sin ayuda el 33%. Los padres califican con una nota media de $7,25 \pm 2,17$ el trato ofrecido por los facultativos y de $6,29 \pm 2,11$ la información recibida.

Conclusiones. No se han encontrado referencias a la edad media de diagnóstico para el SWH. En nuestra muestra, existen variaciones importantes en este aspecto, posiblemente condicionadas por el fenotipo del caso y la experiencia del médico. Las características clínicas son similares a las esperadas. El grado de dependencia estimado es alto y la calidad de la información recibida por la familia, baja.

Palabras clave. Delección. Epilepsia. Facies en 'casco griego'. Hipocrecimiento. Monosomía 4p. Retraso del crecimiento intrauterino. Síndrome 4p-. Wolf-Hirschhorn.

Introducción

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) se define como una cromosomopatía o síndrome polimalformativo (síndrome 4p-, monosomía 4p, OMIM 14190) [1]. Se produce como resultado de una delección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), en la denominada región crítica para el SWH, una región de unas 200 kb que incluye los genes *WHSCR1* y *WHSCR2*.

La pérdida de material genético en dicha región tiene como consecuencia una serie de manifestaciones clínicas, algunas de ellas casi constantes y otras que forman parte de un espectro, variable entre los diferentes individuos. El SWH se considera un síndrome del tipo 'genes contiguos' [2-4].

Desde su descripción inicial en 1961 por Cooper

y Hirschhorn [5] y Wolf, de manera independiente [6], el número de casos descritos hasta la fecha es escaso, y las series más amplias publicadas son inferiores a 90 pacientes [6-12]. Se estima una incidencia de 1/50.000-1/20.000 nacimientos, con predominio por el sexo femenino (razón de 2 a 1) [1,4].

Existen unas manifestaciones clínicas que se consideran 'nucleares' o básicas para sospechar un SWH. Éstas son la presencia de un fenotipo característico o facies peculiar (en 'casco griego'), retraso del crecimiento intrauterino (CIR), que suele continuarse de retraso en el crecimiento en etapas postnatales, retraso del desarrollo psicomotor/déficit cognitivo en diferente grado y epilepsia o alteraciones en el electroencefalograma. Estas características son consideradas por determinados autores como criterios diagnósticos mínimos para el síndrome [6,13-18].

Unidad de Neuropediatría; Hospital Universitario Central de Asturias; Oviedo, Asturias (I. Málaga). Sección de Neuropediatría; Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Madrid (J.J. García-Peñas). Unidad de Neuropediatría; Hospital Universitario Infanta Cristina; Parla, Madrid, España (R. Blanco-Lago, A. García-Ron).

Correspondencia:

Dra. Raquel Blanco Lago. Servicio de Pediatría. Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Avda. 9 de Junio, 2. E-28981 Parla (Madrid).

E-mail:

rblanco@salud.madrid.org

Agradecimientos:

A padres y niños con síndrome de Wolf-Hirschhorn, por su inestimable ayuda. A la Asociación Nacional del Síndrome de Wolf-Hirschhorn, por su labor y colaboración con el trabajo, en especial a N. Graña. A los médicos de los niños: Dra. Ruiz-Falcó, Dr. Gutiérrez Solana, Dra. González Álvarez, Dra. Pineda, Dra. Gean, Dr. Galcerán Jové, Dr. Eiris Puñal, Dr. Carratalá Marco, Dr. Galán Gómez, Dr. Simón, Dra. Gallego Gómez, Dra. Arteaga, Dr. Sánchez del Pozo, Dra. Carrascosa Romero, Dr. Del Campo Casanelles, Dr. Márquez, Dr. Martínez Granero, Dr. Madruga Garrido, Dra. Ayuso, Dra. Ruiz Esninoza, Dra. García Barcina, Dra. Fernández Cuesta.

Acceptado tras revisión externa: 16.04.13.

Cómo citar este artículo:

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.

© 2013 Revista de Neurología

Tabla I. Manifestaciones clínicas del síndrome de Wolf-Hirschhorn (basado en [4,15,19]).

