

PROPOSITUS

Hoja informativa del ECEMC



Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 20

Abril 2010

Síndrome de Wolf-Hirschhorn (delección 4p16.3)

Autores: Alexandra MacDonald¹, Isabel Aceña¹, María Luisa Martínez-Fernández^{1,2}, María Dolores Sánchez-Izquierdo¹ y María Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}.

(1) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III

(2) CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

(3) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

CARACTERÍSTICAS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) se caracteriza por la presencia de múltiples anomalías congénitas y retraso mental, y está causado por la pérdida (delección) de la parte final del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Fue descrito en 1961 por Hirschhorn y Cooper¹, y en 1965 por Wolf y cols.² Hoy sabemos que el tamaño de esta pérdida varía en los diferentes pacientes y se relaciona con el grado de afectación.

Los niños que nacen con el SWH presentan una serie de alteraciones que afectan a diferentes sistemas, produciendo: retraso del crecimiento pre y postnatal, anomalías craneofaciales incluyendo microcefalia, anomalías oculares, fisura labiopalatinas, retraso mental de intensidad variable, convulsiones y dificultades para la deglución. Una de las alteraciones que se ha considerado como "típica", se refiere a una estructura peculiar de la nariz (ancha, y de perfil se observa que continúa con el nivel de la frente), que le da a la cara un aspecto que recuerda a un casco de guerrero griego. Estas características llevan a un diagnóstico de sospecha del síndrome.

No obstante, debido a que existe una gran variabilidad en cuanto a las alteraciones que se presentan en cada paciente con SWH, su diagnóstico clínico puede no hacerse al nacimiento, lo que da lugar a un retraso en su reconocimiento. Este retraso se ve favorecido porque las características clínicas varían con la edad. En la Tabla adjunta se muestra la frecuencia con la que se observan las diferentes manifestaciones clínicas halladas en los pacientes con esta alteración del brazo corto del cromosoma 4.

Aunque es difícil conocer la frecuencia de este síndrome en niños recién nacidos, se ha estimado entre 1/50.000-1/20.000 nacimientos, y se ha observado en todos los grupos étnicos, con mayor presencia en mujeres que en hombres en una proporción de dos a uno³.

Tabla: Frecuencia de defectos en niños con SWH

DEFECTOS	Porcentaje (%)
Retraso mental (grave, moderado, leve)	100 (67, 25, 8)
Microcefalia	90
Convulsiones	50-100
Alteraciones faciales Retraso del crecimiento Hipotonía Dificultad para la alimentación	<75
Anomalías óseas	60-70
Deficiencias inmunológicas	69
Anomalías dentales Defectos cardiacos	50
Defectos oculares y oftalmológicos	25-50
Pérdida de audición	40
Defectos urinarios en varones Defectos urinarios en todos los casos	50 25
Labio leporino y/o fisura del paladar	~30
Defectos Sistema nerviosos central	33
Otras anomalías	25

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

El diagnóstico clínico no es de certeza, sino una sospecha que requiere su confirmación con el diagnóstico seguro que se obtiene del análisis citogenético y/o molecular. Mediante el estudio cromosómico de alta resolución (500-850 bandas) se detecta la deleción sólo en un 70% de los casos con diagnóstico clínico. Esto se debe a que la pérdida de la parte final del brazo corto del cromosoma 4 puede ser muy pequeña, y se necesitan técnicas cuya resolución sea mayor. En la actualidad, la más utilizada es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), con la que se detecta la deleción hasta en el 95% de los casos con sospecha clínica.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS QUE PRODUCEN DELECIÓN 4p16.3

Con la generalización de los estudios citogenéticos, se ha podido observar que la deleción 4p16.3 que produce el SWH puede ser de varios tipos. La mayoría de los casos (75%) se producen por la deleción clásica 4p16.3 que aparece por primera vez en un niño de la familia y, por ello se denominan *de novo*. Sin embargo, también se puede producir porque en uno de los padres existe un intercambio de un pequeños segmento del brazo corto del cromosoma 4 con otro cromosoma, sin que se pierda información genética (se llama translocación en balance). En un 13% de los casos estudiados, uno de los padres transmite al hijo un cromosoma 4 con parte del brazo corto perdido. Finalmente, en un 12% de los niños con SWH, éste se debe a otros tipos de alteraciones cromosómicas como, por ejemplo, que el cromosoma 4 forma un anillo que implica la pérdida de parte, o todo el brazo corto, o que existe mosaicismo celular (la persona posee células normales y células con la deleción 4p16.3). Estas diferentes posibilidades implican que los riesgos de repetición en cada familia son diferentes dependiendo del mecanismo por el cual se ha producido la deleción 4p.

GENÉTICA MOLECULAR (UN DEFECTO DE GENES CONTIGUOS)

Debido a que el tamaño de la región perdida es diferente en muchos casos, se ha considerado que las variaciones clínicas podrían deberse a los distintos genes perdidos en cada caso y, por tanto, se habla de un síndrome de genes contiguos. Aunque esto es cierto en algún sentido, aún no se ha podido establecer una correlación directa pero se ha tratado de definir la región crítica cuya pérdida fuera la responsable del síndrome. Hasta la fecha se han descrito dos zonas llamadas WHSC1 y WHSCR-2, y se sigue investigando la correlación existente entre los genes perdidos en estas dos regiones (y otras) con las diferentes manifestaciones clínicas.

EVOLUCIÓN:

La evolución de los pacientes con este síndrome está relacionada con el tamaño de la deleción. Si la deleción es grande, el pronóstico puede ser más grave y con una frecuencia más alta de mortalidad precoz. Ésta se suele producir por complicaciones broncopulmonares, cardiológicas, infecciones y/o convulsiones. Los pacientes con una deleción más pequeña tienen mejor pronóstico, pero la información disponible es aún muy limitada.

ACTITUD A SEGUIR:

Un aspecto importante en los niños con SWH es el control de las convulsiones, que cursan con fiebre y puede ser difícil en los primeros meses de vida. No obstante, en muchos casos mejoran con la edad. En general, aparte del tratamiento sintomático de sus problemas, como en cualquier niño con defectos congénitos, es esencial realizar una estimulación lo más precoz posible (aunque no se tenga todavía el diagnóstico preciso) y durante el tiempo que se estime oportuno, ya que esto va a ayudar a que tanto su evolución psicomotriz como su grado de dependencia sea mucho menor.

Existen varios grupos que están investigando las bases moleculares del síndrome y, hoy en día, con la aplicación de técnicas de análisis del genoma completo como la hibridación genómica comparada mediante array (CGH array) es de esperar un progresivo incremento del conocimiento sobre este síndrome.

Referencias y Web (www.4p-supportgroup.org)

1. **Hirschhorn K, Cooper H, Firschein IL:** Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. Humangenetik 1965; 1: 479-82.
2. **Wolf U, Reinwein H, Porsh R, Schroter R, Baitsch H:** Deficiency on the short arms of a chromosome No.4. Humangenetik 1965; 1: 397-413.
3. **Battaglia, et al.: 2008.** Update on the clinical features and natural history of SWH: Experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. Am J Hum Genet part C148C ;246-251.