



Mi Universidad

Sx de Wolf-Hirschhorn

Ramón de Jesús Aniceto Mondragón

Parcial IV

Genética

QFB. Hugo Nájera Mijangos

Medicina Humana

Tercer Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 20 de noviembre de 2024

INTRODUCCION

Cada año, millones de personas son afectadas por trastornos genéticos que alteran su vida desde el nacimiento. Uno de estos trastornos es el síndrome de Wolf-Hirschhorn, también conocido como síndrome 4p-, un raro trastorno genético caracterizado por la deleción parcial del brazo corto del cromosoma 4. Este síndrome no solo es significativo por sus implicaciones clínicas, sino también por lo que revela sobre la importancia de la genética en el desarrollo humano.

En el campo de la medicina, el síndrome de Wolf-Hirschhorn representa un desafío multidisciplinario. Los profesionales de la salud deben estar equipados para manejar una amplia gama de síntomas y complicaciones asociadas con este trastorno. Desde problemas de crecimiento y desarrollo hasta convulsiones y malformaciones congénitas, el manejo de esta condición requiere un enfoque integral y coordinado. La identificación temprana y el tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, destacando la necesidad de una mayor conciencia y comprensión del síndrome entre los médicos y otros profesionales de la salud.

Desde una perspectiva genética, el síndrome de Wolf-Hirschhorn proporciona una ventana crucial para entender cómo las deleciones cromosómicas pueden afectar el desarrollo y la función del organismo. Estudiar este síndrome ha permitido a los científicos identificar genes específicos cuya pérdida contribuye a los fenotipos observados. Estos descubrimientos no solo avanzan nuestro conocimiento sobre la genética del desarrollo, sino que también abren puertas a posibles intervenciones y terapias genéticas en el futuro.

Este artículo tiene como objetivo proporcionar una visión general del síndrome de Wolf-Hirschhorn, explorando sus características clínicas, causas genéticas, métodos de diagnóstico y enfoques de tratamiento. Primero, discutiremos las manifestaciones clínicas más comunes del síndrome. Luego, examinaremos las bases genéticas de la deleción 4p. Posteriormente, revisaremos los métodos de diagnóstico actuales y, finalmente, exploraremos las opciones de manejo y tratamiento disponibles. Con una comprensión básica del síndrome de Wolf-Hirschhorn establecida, pasemos ahora a un análisis más detallado de sus características clínicas.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las señales y síntomas son variados. En más de 75% de los casos se observan:^[2]

- Rasgos faciales distintivos que cambian con la edad:
 - Nariz ancha en "casco de guerrero griego" (puente amplio de la nariz que se continúa con la frente) que se nota desde el nacimiento hasta la infancia y se hace menos notoria en la pubertad.
 - Cabeza muy pequeña (microcefalia)
 - Frente alta con glabella (parte de la frente entre las cejas) prominente
 - Ojos muy separados uno del otro
 - Pliegue del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo ([epicanto](#))
 - Cejas arqueadas y altas
 - Espacio entre la nariz y el labio superior (surco nasolabial) bastante corto
 - Boca curvada para abajo
 - Orejas malformadas
 - Mandíbula muy pequeña
- Retraso del crecimiento, que comienza en el feto y continúa después de nacer, lo que resulta en baja estatura y peso bajo
- Discapacidad intelectual que puede ser leve (10% de los casos), moderado (25% de los casos) o profundo (65% de los casos)
- Bajo tono muscular (hipotonía)
- Disminución de la masa muscular
- Convulsiones y / o anomalías distintivas en el electroencefalograma
- Dificultad en la alimentación



En 50% a 75% se observa:^[2]

- Cambios en la piel (hemangioma; piel de apariencia mármorea o seca)
- Anomalías esqueléticas
- Asimetría craneofacial
- Párpado superior caído (ptosis)
- Dientes anormales
- Deficiencia de anticuerpos



Figura 1.

En 25% a 50% de los casos se observa:^[2]

- Defectos de audición
- Defectos del corazón
- Defectos del nervio del ojo (óptico)
- Labio leporino / paladar hendido
- Defectos del tracto genitourinario
- Anomalías cerebrales
- Estereotipias (aleteo de las manos, lavarse las manos, mecerse).

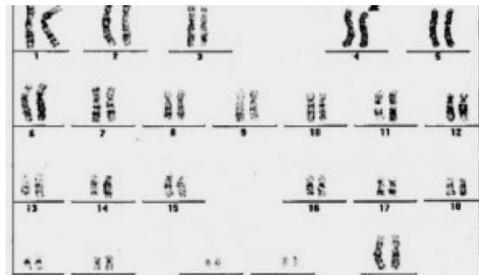


En menos de 25% de los casos se observan anomalías de los siguientes órganos:^[2]

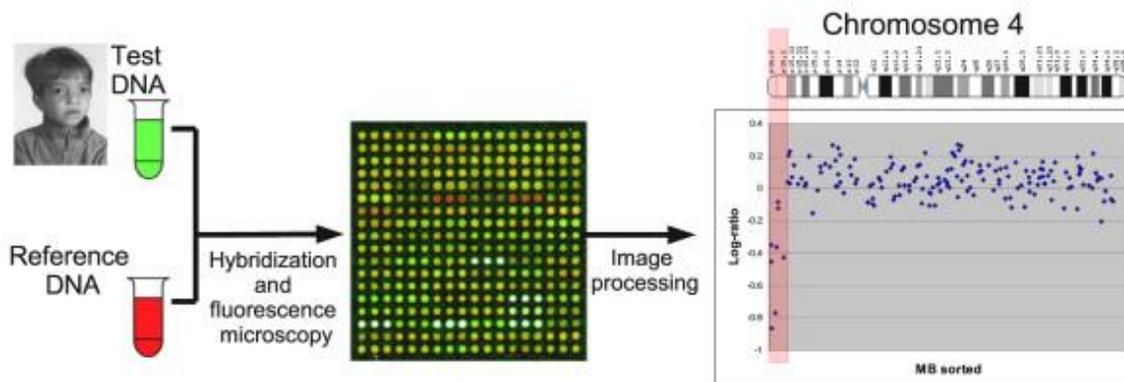
- Hígado
- Vesícula biliar
- Intestino
- Diafragma
- Esófago
- Pulmón
- Aorta

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) se sospecha con las señales y síntomas característicos como los hallados faciales, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, y convulsiones, y se confirma por la detección de una deleción del síndrome de la región responsable por el WHS en el cromosoma 4 en la región 4p16.3 (bandas 16.3 del brazo corto (p) del cromosoma 4) a través de análisis cromosómico (cariotipo), hibridación in situ fluorescente (FISH) y técnicas de microarray.[2].