Presentes en prácticamente todos los pacientes ^a	Facies típica	
	Retraso del crecimiento pre y posnatal	
	Retraso del desarrollo psicomotor/déficit cognitivo	
	Epilepsia	
	Hipotonía	
	Dificultades para la alimentación	
Anomalías cutáneas	Hemangiomas	
	Cifoescoliosis	
	Esqueléticas (60-70%)	Malformaciones de los cuerpos vertebrales
		Costillas accesorias o fusionadas
		Pie zambo
		Hipoplasia y otras alteraciones del cuerpo calloso
	Malformaciones del sistema nervioso central (75-80%)	Hipoplasia de la sustancia blanca
		Dilatación de los ventrículos laterales
		Quistes paraventriculares
		Atrofia córtico-subcortical
Hipoplasia/agenesia de lóbulos posteriores		
Hipoplasia cerebelosa		
Médula anclada		
Inmunodeficiencias (69%)	IgA e IgG2	
	Responsables de numerosas infecciones otorrinolaringológicas	
	Retraso en el brote dentario	
Alteraciones en la dentición (50%)	Taurodontismo	
	Agenesias dentarias	
	Alteraciones en la forma (afilados...)	
	Patología cardiológica (50%)	Defectos del septo atrial
Estenosis de la pulmonar		
Defectos del septo ventricular		
Ducto arterioso persistente		
Insuficiencia aórtica		
Tetralogía de Fallot		

Existen otras afecciones médicas propias del síndrome, como se describe en la tabla I; las más características son las alteraciones sensoriales, cardiológicas, genitourinarias o los problemas de fusión de la línea media. Estas manifestaciones, junto con la mayor incidencia de procesos infecciosos, empeoran la ya menguada calidad de vida de estos niños.

La presencia de los síntomas nucleares descritos debe hacernos sospechar un posible síndrome 4p-. La confirmación diagnóstica se realiza mediante pruebas genéticas que detecten la delección situada en la región crítica del SWH, en el cromosoma 4p16.3.

En cuanto a su rentabilidad, el cariotipo en bandas sólo detectará un 40-50% de los casos, ya que puede no detectar microdelecciones. Las técnicas que ofrecen mayor sensibilidad son la hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) y el análisis por *microarray* cromosómico.

Esto es así porque la tecnología necesaria para diagnosticar el síndrome debe ser capaz de detectar la delección en la región crítica para el SWH que, en ocasiones, es de muy pequeño tamaño. Tanto la FISH con una sonda específica para la región crítica del SWH como el análisis por *microarray* cromosómico presentan una sensibilidad del 95-99% [1,15,19-23].

Con relativa frecuencia, estos pacientes presentan alteraciones genéticas añadidas a la delección, como traslocaciones no equilibradas, duplicaciones u otras. Por ello, siempre se precisa un estudio genético apropiado para caracterizar correctamente el mapa genético del niño. Esto es importante no sólo con fines diagnósticos, sino también pronósticos, ya que determinadas alteraciones genéticas añadidas a la delección, así como un tamaño superior a ciertas Mb de ella, pueden asociarse a un peor pronóstico funcional [6].

Las pruebas genéticas servirán para realizar un adecuado consejo genético, planificar las actuaciones preventivas propias de estos pacientes [4], optimizar el tratamiento de su epilepsia y evitar pruebas complementarias innecesarias.

Para facilitar un consejo genético, es necesario un estudio genético al niño y los progenitores, que permita detectar en éstos reordenamientos equilibrados que incluyan la región 4p16.3. Un 55% de los niños presenta una delección pura y *de novo* 4p16; sin embargo, un 40% presenta una traslocación no equilibrada con delección 4p y trisomía parcial en un brazo cromosómico distinto. Estas traslocaciones no equilibradas pueden ser *de novo* o heredadas de un progenitor con un reordenamiento equilibrado (de ahí la necesidad de hacer estudio genético a los padres). El resto de los pacientes (5%)

puede presentar otros reordenamientos complejos que incluyan la conocida deleción 4p16.3 (como podría ser un cromosoma 4 en anillo) [2,15].

El riesgo de recurrencia en el siguiente hijo dependerá del mecanismo de origen de la deleción, y es prácticamente nulo en los casos originados *de novo*. Además, sería posible realizar tests prenatales o preimplantacionales en las familias en las que uno de los progenitores es portador de un reordenamiento cromosómico (traslocación equilibrada) que incluya la región 4p16.3.

Recientemente se ha publicado un trabajo sobre diagnóstico prenatal del síndrome, que es posible si la deleción 4p- es de un tamaño suficientemente grande como para ser detectada por un cariotipo en bandas. Los autores exponen cómo el empleo de técnicas de mucho mayor rendimiento, como la FISH o el *microarray*, facilitan la detección de deleciones de menor tamaño u otras anomalías genéticas asociadas [23,24].

En cuanto a los factores pronósticos, parece que el número de crisis y haber presentado estados epilépticos convulsivos influyen de manera negativa en el posterior desarrollo psicomotor. En cuanto a la correlación fenotipo-genotipo, existen dos posturas diferentes. Así, el grupo de Zollino et al [6] correlaciona el tamaño de la deleción con la gravedad clínica y el fenotipo del paciente, y otros autores, como Battaglia et al [20] o Meloni et al [21], no encuentran tal correlación.

Existen guías de salud [4] para niños con SWH donde se especifican las revisiones y precauciones que deben tenerse en cuenta en el seguimiento de estos pacientes para mejorar su calidad de vida y pronóstico.

Objetivos

- Describir las características de una serie amplia de pacientes diagnosticados de SWH en nuestro país, ofreciendo una visión global del síndrome, comparando los datos obtenidos con los publicados hasta la fecha, y realizar una revisión bibliográfica sobre el tema.
- Conocer la edad media actual y el tiempo medio precisado para el diagnóstico de estos niños.
- Valorar la opinión de las familias sobre el trato y la información recibidos por parte de los facultativos, así como la repercusión sociofamiliar del síndrome.
- Difundir y dar a conocer mejor el SWH, en especial su fenotipo característico, mediante fotografías de niños con el síndrome a diferentes edades.

Tabla I. Manifestaciones clínicas del síndrome de Wolf-Hirschhorn (basado en [4,15,19]) (cont.).

Patología visual (25-50%)	Estrabismo
	Obstrucción lacrimonasal
	Coloboma
	Hipoplasia foveal
	Hipoplasia palpebral
Patología auditiva (40%)	Glaucoma
	Pérdida auditiva de tipo conductivo
	Tipo neurosensorial (menos común)
Presentes en el 25-75% de los casos	Malformaciones del oído medio
	Paladar hendido/labio leporino
	Agenesia renal
	Displasia quística, hipoplasia renal
	Oligomeganefrona
	Riñones en herradura
	Malrotación renal
	Extrofia vesical
	Uropatía obstructiva
	Reflujo vesicoureteral
Criptorquidia e hipospadias (en el 50% de los varones)	
Presentes en menos del 25% de los casos	Alteración hepática o gastrointestinal
	Alteraciones hematológicas: citopenias
	Patología pulmonar
	Patología diafragmática

^a Favorecen la sospecha diagnóstica inicial.

Pacientes y métodos

Nos pusimos en contacto con la Asociación Nacional del SWH y, a través de ella, contactamos con varias familias de niños afectados (un total de 29).

Facilitamos a cada una de esas familias un cuestionario que incluía preguntas sobre la clínica que presenta o presentó el niño, datos epidemiológicos y somatométricos, así como sobre su opinión acerca del trato e información recibidos durante el proceso diagnóstico (Tabla II).

Tabla II. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: cuestionario para padres.

1. ¿A qué edad fue su hijo diagnosticado definitivamente de síndrome de Wolf-Hirschhorn?
2. ¿A qué edad algún médico les dijo por primera vez que podría haber algún problema en el desarrollo de su hijo?
3. ¿Había notado usted algo en el desarrollo de su hijo que no le parecía normal antes de que se lo comunicaran los médicos? (sí/no)
4. Señale los problemas que tiene o ha tenido su pequeño hasta la fecha:
 - Problemas de corazón
 - Problemas respiratorios
 - Problemas para crecer (sólo marque si ha precisado suplementos alimentarios o sonda nasogástrica)
 - Mi hijo es portador de gastrostomía
 - Problemas en los oídos/garganta frecuentes
 - Problemas endocrinológicos (tiroides...)
 - Problemas con la vista
 - Problemas nefrourológicos (con el riñón o los genitales, incluidos hipospadias, etc.)
 - Epilepsia
5. Si su hijo se ha tenido que operar, indique el número de operaciones a las que se ha sometido
6. Califique de 1 a 10 el trato recibido por los médicos que han atendido a su hijo
7. ¿Su hijo camina sin ayudas en el momento actual?
8. ¿Alguna de las personas de la unidad familiar ha tenido que dejar su trabajo para cuidar del pequeño? (sí/no)
9. Califique de 1 a 10 la información que le han aportado los médicos que tratan a su hijo
10. ¿Quién le ha informado mejor sobre la naturaleza del síndrome (neuropediatra, genetista, otorrino, cardiólogo, pediatra de atención primaria...)?
11. ¿Su hijo tiene hecha una resonancia magnética cerebral? (sí/no). Si la respuesta es afirmativa, ¿esa resonancia muestra alguna alteración? (sí/no, y, si es posible, describa la alteración)
12. ¿Podría decirnos el tamaño del perímetro craneal que tuvo su niño al nacimiento?
13. Observaciones/otros comentarios