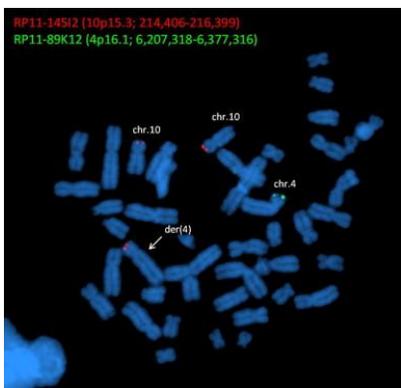
Con la generalización de los estudios citogenéticos, se ha podido observar que la deleción 4p16.3 que produce el SWH puede ser de varios tipos.



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 pequeño 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.

TRATAMIENTO

Todavía no existe cura para el síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS). El tratamiento se dirige a los síntomas que se presenten. Puede incluir:



- Tratamiento para el retraso del desarrollo con rehabilitación, terapia del habla, educación para aprender a comunicarse con el lenguaje de signos
- Tratamiento de las convulsiones con ácido valproico y benzodiazepinas para el estado epiléptico
- Alimentación por sonda nasogástrica (tubo de plástico flexible que se mete en la nariz y que va hasta el estómago) y/o de gastrostomía (sonda de

alimentación a través de la piel y de la pared del estómago) para las dificultades de alimentación

Se recomienda la atención estándar para las anomalías de los huesos, anomalías de los ojos, defectos congénitos del corazón, y la pérdida de audición, que en algunos casos necesitan operarse.^[2]

Se recomienda hacer consultas de rutina para saber si el tratamiento para el retraso del desarrollo es efectivo. Se debe hacer examen de sangre completo y examen de la función de los riñones anualmente.

BIBLIOGRAFIA:

- Agatino Battaglia, MD, John C Carey, MD, y Sarah T (20 de agosto de 2015.) Síndrome de Wolf-Hirschhorn - CAPÍTULO RETIRADO, SOLO PARA REFERENCIA HISTÓRICA. South, PhD.

ARTICULO CIENTIFICO:

Síndrome de Wolf-Hirschhorn - CAPÍTULO RETIRADO, SOLO PARA REFERENCIA HISTÓRICA

Sinónimos: 4p- Síndrome, Monosomía 4p

Agatino Battaglia, MD, John C Carey, MD, y Sarah T South, PhD.

[Información del autor y afiliaciones](#)

Publicación inicial: 29 de abril de 2002; Última actualización: 20 de agosto de 2015.

Tiempo estimado de lectura: 26 minutos

Resumen

Características clínicas.

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS, por sus siglas en inglés) se caracteriza por rasgos craneofaciales típicos en la infancia que consisten en la apariencia de "casco de guerrero griego" de la nariz (puente ancho de la nariz que continúa hasta la frente), microcefalia, línea anterior del cabello alta con glabella prominente, ojos muy espaciados, epicanto, cejas muy arqueadas, filtrum corto, comisuras de la boca hacia abajo, micrognatia y orejas mal formadas con hoyos/etiquetas. Todos los individuos afectados tienen deficiencia del crecimiento de inicio prenatal, seguida de retraso del crecimiento postnatal e hipotonía con subdesarrollo muscular. El retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual de grado variable está presente en todos. Las convulsiones ocurren en el 90% al 100% de los niños con WHS. Otros hallazgos incluyen anomalías esqueléticas (60%-70%), defectos cardíacos congénitos (~50%), pérdida de audición (principalmente conductora) (>40%), malformaciones del tracto urinario (25%) y anomalías cerebrales estructurales (33%).

Diagnóstico/pruebas.

El diagnóstico de WHS se establece mediante el hallazgo de una deleción heterocigota de la región crítica del síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHSCR) en el cromosoma 4p16.3 mediante microarrays cromosómicos (CMA), análisis citogenético convencional con banda G o hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Administración.

Tratamiento de las manifestaciones: El tratamiento incluye: rehabilitación, terapia del habla/comunicación y lenguaje de señas; ácido valproico para las crisis de ausencia atípicas; benzodiazepinas para el estado epiléptico; técnicas especiales

de alimentación, alimentación por sonda nasogástrica y/o gastrostomía para las dificultades de alimentación. Se recomienda el cuidado estándar para anomalías esqueléticas, anomalías oftalmológicas, defectos cardíacos congénitos, pérdida de audición, trastornos del sueño y adenomas hepáticos.

Prevención de complicaciones secundarias: Profilaxis antibiótica para el reflujo vesicoureteral; Infusiones de IgIV o antibióticos continuos para aquellos con deficiencias de anticuerpos.

Vigilancia: Seguimiento sistemático para monitorear la rehabilitación y el tratamiento según sea necesario; hemograma completo anual y pruebas de función renal; Consideración de ecografías hepáticas de rutina.

Agentes/circunstancias a evitar: La carbamazepina puede empeorar las convulsiones de ausencia atípicas.

Consejo genético.

El WHS es causado por la deleción del WHSCR del cromosoma 4p16.3 por uno de varios mecanismos genéticos. Alrededor del 50%-60% de los individuos con WHS tienen una deleción pura *de novo* de 4p16 y alrededor del 40%-45% tienen una translocación desequilibrada con una deleción de 4p y una trisomía parcial de un brazo cromosómico diferente. Estas translocaciones desequilibradas pueden ser *de novo* o heredadas de un progenitor con un reordenamiento equilibrado. El resto tiene otros reordenamientos complejos que conducen a una deleción 4p16.3 (por ejemplo, anillo 4). Los riesgos para los miembros de la familia dependen del mecanismo de origen de la eliminación. Las pruebas prenatales son posibles para las familias en las que se sabe que uno de los padres es portador de un reordenamiento cromosómico que involucra 4p16.3.