Solicitamos, igualmente, fotografías e informes médicos que confirmaran el diagnóstico de SWH y corroboraran la información facilitada en el cuestionario. Consideramos la edad de diagnóstico la correspondiente a la fecha en la que se confirmó mediante estudio genético.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de las familias participantes y se contactó con los médicos responsables de los pacientes para informarles de la inclusión de alguno de sus pacientes en el estudio.

Constituida una base de datos de pacientes, se procedió a su análisis estadístico mediante el programa SPSS Statistics v. 20.0.

Resultados

Nos facilitaron la información requerida un total de 27 familias procedentes de 11 comunidades autónomas: siete familias de Madrid, cinco de Cataluña, tres de Asturias, tres de Castilla-La Mancha, dos de Cantabria, dos de la Comunidad Valenciana, y una de Murcia, Galicia, Andalucía, País Vasco y Canarias.

Los niños presentan una edad media actual de $6,94 \pm 6,37$ años. La edad media de diagnóstico fue de 14,34 meses (rango: 15 días-60 meses). Un 77,8% de la muestra está representada por mujeres.

El tiempo medio estimado desde que el facultativo comunicó a la familia la existencia de una alteración en el desarrollo de su hijo hasta que se confirmó el diagnóstico fue de 11,4 meses. Un 55,6% de los padres ya sospechaba la existencia de algún problema antes de que el médico se lo comunicara por primera vez.

La edad gestacional media fue de $36 \pm 2,56$ semanas, detectándose un CIR en el 92,6% de los embarazos. El peso medio al nacimiento fue de 1.936 ± 592 g, y el perímetro craneal medio de los niños de la muestra, de $30,67 \pm 3,13$ cm.

Mostramos el fenotipo de algunos de los niños del estudio en la figura. En cuanto a la clínica (Tabla III), un 92,6% de los pacientes ($n = 25$) de la muestra presentó epilepsia. Sólo dos de ellos no toman fármacos antiepilépticos actualmente. La edad media de comienzo de las crisis fue de $10,6 \pm 6,1$ meses (rango: 2-24 meses). El número medio de fármacos antiepilépticos que han probado los pacientes es de 2,21 (rango: 1-5). En el momento actual, se encuentran en monoterapia el 44,4% de los niños con epilepsia. En casi la mitad de los casos (48,1%), las crisis están estrechamente relacionadas con la fiebre.

El retraso del desarrollo psicomotor/cognitivo estaba presente en todos los pacientes de la muestra, y el área afectada con más frecuencia fue la del lenguaje.

El 59,3% de los pacientes de la muestra tenía hecha una resonancia magnética (RM) craneal, y se encontraron alteraciones en la mitad de ellas. Los hallazgos descritos son atrofia corticosubcortical ($n = 3$), atrofia cortical asociada a afectación difusa de la sustancia blanca e hipoplasia del cuerpo calloso ($n = 1$), agenesia del cuerpo calloso ($n = 1$), alteración de la sustancia blanca periventricular no inmediatamente adyacente a las paredes ventricu-

lares, sin distorsión de la morfología ventricular ($n = 1$), disminución del tamaño del hipocampo izquierdo ($n = 1$) y microquistes periventriculares bilaterales ($n = 1$).

En cuanto a las alteraciones sensoriales, describimos un 67% de patología oftalmológica. Se agrupan aquí defectos de refracción, estrabismo, obstrucción del conducto lacrimonasal y cataratas como las más frecuentes. Además, un 52% de los niños de la muestra presenta o presentó patología otorrinolaringológica, agrupándose aquí problemas auditivos y de fusión de la línea media (paladar hendido). También aparecieron problemas cardiológicos (44,4%), en su mayoría del tipo defectos atriales y de estenosis pulmonar. Se detectaron alteraciones genitourinarias en un porcentaje similar, fundamentalmente reflujo vesicoureteral y criptorquidia.

Otros datos que se deben señalar sobre nuestra muestra son la existencia de dos casos familiares de SWH y un caso de embarazo gemelar, con uno de los niños afectado por el síndrome y otro sano. En cuatro de los 27 casos se había realizado una amniocentesis, que resultó normal.

En cuanto a la situación de dependencia actual, sólo el 33,3% de los niños de la muestra presenta deambulación libre (todos ellos tienen una edad superior a 16 meses en el momento actual) y en algo más de la mitad de los casos (51,9%) alguno de los progenitores ha tenido que dejar su trabajo para ocuparse del cuidado del niño.

Pese a la corta edad de los niños de la muestra, se registra una media de $0,92 \pm 1,24$ cirugías (rango: 0-6 cirugías) realizadas en estos pacientes.

Los padres califican con una nota media de $7,25 \pm 2,17$ el trato recibido por parte de los facultativos y de $6,29 \pm 2,11$ la calidad de la información que los profesionales les han ofrecido sobre el síndrome que presenta su hijo.

Discusión

Si bien existen algunos estudios con muestras más amplias que la que aquí presentamos [6,7], no hemos encontrado referencias a la edad media de diagnóstico de los niños con SWH ni al tiempo precisado para realizarlo. En nuestra muestra, existen variaciones importantes en este aspecto, desde un pequeño grupo de niños que se diagnosticaron durante el período neonatal hasta otros en los que se tardó años en llegar al diagnóstico. Los pacientes con SWH no siempre presentan el fenotipo típico (Figura) y, además, se trata de un síndrome con baja frecuencia de presentación, por lo que puede en-

Figura. Fenotipo de algunos de los niños de la muestra.

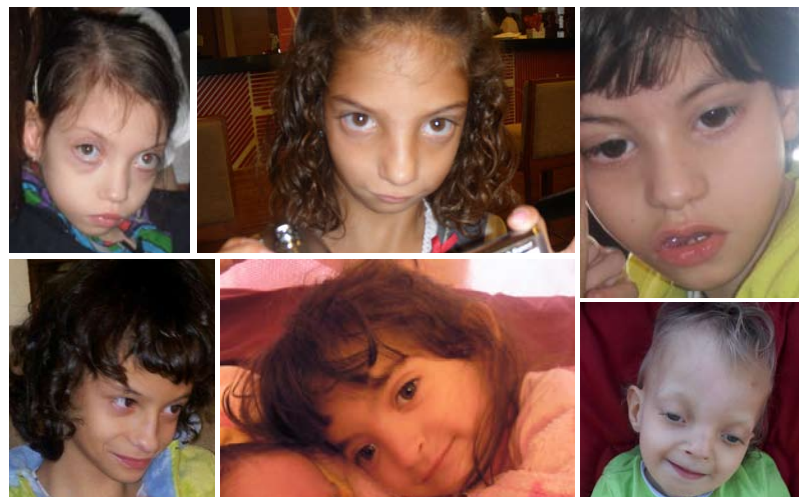


Tabla III. Principales características clínicas en los pacientes de nuestra muestra ($n = 27$).

	Pacientes del estudio que la presentan	Basadas en referencias publicadas [4,15,19]
Epilepsia	92,6%	75-100%
Alteración del crecimiento/fallo del medro (que ha requerido soporte nutricional)	88,9%	75-100%
Anomalías visuales ^a	66,7%	25-50%
Alteraciones otorrinolaringológicas ^b	51,9%	40%
Alteración estructural del sistema nervioso central ^a	50% (sólo se ha realizado neuroimagen en 16 pacientes)	75-80%
Infecciones respiratorias frecuentes	48,1%	69%
Patología cardiológica ^a	44,4%	50%
Patología nefrourológica ^a	44,4%	30%
Patología endocrinológica ^c	14,81%	

^a Incluye las manifestaciones detalladas en la tabla I; ^b Se refiere a déficits auditivos y también a defectos de fusión de la línea media (paladar hendido); ^c Fundamentalmente hipotiroidismo.

tenderse que, en ocasiones, el diagnóstico se demore por su desconocimiento. Será interesante observar en futuros estudios cómo este tiempo necesario para el diagnóstico se va acortando gracias a la ge-

neralización en el empleo de estudios genéticos cada vez más eficientes y al mejor conocimiento del síndrome por la comunidad médica.