Diagnóstico

Hallazgos sugestivos

Se **debe sospechar** el síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) en individuos con los siguientes hallazgos clínicos.

Rasgos faciales típicos [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#), [Battaglia et al 2000](#), [Battaglia & Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)] (ver [Figura 1](#)):



Figura 1.

Apariencia facial de 16 individuos con WHS a diferentes edades Reimpreso de South et al [2008c]

- "Casco de guerrero griego": apariencia de la nariz (puente ancho de la nariz que continúa hasta la frente)
- Microcefalia
- Línea capilar anterior alta con glabella prominente
- Ojos muy espaciados
- Brida mongólica
- Cejas muy arqueadas
- Filtrum corto
- Comisuras de la boca hacia abajo
- Micrognathia
- Orejas mal formadas con hoyos/papilomas

Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal seguida de retraso del crecimiento posnatal

Retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual de grado variable

Trastorno convulsivo y/o anomalías distintivas en el EEG [[Battaglia et al 2009](#)]

Hipotonía y subdesarrollo muscular, principalmente de los miembros inferiores

Establecimiento del diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Wolf-Hirschhorn **se establece** en un probando mediante la detección de una deleción heterocigota de la región crítica del síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHSCR) dentro de 4p16.3 a ~1.4-1.9 Mb del terminal (ver [Tabla 1](#)).

El WHSCR en 4p16.3 se define como la presencia de una deleción en la posición aproximada de chr4: 419,224-2,010,962 en el genoma de referencia (NCBI BuildGRCh37/hg19).

Nota: El fenotipo de deleciones significativamente más grandes o más pequeñas dentro de esta región puede ser clínicamente distinto del WHS (ver [Trastornos relacionados genéticamente](#)).

Los métodos de pruebas genómicas que determinan el número de copias de las secuencias pueden incluir microarrays cromosómicos (CMA), estudios citogenéticos

convencionales de banda G o análisis de deleción dirigida mediante hibridación fluorescente in situ (FISH).

- **Los microarrays cromosómicos (CMA)** que utilizan arrays de oligonucleótidos o arrays de genotipado de SNP pueden detectar la deleción de WHSCR en más del 95% de los probandos. La capacidad de dimensionar la deleción depende del tipo de microarray utilizado y de la densidad de las sondas en la región 4p16.3.

Nota: La prueba de CMA puede ser apropiada en un probando que previamente se sometió a un estudio citogenético convencional de banda G normal.

- **Los estudios citogenéticos convencionales con banda G detectan** una deleción en la porción distal del brazo corto de un cromosoma 4 que involucra la banda 4p16.3 en aproximadamente el 50%-60% de los individuos con WHS.
 - Muchos individuos (~55%) tienen una deleción sin ninguna otra anomalía citogenética (la llamada "deleción pura").
 - Alrededor del 40%-45% de los individuos afectados tienen una translocación desequilibrada con una deleción de 4p y una trisomía parcial de un brazo cromosómico diferente.
 - Los individuos restantes tienen otros reordenamientos complejos que conducen a una deleción 4p16.3 (por ejemplo, anillo 4) [[South et al 2008a](#)].
- **Análisis de deleción dirigida.** El análisis de FISH se puede utilizar en individuos con características clínicas que sugieren un diagnóstico de WHS. No es posible dimensionar la deleción de forma rutinaria mediante el uso de FISH.

Tabla 1.

Genomic Testing Used in Wolf-Hirschhorn syndrome

Deletion ¹	ISCA ID ²	Region Location ³	Method	Test Sensitivity	
				Proband	At-risk family members
			CMA ⁴	>95%	>95%

Deletion ¹	ISCA ID ²	Region Location ³	Method	Test Sensitivity	
				Proband	At-risk family members
0.5-2.0-Mb heterozygous deletion at 4p16.3	ISCA-37429	GRCh37/hg19 chr4: 419,224-2,010,962	Cytogenetic analysis	~50%-60%	>95% ⁵
			FISH ⁶	>95%	>95%

Las características en negrita representan el fenotipo central de WHS.

Rasgos faciales. La apariencia de "casco de guerrero griego" de la nariz (puente ancho de la nariz que continúa hasta la frente) es reconocible en todos los individuos desde el nacimiento hasta la infancia, pero se hace menos evidente en la pubertad.

Retraso del crecimiento postnatal. La mayoría de los individuos con WHS tienen un marcado retraso del crecimiento intrauterino, baja estatura y un lento aumento de peso más adelante en la vida a pesar de la ingesta adecuada de energía y proteínas [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#), [Battaglia & Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)]. Se han elaborado tablas de crecimiento específicas para niños desde el nacimiento hasta los cuatro años de edad [[Antonius et al 2008](#)]. En todos los individuos afectados, excepto en aquellos con ciertas translocaciones crípticas desequilibradas, la circunferencia de la cabeza es menor que el segundo percentil [[South et al 2008c](#)].

Discapacidad intelectual. Aunque comúnmente se afirma que las personas con WHS tienen una discapacidad intelectual severa/profunda, no desarrollan el habla y tienen habilidades de comunicación mínimas, se ha observado una amplia gama de habilidades intelectuales en las personas con WHS. [Battaglia et al \[2008\]](#) encontraron que el grado de discapacidad intelectual era leve en el 10%, moderado en el 25% y severo/profundo en el 65%. Así, un tercio de las personas afectadas presentaba una discapacidad de leve a moderada. El lenguaje expresivo, aunque limitado a sonidos guturales o disilábicos en la mayoría de los individuos, estaba al nivel de las oraciones simples en el 6%. La comprensión parece estar limitada a un contexto específico. La intención de comunicarse parece estar presente en la mayoría de las personas con WHS y mejora con el tiempo con la extensión del repertorio de gestos. Recientemente, [Fisch et al \[2010\]](#) estudiaron a 19 niños afectados que tenían habilidades expresivas del habla y el lenguaje y observaron fortalezas relativas en el dominio de la socialización.

Alrededor del 10% de las personas afectadas logran el control del esfínter durante el día, generalmente entre los ocho y los 14 años. A la edad de dos a 12 años,

aproximadamente el 45% de las personas afectadas caminan, ya sea de forma independiente (25%) o con apoyo (20%) [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)]. Alrededor del 30% de los niños alcanzan cierta autonomía al comer (el 10% se alimenta solo), vestirse y desvestirse (20%) y las tareas domésticas sencillas. Se ha observado una mejoría lenta pero constante a lo largo del tiempo en todos los individuos con WHS; Estos individuos alcanzan hitos más avanzados de lo que se había sugerido anteriormente.

Las convulsiones ocurren en el 90%-100% de los niños con WHS [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#), [Battaglia & Carey 2000](#), [Battaglia et al 2009](#)]. La edad de inicio varía entre los tres y los 23 meses, con un pico de incidencia entre los seis y los 12 meses. Las convulsiones pueden ser clónicas unilaterales o tónicas, con o sin generalización secundaria, o tónico-clónicas generalizadas desde el inicio; Con frecuencia se desencadenan por la fiebre y pueden ocurrir en grupos y durar más de 15 minutos.

Otros tipos de convulsiones descritas en algunos individuos incluyen espasmos tónicos, convulsiones mioclónicas y convulsiones parciales complejas [[Battaglia y Carey 2005](#)]. El estado epiléptico ocurre en hasta el 50% de las personas. Las ausencias atípicas se desarrollan entre los primeros y los seis años de edad en un tercio de los niños [[Battaglia et al 2009](#)].

Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar en algunos individuos durante los primeros años, pero si se tratan adecuadamente tienden a desaparecer con la edad. Las convulsiones se detienen entre los dos y los 13 años de edad en hasta el 55% de las personas [[Battaglia et al 2009](#)].

Se han encontrado anomalías electroencefalográficas (EEG) distintivas en el 90% de los individuos con WHS, incluyendo complejos difusos y mal definidos de espiga/onda de elementos punzantes a 2-3,5 Hz, que ocurren en ráfagas largas, activados por el sueño; y complejos de alta amplitud de espigas-poliespigas/ondas a 4-6 Hz, sobre el tercio posterior de la cabeza, a menudo desencadenados por el cierre del ojo [[Battaglia et al 2009](#)].

Las dificultades para alimentarse pueden ser causadas por hipotonía y/o hendiduras faciales orales con dificultad relacionada para succionar, deglución mal coordinada con la consiguiente aspiración y/o reflujo gastroesofágico. El reflujo gastroesofágico, aunque es transitorio en lactantes sanos, suele persistir en lactantes con WHS y provoca retraso del crecimiento y enfermedades respiratorias.

Las anomalías esqueléticas encontradas en el 60%-70% de los individuos con WHS [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#), [Battaglia & Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)] incluyen cifosis/escoliosis con cuerpos vertebrales malformados, costillas accesorias o fusionadas, pies zabos y mano dividida [[Shanske et al 2010](#)].

Anomalías oftalmológicas. La exodesviación, la obstrucción nasolagrimal, el coloboma ocular o del nervio óptico y la hipoplasia foveal son las manifestaciones oftálmicas más comunes de la WHS [[Battaglia et al 2001](#), [Wu-Chen et al 2004](#), [Battaglia et al 2008](#)]. Ocasionalmente se ha observado hipoplasia palpebral, que requiere injerto de piel [[Battaglia et al 2001](#)]. El glaucoma puede ser difícil de tratar.

Anomalías dentales. Retraso en la erupción dental con persistencia de dientes deciduos, taurodontismo en la dentición primaria, dientes en forma de clavija y agenesia de algunos elementos dentales se observan en más del 50% de los individuos [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2001](#), [Battaglia et al 2008](#)].

Los defectos cardíacos congénitos se observan en aproximadamente el 50% de las personas y, por lo general, no son complejos. La más frecuente es la comunicación interauricular (27%), seguida de la estenosis pulmonar, la comunicación interventricular, el ductus arterioso persistente, la insuficiencia aórtica y la tetralogía de Fallot [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#), [Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)].

Las deficiencias de anticuerpos (deficiencia de la subclase IgA/IgG2; deficiencia aislada de IgA; alteración de la respuesta a los polisacáridos) encontradas en el 69% de los niños estudiados por [Hanley-Lopez et al \[1998\]](#) parecen ser responsables de infecciones recurrentes del tracto respiratorio y otitis media.

La pérdida de audición, principalmente de tipo conductor, se detecta en más del 40% de las personas con WHS. La pérdida auditiva neurosensorial se ha reportado en el 15% de las personas [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)]. Las anomalías congénitas del oído medio e interno parecen contribuir a la discapacidad auditiva [[Ulualp et al 2004](#)].

Las malformaciones del tracto urinario se observan en más del 30% de las personas afectadas e incluyen agenesia renal, displasia/hipoplasia quística, oligomeganefroma (definido como hipoplasia renal caracterizada por disminución del número de nefronas e hipertrofia de todos los elementos nefricos), riñón en herradura, malrotación renal, extrofia vesical y uropatía obstructiva. El oligomeganefroma se asocia con insuficiencia renal crónica. Algunas de estas anomalías se asocian con el reflujo vesicoureteral [[Battaglia y Carey 2000](#), [Grisaru et al 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)].

El hipospadias y la criptorquidia se observan en el 50% de los hombres [[Battaglia y Carey 2000](#)].

Se han reportado casos de ausencia de útero, gónadas estrías y aplasia/hiperplasia del clítoris en mujeres [[Battaglia et al 2008](#)].