El aspecto característico de estos niños suele deberse a su facies en 'casco griego', con una raíz y puente nasal anchos que se continúan con una frente prominente. Su nariz tiene una forma angulosa, cuadrada y rebasa el tabique hacia abajo. También presentan hipertelorismo, cejas arqueadas, *epicanthus*, *fitrum* corto, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, micrognatia, microcefalia y, en ocasiones, malformaciones o malposiciones de los pabellones auriculares. Este fenotipo puede hacerse menos evidente con la edad y varía de manera individual. Algunos autores encuentran correlación entre el fenotipo y el tipo de genes afectados [2].

De manera casi constante, los niños con SWH presentaron un CIR, que suele continuarse de un fallo del medro durante la infancia [25]. Este retraso en el crecimiento tiene como consecuencia un perímetro craneal inferior a la población media. Los niños con SWH son, por tanto, 'pequeños y armónicos'. Esta norma encuentra raras excepciones (algunos pacientes con traslocaciones no equilibradas).

Recientemente se han descrito las posibles razones moleculares de este defecto de crecimiento. Parece ser que la delección responsable del síndrome provocaría un trastorno en la reorganización de la cromatina de las células de estos pacientes, que tendría como consecuencia un retraso en la normal progresión del ciclo celular y una alteración en la replicación del ADN [11]. El retraso de crecimiento se observa en niños con ingesta calórica adecuada, pero también existen otros casos en los que la ingesta se ve dificultada por las propias características del síndrome, como pueden ser la hipotonía, defectos de la línea media facial, como un paladar hendido, reflujo gastroesofágico o alteraciones en la coordinación de la succión-deglución.

En cuanto a la edad gestacional, no encontramos estudios que relacionen específicamente el síndrome con la prematuridad; sin embargo, en nuestra muestra, la edad gestacional media es de 36 semanas, y no se superan las 39 semanas en ningún caso (edad gestacional máxima: 38 + 5 semanas).

Pese a que en los casos publicados hace décadas se destacaba un importante retraso cognitivo en estos niños, con nulo desarrollo del lenguaje [12], cabe destacar que, a medida que se han descrito series más amplias, se ha concluido que en un tercio de los pacientes el retraso cognitivo puede clasificarse como leve o moderado [6,26]. Probablemente esto sea así porque el diagnóstico del síndrome en el momento actual se haga en casos menos graves,

gracias a la progresiva generalización del empleo de tests genéticos cada vez más sensibles.

El grado de afectación cognitiva es diferente en cada paciente y, según algunos autores, como Zollino et al [6], dependiente del tamaño de la delección. Según este grupo, es de intensidad grave en la totalidad de los pacientes de su muestra, cuyo tamaño de delección es superior a 25 Mb.

El lenguaje expresivo parece ser una de las facetas más afectadas en estos niños (aproximadamente sólo un 6% de ellos se consigue comunicar mediante frases sencillas); sin embargo, el interés comunicativo de este colectivo no se ve igualmente afectado [8,13]. Es más, se ve potenciado y mejorado con el tiempo y el empleo de métodos de comunicación aumentativa o no verbal. Parece que la afectación preferente del lenguaje expresivo se relaciona con los síndromes cromosómicos 4p-, como se ha descrito de manera reciente [14].

La presencia de un retraso del desarrollo psicomotor es un dato inicial que muchas veces invita al médico a solicitar una RM craneal en un paciente. En nuestra muestra, sólo tiene realizada esta prueba el 59,3% de los niños, con alteraciones en ellas en la mitad de los casos. En la bibliografía revisada, las anomalías estructurales del sistema nervioso central aparecen hasta en el 80% de los individuos con SWH [4]. Las que se describen con más frecuencia son las que afectan al cuerpo caloso, así como la existencia de quistes periventriculares (estos últimos en ausencia de otras causas que pudieran provocarlos, como distrés perinatal, prematuridad o infección congénita) [22], disminución del volumen de la sustancia blanca bilateral y difusa o atrofia córtico-subcortical.

Respecto a estas anomalías estructurales del sistema nervioso central, en nuestra muestra aparecen con menor frecuencia de la esperable, pero este dato no lo consideramos significativo, dado el escaso número de RM craneales realizadas [15,22].