Se han reportado **malformaciones estructurales del sistema nervioso central** en hasta el 80% de los individuos afectados [[Battaglia et al 2008](#)]. Estas anomalías incluyen principalmente adelgazamiento del cuerpo calloso asociado, en algunos casos, con disminución difusa del volumen de sustancia blanca, agrandamiento de los ventrículos laterales, atrofia cortical/subcortical o marcada hipoplasia/agenesia de los lóbulos posteriores de ambos hemisferios cerebelosos. Otras anomalías reportadas son el cerebro hipoplásico con circunvoluciones estrechas, arrinencefalia, acortamiento del área H2 del cuerno de Ammon y circunvoluciones distópicas displásicas en el cerebelo [[Battaglia y Carey 2000](#)].

Los problemas de sueño, comunes en los primeros años, pueden resolverse fácilmente [[Battaglia et al 2001](#)], si no son causados por problemas clínicos (por ejemplo, otitis media, reflujo gastroesofágico, eczema, apnea obstructiva del sueño).

Otro. Se ha reportado una amplia variedad de anomalías congénitas en una minoría de individuos con WHS [[Battaglia et al 2001](#)].

- Se han reportado **casos de disfunción hematopoyética** en dos niños con WHS; la disfunción progresó a citopenia refractaria en uno y a leucemia linfoblástica aguda en el otro [[Sharathkumar et al 2003](#)].
- Recientemente se han reportado **adenomas hepáticos** en tres individuos con WHS, evolucionando a carcinoma hepatocelular en uno [[Calhoun et al 2013](#), [Prunotto et al 2013](#)]. Se están llevando a cabo más estudios para definir mejor la ocurrencia de tales complicaciones médicas en el WHS.

Correlaciones genotipo-fenotipo

Con el fin de explicar la amplia variabilidad fenotípica de la WHS, los investigadores han buscado correlaciones entre el tamaño de la deleción 4p y la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Aunque [Wieczorek et al \[2000\]](#), [Zollino et al \[2000\]](#) y [Zollino et al \[2008\]](#) han sugerido respectivamente una correlación genotipo-fenotipo parcial o completa, algunos investigadores han concluido que no existe tal correlación [[Battaglia et al 1999a](#), [Battaglia et al 1999b](#)]. [Meloni et al \[2000\]](#) observaron individuos con el "síndrome clásico" con discapacidad intelectual severa y una deleción submicroscópica detectada solo por FISH, así como individuos con discapacidad intelectual leve a moderada y sin malformaciones mayores con deleciones grandes detectadas por análisis citogenético de rutina. Estas observaciones sugieren que el tamaño de la deleción no se correlaciona con la gravedad de los hallazgos clínicos. Algunos de los defectos estructurales asociados, incluyendo paladar hendido y defectos cardíacos, ocurren con mayor frecuencia en individuos que tienen deleciones mayores de 3 megabases (Mb) [[Zollino et al 2008](#)].

El fenotipo clásico puede incluir anomalías menos típicas en personas con WHS y trisomía parcial de otro cromosoma como resultado de una translocación desequilibrada.

Se ha demostrado que los desequilibrios cromosómicos dobles crípticos, inicialmente confundidos como microdeleciones, pero causados por grandes deleciones asociadas con una translocación desequilibrada, pueden ser un factor importante para explicar la variabilidad fenotípica en el síndrome de Wolf-Hirschhorn [[Zollino et al 2004](#)]. El tamaño de la deleción tiene una correlación parcial con la gravedad, pero algunos individuos se ven más o menos gravemente afectados de lo que se esperaría en función del tamaño de la deleción.

Nomenclatura

Anteriormente se pensaba que eran trastornos separados, el WHS y el síndrome de Pitt-Rogers-Danks (PRDS) ahora se reconocen como el espectro clínico asociado con un solo síndrome debido a la deleción heterocigota de la WHSCR en 4p16.3 [[Battaglia et al 2001](#)].

Prevalencia

La prevalencia de WHS se estima en aproximadamente 1:50.000 nacimientos, con una proporción de 2:1 mujer/hombre. Sin embargo, es probable que se trate de una subestimación debido a un diagnóstico erróneo y a un reconocimiento insuficiente de los individuos afectados [[Battaglia et al 2001](#)].

Trastornos relacionados genéticamente (alelicios)

Las deleciones del extremo 4p de más de 22 a 25 Mb de longitud se asocian con un fenotipo severo que se dice que difiere del espectro observado en WHS [[Zollino et al 2008](#)].

Las deleciones dentro de la porción distal de la WHSCR pueden ser benignas o asociadas con un retraso leve en el desarrollo, retraso del crecimiento y posibles convulsiones, pero sin las características diagnósticas de la WHS [[South et al 2008c](#)].

Diagnóstico diferencial

Deleción proximal 4p. Se han descrito varios individuos con una deleción intersticial de 4p. Esta deleción generalmente involucra las bandas 4p12-p16, que son proximales y excluyen la región crítica de WHS. Este trastorno es un síndrome discreto, distinto del WHS [[Bailey et al 2010](#)].

Fenotipo WHS. El fenotipo clínico y en particular la gestalt facial de la WHS son característicos; Sin embargo, algunas personas pueden ser diagnosticadas

erróneamente debido a características que se superponen con los siguientes trastornos:

- **Síndrome de Seckel** (OMIM [PS210600](#)), caracterizado por deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia y una cresta nasal convexa/nariz prominente. El síndrome de Seckel se hereda de forma autosómica recesiva y está causado por variantes patógenas bialélicas en uno de los siguientes genes: *ATR*, *NIN*, *ATRIP*, *RBBP8*, *CEP152*, *CENPJ* o *CEP63*.
- **El síndrome de CHARGE** se caracteriza por coloboma, defectos de la hipertensión, *coanal* atresia, retraso en el crecimiento y desarrollo, anomalías gastrointestinales y anomalías/sordera. Alrededor del 65% de las personas con un diagnóstico clínico de síndrome CHARGE tienen una variante patogénica heterocigota identificable, *CHD7*. El síndrome de CHARGE se hereda de forma autosómica dominante; sin embargo, la mayoría de las personas diagnosticadas con síndrome de CHARGE representan casos simples.
- El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS, por sus siglas en inglés)** se caracteriza por retraso del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, discapacidad intelectual de moderada a grave y múltiples malformaciones mayores y menores. Las malformaciones incluyen rasgos faciales distintivos, paladar hendido, defectos cardíacos, genitales externos subdesarrollados en los hombres, polidactilia postaxial y 2-3 sindactilias de los dedos de los pies. El SLOS es causado por una anomalía en el metabolismo del colesterol resultante de la deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. El SLOS se hereda de forma autosómica recesiva y está causado por variantes patogénicas bialélicas en *DHCR7*.
- **El síndrome de Opitz G/BBB** se caracteriza por anomalías faciales (ojos muy espaciados, frente prominente, pico de viuda, puente nasal ancho y narinas antevertidas), anomalías laringotraqueoesofágicas y anomalías genitourinarias (hipospadias, criptorquidia y escroto hipoplásico/bívido). Retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual y labio leporino y/o paladar hendido están presentes en aproximadamente el 50%. Se ha demostrado la heterogeneidad genética: una forma ligada al cromosoma X está causada por una variante patógena hemocigota en *MID1* en hombres o una variante patógena heterocigota en *MID1* en mujeres; Una forma autosómica dominante es causada por una variante patógena heterocigota en *SPECC1L*.
- **El síndrome de Malpuech** (OMIM [248340](#)) se caracteriza por retraso del crecimiento, ojos muy espaciados, frente ancha, cejas muy arqueadas,

anomalías urogenitales y problemas de audición. El síndrome de Malpuech se hereda de forma autosómica recesiva.

- **El síndrome de Lowry-MacLean** (OMIM [600252](#)) se caracteriza por retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, paladar hendido, cardiopatía congénita y glaucoma.
- **El síndrome de Williams (SW)** se caracteriza por enfermedad cardiovascular, rasgos faciales distintivos, anomalías del tejido conectivo, discapacidad intelectual (generalmente leve), un perfil cognitivo específico, características de personalidad únicas, anomalías del crecimiento y anomalías endocrinas. Las dificultades para alimentarse a menudo conducen a un retraso en el desarrollo en la infancia. La hipotonía y las articulaciones hiperextensibles pueden provocar un retraso en el logro de los hitos motores. El SW es causado por una delección génica contigua que involucra la región crítica del WS (en 7q11.23) que abarca el gen de la elastina (*ELN*). Se hereda de forma autosómica dominante; sin embargo, la mayoría de los individuos diagnosticados con SW representan casos simples.
- **El síndrome de Rett clásico**, un trastorno progresivo del neurodesarrollo que afecta principalmente a las niñas, se caracteriza por un parto normal y un desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros seis a 18 meses de vida, seguido de un breve período de estancamiento del desarrollo y luego de una rápida regresión en el lenguaje y las habilidades motoras. El sello distintivo de la enfermedad es la pérdida del uso intencional de las manos y su reemplazo por movimientos repetitivos estereotipados de las manos. También se presentan ataques de gritos y llanto inconsolable, rasgos autistas, ataques de pánico, bruxismo, apnea y/o hiperpnea episódica, ataxia y apraxia de la marcha, temblores y microcefalia adquirida. Se reportan convulsiones en hasta el 90% de las mujeres con síndrome de Rett. El síndrome de Rett, causado por una variante patógena heterocigota en *MECP2*, se hereda de forma ligada al cromosoma X; sin embargo, más del 99% de las niñas diagnosticadas con síndrome de Rett representan casos simples.
- **El síndrome de Angelman (SA)** se caracteriza por un retraso grave en el desarrollo o discapacidad intelectual, una discapacidad grave del habla, ataxia de la marcha y/o temblor de las extremidades, y un comportamiento único con un comportamiento feliz inapropiado que incluye risas, sonrisas y excitabilidad frecuentes. La microcefalia y las convulsiones son comunes. Los retrasos en el desarrollo se notan por primera vez alrededor de los seis meses de edad; sin embargo, las características clínicas únicas de la EA no se manifiestan hasta después del año de edad, y pueden pasar varios años antes de que el diagnóstico clínico correcto sea obvio. La EA es causada por

la interrupción de la *UBE3A* impresa por la madre localizada en la región 15q11.2-q13 del síndrome de Angelman/síndrome de Prader-Willi (AS/PWS).

- **El síndrome de Smith-Magenis (SMS)** se caracteriza por rasgos faciales distintivos (particularmente rasgos faciales que progresan con la edad), retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo y anomalías conductuales. Los lactantes tienen dificultades para alimentarse, retraso del crecimiento, hipotonía, hiporreflexia, siestas prolongadas o necesidad de ser despertados para alimentarse, y letargo generalizado. Las capacidades cognitivas y adaptativas se encuentran en el rango leve a moderado de la discapacidad intelectual. El fenotipo conductual, que incluye trastornos significativos del sueño, estereotipias y comportamientos desadaptativos y autolesivos, generalmente no se reconoce hasta los 18 meses de edad o más y continúa cambiando hasta la edad adulta. El síndrome de Smith-Magenis (SMS) está causado por la delección o una variante patógena heterocigota en *RAI1* en el cromosoma 17p11.2. Prácticamente todos los individuos diagnosticados con SMS representan casos simples.