Las convulsiones suelen ser una importante fuente de morbilidad en los niños con SWH. La epilepsia se describe entre el 50-100% de los casos (en nuestra muestra la presentan el 92,6%) y suele iniciarse en edades tempranas, entre los 3 y los 23 meses [15,17,19,27]. En nuestro estudio, la edad media de comienzo de las crisis son $10,6 \pm 6,1$ meses (rango: 2-24 meses), resultados totalmente acordes con los publicados hasta la fecha.

Las crisis presentan unas características propias del síndrome, como que son favorecidas por la fiebre y pueden ser prolongadas. Llega a registrarse un importante número de estados epilépticos convulsivos en este grupo de población (hasta en el 50%

de los casos) [15]. Pese a que en los estados iniciales la epilepsia puede ser de difícil control, ésta tiende a mejorar o desaparecer con la edad (hasta en el 55% de los casos al llegar a los 13 años [15]). Los tipos de crisis que se presentan son variables, y destacan las ausencias atípicas, sobre todo entre los 1-6 años de edad, que no siempre se detectan y deben tratarse precozmente para no empeorar el pronóstico de los pacientes.

Los niños con SWH pueden presentar un patrón electroencefalográfico característico, como ocurre en otras entidades, como el síndrome de Angelman, aunque éste es un dato no consensuado por diferentes autores [16,28]. Además, sus crisis responden, sobre todo, a fármacos como el ácido valproico y la etosuximida. Sin embargo, el empleo de otros fármacos antiepilépticos, como la oxcarbacepina, puede perjudicarles [7,16-18].

Sobre las otras características clínicas del síndrome (Tabla III), encontramos similitudes con otras series publicadas [29,30], con una frecuencia ligeramente superior en las anomalías oftalmológicas, que en nuestra serie aparecen en el 66,7% de los casos, frente a un 25-50% en otras series [15]. Otras diferencias existentes pueden explicarse por el tipo de agrupación de los datos recogidos, como la frecuencia de infecciones respiratorias y óticas, que nosotros recogemos por separado.

Zollino et al [6] comparan la frecuencia de diferentes alteraciones clínicas en función del tamaño de la deleción que portan los pacientes, y encuentran una correlación positiva entre el tamaño de la deleción y el número y la gravedad de los hallazgos clínicos. No hemos realizado ese análisis en nuestro caso, a la espera de disponer de una muestra similar (80 pacientes) para poder comparar resultados. Los esfuerzos de investigación actuales se están centrando en el conocimiento de las claves genéticas del síndrome, por lo que creemos interesante estudiar esta correlación genética-clínica [31-35].

Por último, hay que señalar que no hemos encontrado estudios referentes a la calidad de vida o grado de dependencia en los pacientes con SWH, ni donde se valoren la opinión de los familiares sobre la atención médica recibida o el tiempo medio empleado en el diagnóstico del síndrome. En nuestra muestra, el grado de dependencia estimado es alto; por ejemplo, sólo un tercio de los pacientes puede caminar de manera independiente y, en la mitad de los casos, uno de los progenitores tuvo que dejar su trabajo para cuidar al niño. El número de intervenciones quirúrgicas es también un indicador de calidad de vida, más frecuente en este colectivo que en niños sanos de la misma edad. Esto

se debe a las múltiples malformaciones o disfunciones sensoriales que pueden presentar los pacientes con SWH.

Bibliografía

1. Battaglia A, South S, Carey J. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; Apr 19. [Epub ahead of print].
2. Hammond P, Hannes F, Suttie M, Devriendt K, Vermeesch JR, Faravelli F, et al. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 33-40.
3. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21: 188-95.
4. 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.
5. Cooper H, Hirschhorn K. Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Mamm Chrom Newslett* 1961; 4: 14.
6. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, et al. 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.
7. Battaglia A, Filippi T, South ST, Carey JC. Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 337-8.
8. Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C: 417-26.
9. Miller OJ, Breg WR, Warburton DA, Miller DA, DeCapon A, Allderdice PW, et al. Partial deletion of the short arm of chromosome no. 4(4p-): clinical studies in five unrelated patients. *J Pediatr* 1970; 77: 792-801.
10. Kanazawa N, Kawai I. Epileptic seizures in the 4p- syndrome: report of two cases. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45: 653-9.
11. Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, Abramowicz I, Carpenter G, Vermeesch JR, et al. Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2181-93.
12. Álvarez-Valiente H, Cuervo N, Hechavarría D, Dorado J, Seisdedos G. Síndrome de Wolf-Hirschhorn [carta]. *Rev Neurol* 1999; 28: 925-30.
13. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, et al. 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.
14. 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.
15. Battaglia A, Carey JC, South ST, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn syndrome. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2002; Apr 29 [updated 2010; Jun 17].
16. Valente KD, Freitas A, Fiore LA, Kim C. A study of EEG and epilepsy profile in Wolf-Hirschhorn syndrome and considerations regarding its correlation with other chromosomal disorders. *Brain Dev* 2003; 25: 283-7.
17. Battaglia A, Carey J. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 362-4.
18. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Sheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127-40.

19. Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001; 48: 75-113.
20. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103: 830-6.
21. 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* 2008; 45: 71-80.
22. Verbrugge J, Choudhary AK, Ladda R. Tethered cord, corpus callosum abnormalities and periventricular cysts in Wolf-Hirschhorn syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2280-4.
23. Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Molecular Cytogenetics* 2012; 5: 12.
24. Maas NM, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridization (CGH). *J Med Genet* 2008; 45: 71-80.
25. Antonius T, Draaisma J, Levichenko E, Knoers N, Renier W, Van Ravenswaaij C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr* 2008; 167: 807-10.
26. Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 252-6.
27. Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia* 2005; 46: 150-5.
28. Sánchez-Honrubia RM, Carrascosa-Romero MC, Guerrero-Solano JL, Pardo-Fernández JM, Godes-Medrano B, Rossi-Viatsky ML. Hallazgos electroencefalográficos en el síndrome de Wolf-Hirschhorn [abstract 23]. XLIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. Granada, 19-21 de octubre de 2011. *Rev Neurol* 2012; 55: 556-73.
29. Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 146-8.
30. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr* 1988; 133: 141-3.
31. Venegas-Vega CA, Fernández-Ramírez F, Zepeda LM, Nieto-Martínez K, Gómez-Laguna L, Garduño-Zarazúa LM, et al. Diagnosis of familial Wolf-Hirschhorn syndrome due to a paternal cryptic chromosomal rearrangement by conventional and molecular cytogenetic techniques. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 209204.
32. 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.
33. Wiczorek D, Krause M, Majeswski 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.
34. 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.
35. Zollino M, Lecce R, Selicorni A, Murdolo M. A double cryptic chromosome imbalance is an important factor to explain phenotypic variability in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 794-804.

Wolf-Hirschhorn syndrome. A series of 27 patients: their epidemiological and clinical characteristics. The current situation of the patients and the opinions of their caregivers regarding the diagnostic process

Introduction. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a chromosome pathology produced by a deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4. It is characterised by the presence of a peculiar phenotype, delayed growth, delayed psychomotor development and epilepsy.

Aims. To describe the characteristics of a series of children with WHS, including the mean amount of time spent on reaching the diagnosis, and to evaluate the opinion of the families about the diagnostic process.

Patients and methods. The researchers contacted the National WHS Association and, through them, contact was established with 29 families affected by the condition. Information was collected about the clinical features of the child and the opinion about the diagnostic process, and the families were asked to present medical reports that confirmed the information they had given. Once a database of information about the patients had been created, it was submitted to a statistical analysis.

Results. Information was obtained on 27 families. The mean age of the patients is currently 6.94 ± 6.37 years. The mean age of diagnosis was 14.34 months. Delayed intrauterine growth exists in 92.6% of the pregnancies. Epilepsy is present in 92.6% of patients, 44.4% of them in monotherapy. Delayed psychomotor/cognitive development exists in all the patients. Thirty-three per cent of them can walk unaided. The parents rated the treatment offered by physicians with a mean score of 7.25 ± 2.17 and the information they were provided with was given a score of 6.29 ± 2.11 .

Conclusions. No references have been found regarding the mean age of diagnosis for WHS. In our sample there are important variations in this respect, possibly influenced by the phenotype of the case and the doctor's own experience. The clinical characteristics are similar to the ones that were expected. The estimated degree of dependence is high and, in contrast, the quality of the information received by the family is low.

Key words. 4p monosomy. 4p- syndrome. Delayed intrauterine growth. Deletion. Epilepsy. Greek helmet facies. Hypogrowth. Wolf-Hirschhorn.