Administración

Evaluaciones después del diagnóstico inicial

Para establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con síndrome de Wolf-Hirschhorn, se recomiendan las siguientes evaluaciones:

- Medición de parámetros de crecimiento y trazado en gráficos de crecimiento
- Evaluación del desarrollo cognitivo, lingüístico y motor y de las habilidades sociales
- Estudios de video-EEG-poligráficos en la infancia (principalmente de 1 a 6 años) para detectar convulsiones de ausencia atípicas que pueden ser sutiles [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2009](#)]
- Evaluación de problemas de alimentación y reflujo gastroesofágico con derivación a un equipo de disfagia
- Examen físico para detectar anomalías esqueléticas (por ejemplo, pie zambo, escoliosis, cifosis); Si hay anomalías, derivación para evaluación ortopédica y de fisioterapia (incluida una evaluación biomecánica completa)
- Consulta oftalmológica en la infancia, incluso en ausencia de anomalías evidentes
- Examen del corazón (auscultación, electrocardiograma, ecocardiografía) en la infancia

- Pruebas de inmunodeficiencia (en particular, niveles plasmáticos de Ig, subconjuntos de linfocitos y respuesta a polisacáridos); aunque se dispone de datos limitados sobre la inmunodeficiencia en individuos con WHS, se debe considerar la realización de estas pruebas cuando sea clínicamente apropiado.
- Hemograma completo para evaluar la disfunción hematopoyética
- Evaluación exhaustiva por parte de un otorrinolaringólogo y cribado audiológico exhaustivo (respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico) lo antes posible para permitir intervenciones adecuadas
- Pruebas de función renal y ecografía renal en la infancia para detectar anomalías renales estructurales y/o reflujo vesicoureteral [[Grisaru et al 2000](#)]
- Ecografía hepática basal para evaluar el adenoma hepático
- Consulta con un genetista clínico y/o asesor genético

Tratamiento de las manifestaciones

Discapacidad intelectual. La inscripción en un programa de rehabilitación personalizado con atención al desarrollo motor, la cognición, la comunicación y las habilidades sociales es apropiada [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2008](#)]. El uso del lenguaje de señas mejora las habilidades de comunicación y no inhibe la aparición del habla. La intervención temprana y, posteriormente, la colocación escolar adecuada son esenciales.

Convulsiones. Debido a que casi el 95% de las personas con síndrome de Wolf-Hirschhorn tienen convulsiones múltiples, la mayoría de las veces desencadenadas por fiebre, y casi un tercio más tarde desarrollan convulsiones de ausencia atípicas que responden al ácido valproico, es apropiado comenzar el tratamiento con ácido valproico poco después de la primera convulsión. Las crisis de ausencia atípicas están bien controladas con ácido valproico solo o en asociación con etosuccimida [[Battaglia y Carey 2000](#), [Battaglia et al 2009](#)].

Referencias

- Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P, South ST. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:464–70. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

- Bailey NG, South ST, Hummel M, Wenger SL. Case report: cytogenetic and molecular analysis of proximal interstitial deletion of 4p, review of the literature and comparison with Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Assoc Genet Technol.* 2010;36:5–10. [[PubMed](#)]
- Battaglia A (2010) Deletion 4p - Wolf-Hirschhorn syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss and Sons Inc. 249-61.
- Battaglia A, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf Hirschhorn syndrome (WHS): experience with 48 cases. *Am J Hum Genet.* 2000;67:127.
- Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev.* 2005;27:362–4. [[PubMed](#)]
- Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics.* 1999a;103:830–6. [[PubMed](#)]
- Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Storia naturale della sindrome di Wolf-Hirschhorn: esperienza con 15 casi. *Pediatrics.* 1999b;11:236–42. [[PubMed](#)]
- Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol.* 2000;9:25–30. [[PubMed](#)]
- Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr.* 2001;48:75–113. [[PubMed](#)]
- 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 Part C Semin Med Genet.* 2008;148C:246–51. [[PubMed](#)]
- Battaglia A, Filippi T, South ST, Carey JC. Spectrum of epilepsy and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:373–80. [[PubMed](#)]
- Bayindir B, Piazza E, Della Mina E, Limongelli I, Brustia F, Ciccone R, Veggiotti P, Zuffardi O, Dehghani MR. Dravet phenotype in a subject with a der(4)t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene. *Eur J Med Genet.* 2013;56:551–5. [[PubMed](#)]
- Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet.* 2005;21:188–95. [[PubMed](#)]

- Calhoun ARUL, Carey JC, Kleimola C, Lortz A. Do patients with 4p- (Wolf-Hirschhorn syndrome) have an increased risk of liver carcinoma? Mont-Tremblant, Québec, Canada: 34th Annual David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis. 2013.
- Catela C, Bilbao-Cortes D, Slonimsky E, Kratsios P, Rosenthal N, te Welscher P. Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr1 null mice. *Dis Model Mech*. 2009;2:283–94. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Chen CP, Hsu CY, Lee CC, Chen WL, Chen LF, Wang W. Prenatal diagnosis of de novo pure partial monosomy 4p (4p15.1-->pter) in a growth-restricted fetus with a Greek warrior helmet face and unilateral facial cleft on three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*. 2004;24:934–6. [[PubMed](#)]
- Curfs LM, Didden R, Sikkema SP, De Die-Smulders CE. Management of sleeping problems in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case study. *Genet Couns*. 1999;10:345–50. [[PubMed](#)]
- Dimmer KS, Navoni F, Casarin A, Trevisson E, Endeles S, Winterpacht A, Salviati L, Scorrano L. LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mitochondrial morphology and cellular viability. *Hum Mol Genet*. 2008;17:201–14. [[PubMed](#)]
- Engbers H, van der Smagt JJ, van 't Slot R, Vermeesch JR, Hochstenbach 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Faravelli F, Murdolo M, Marangi G, Bricarelli FD, Di Rocco M, Zollino M. Mother to son amplification of a small subtelomeric deletion: a new mechanism of familial recurrence in microdeletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1169–73. [[PubMed](#)]
- Ferrarini A, Selicorni G, Cagnoli M, Zollino M, Lecce R, Chines C, Battaglia A. Distinct facial dysmorphism, pre and postnatal growth retardation, microcephaly, seizures. Mental retardation and hypotonia. *Ital J Pediatr*. 2003;29:393–7.
- 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*. 2010;154C:417–26. [[PubMed](#)]

- Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND. Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:146–8. [[PubMed](#)]
- Hammond P, Hannes F, Suttie M, Devriendt K, Vermeesch JR, Faravelli F, Forzano F, Parekh S, Williams S, McMullan D, South ST, Carey JC, Quarrell O. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *European journal of human genetics. EJHG.* 2012;20:33–40. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr.* 1998;133:141–3. [[PubMed](#)]
- Hasegawa A, van der Bliek AM. Inverse correlation between expression of the Wolfs Hirschhorn candidate gene *Letm1* and mitochondrial volume in *C. elegans* and in mammalian cells. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2061–71. [[PubMed](#)]
- Jiang D, Zhao L, Clapham DE. Genome-wide RNAi screen identifies *Letm1* as a mitochondrial Ca^{2+}/H^{+} antiporter. *Science.* 2009;326:144–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, Suzuki Y, Ozono K. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia.* 2005;46:150–5. [[PubMed](#)]
- Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, Abramowicz I, Carpenter G, Vermeesch JR, O'Driscoll M. 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. [[PubMed](#)]
- Kuum M, Veksler V, Liiv J, Ventura-Clapier R, Kaasik A. Endoplasmic reticulum potassium-hydrogen exchanger and small conductance calcium-activated potassium channel activities are essential for ER calcium uptake in neurons and cardiomyocytes. *Journal of cell science.* 2012;125:625–33. [[PubMed](#)]
- Maas NM, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, Midro A, Andrieux J, Anderlid BM, Schoumans J, Hordijk R, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet.* 2008;45:71–80. [[PubMed](#)]

- 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.
- Misceo D, Barøy T, Helle JR, Braaten O, Fannemel M, Frengen E. 1.5Mb deletion of chromosome 4p16.3 associated with postnatal growth delay, psychomotor impairment, epilepsy, impulsive behavior and asynchronous skeletal development. *Gene.* 2012;507:85–91. [[PubMed](#)]
- Nowikovsky K, Froschauer EM, Zsurka G, Samaj J, Reipert S, Kolisek M, Wiesenberger G, Schweyen RJ. The LETM1/YOL027 gene family encodes a factor of the mitochondrial K⁺ homeostasis with a potential role in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Biol Chem.* 2004;279:30307–15. [[PubMed](#)]
- Prunotto G, Cianci P, Cereda A, Scatigno A, Fossati C, Maitz S, Biondi A, Selicorni A. Two cases of hepatic adenomas in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome: a new rare complication? *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1759–62. [[PubMed](#)]
- Rodríguez L, Zollino M, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Murdolo M, Martínez-Frías ML. The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): a description of a second case. *Am J Med Genet A.* 2005;136:175–8. [[PubMed](#)]
- Schlickum S, Moghekar A, Simpson JC, Steglich C, O'Brien RJ, Winterpacht A, Endeley SU. LETM1, a gene deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome, encodes an evolutionarily conserved mitochondrial protein. *Genomics.* 2004;83:254–61. [[PubMed](#)]
- Shanske AL, Yachelevich N, Ala-Kokko L, Leonard J, Levy B. Wolf-Hirschhorn syndrome and ectrodactyly: new findings and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152A:203–8. [[PubMed](#)]
- Sharathkumar A, Kirby M, Freedman M, Abdelhaleem M, Chitayat D, Teshima IE, Dror Y. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;119A:194–9. [[PubMed](#)]
- 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](#)]
- South ST, Hannes F, Fisch GS, Vermeesch JR, Zollino M. Pathogenic significance of deletions distal to the currently described Wolf-Hirschhorn syndrome critical regions on 4p16.3. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008a;148C:270–4. [[PubMed](#)]

- South ST, Rope AF, Lamb AN, Aston E, Glaus N, Whitby H, Maxwell T, Zhu XL, Brothman AR. Expansion in size of a terminal deletion: a paradigm shift for parental follow-up studies. *J Med Genet.* 2008b;45:391–5. [[PubMed](#)]
- South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet.* 2008c;16:45–52. [[PubMed](#)]
- Ulualp SO, Wright CG, Pawlowski KS, Roland PS. Histopathological basis of hearing impairment in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Laryngoscope.* 2004;114:1426–30. [[PubMed](#)]
- Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, Matthijs G, de Ravel T, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G. 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. [[PubMed](#)]
- Wright TJ, Ricke DO, Denison K, Abmayr S, Cotter PD, Hirschhorn K, Keinanen M, McDonald-McGinn D, Somer M, Spinner N, Yang-Feng T, Zackai E, Altherr MR. A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region. *Hum Mol Genet.* 1997;6:317–24. [[PubMed](#)]
- Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS.* 2004;8:345–8. [[PubMed](#)]
- Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, Selicorni A, Tenconi R, Zappala A, Battaglia A, Di Rocco M, Palka G, Pallotta R, Altherr MR, Neri G. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;94:254–61. [[PubMed](#)]
- Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Butte C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapeo del fenotipo del síndrome de Wolf-Hirschhorn fuera de la región crítica WHS actualmente aceptada y definición de una nueva región crítica, WHSCR-2. *Am J Hum Genet.* 2003; 72:590-7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]

- Zollino M, Lecce R, Selicorni A, Murdolo M, Mancuso I, Marangi G, Zampino G, Garavelli L, Ferrarini A, Rocchi M, Opitz JM, Neri G. Un doble desequilibrio cromosómico críptico es un factor importante para explicar la variabilidad fenotípica en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:797-804. [[PubMed \(en inglés\)](#)]
- Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. Sobre la nosología y patogenia del síndrome de Wolf-Hirschhorn: análisis de correlación genotipo-fenotipo de 80 pacientes y revisión de la literatura. *Am j med genet c semin med genet.* 2008; 148C:257-69. [[PubMed \(en inglés\)](#)]
- Zollino M, Orteschi D, Rutter M, Pfundt R, Steindl K, Cafiero C, Ricciardi S, Contaldo I, Chieffo D, Ranalli D, Acquafondata C, Murdolo M, Marangi G, Asaro A, Battaglia D. Las deleciones inusuales de 4p16.3 sugieren una región cromosómica adicional para el trastorno convulsivo asociado al síndrome de Wolf-Hirschhorn. *Epilepsia.* 2014; 55:849-57. [[PubMed \(en inglés\)](#)]

[Derechos de autor](#) © 1993-2024, Universidad de Washington, Seattle. GeneReviews es una marca registrada de la Universidad de Washington, Seattle. Todos los derechos reservados.