



Mi Universidad

Síndrome Wolf Hirschom

Damaris Yamileth Espinosa Albores

Parcial IV

Genética humana

QFB. Hugo Nájera Mijangos

Licenciatura en Medicina Humana

Tercer Semestre grupo "C"

Comitán de Domínguez, Chiapas a 21 de noviembre de 2024.

Índice

Introducción	3
Clinica.....	3
Dx de laboratorio	8
Tratamiento	8
Cariotipo	9
Artículo	9
Bibliografía.....	14

Introducción

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una de esas condiciones genéticas raras que a veces parecen un rompecabezas complicado. Básicamente, ocurre porque falta un pedacito del cromosoma 4, lo que provoca una serie de características y desafíos muy particulares.

Las personas que nacen con este síndrome suelen tener ciertos rasgos faciales que llaman mucho la atención, como una carita en forma de casco de guerrero griego, con ojos grandes y separados, una nariz ancha y una frente prominente. Pero no solo se trata de su apariencia, también enfrentan otros retos importantes.

Por ejemplo, su crecimiento suele ser más lento de lo normal, tanto dentro del vientre de la mamá como después de nacer. Además, pueden tener dificultades para aprender, comunicarse y desarrollar habilidades como caminar o hablar. En algunos casos, también presentan problemas de salud como convulsiones, debilidad muscular y malformaciones en órganos internos.

Lo interesante de este síndrome es que, aunque se presenta de manera única en cada persona, hay ciertos patrones comunes que permiten identificarlo. Eso sí, no es algo que se pueda prevenir, ya que ocurre por una alteración genética espontánea, no por algo que los papás hayan hecho o dejado de hacer.

A pesar de los retos, las personas con este síndrome y sus familias demuestran una increíble capacidad de adaptación. Con un buen diagnóstico, terapias especializadas y mucho amor, estas personas pueden desarrollar su propio camino en la vida, rompiendo barreras y cambiando percepciones. Es un ejemplo claro de cómo la genética puede ser compleja, pero no define por completo el potencial humano.

Clinica

Los síntomas de este síndrome varían de persona a persona según el tamaño y la deleción del cromosoma 4.

- **Características faciales distintivas:** frente alta, puente nasal ancho y plano, microcefalia (cabeza pequeña), y ojos muy separados. Microcefalia



-
- Anomalías oculares que pueden incluir:
- Movimientos anormales como girar los ojos hacia adentro o hacia afuera

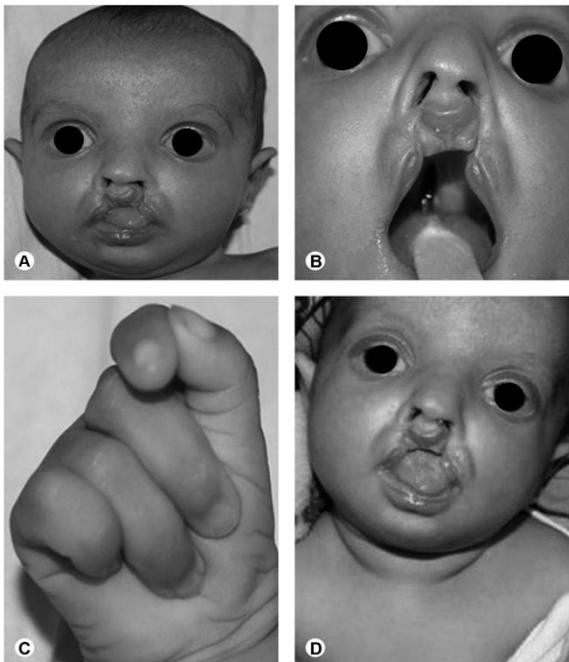


- Párpados caídos
- Malformaciones oculares

- Anomalías de las orejas



- Orejas de implantación baja
- Orejas pequeñas
- Marcas u hoyuelos en las orejas
- Labio y/o paladar (techo de la boca) hendidos



- Anomalías del pene, los testículos o la vagina
- Anomalías de los riñones
- Problemas de los huesos

- Problemas de los dientes



- **Retraso en el crecimiento:** desde el nacimiento, los individuos pueden tener bajo peso y talla inferior a la media. Este retraso en el crecimiento suele persistir durante la infancia y la adolescencia.



- **Retraso en el desarrollo:** los niños con esta condición frecuentemente muestran retrasos en alcanzar hitos del desarrollo, como sentarse, caminar y hablar.



- **Convulsiones:** muchas personas con esta enfermedad sufren de convulsiones que pueden variar en frecuencia y severidad.
- **Problemas de alimentación:** dificultades para alimentarse son comunes debido a problemas musculares y de coordinación que afectan la succión y la deglución.
- **Anomalías esqueléticas:** algunas personas pueden presentar malformaciones en la columna vertebral, como escoliosis, o en otras estructuras óseas.

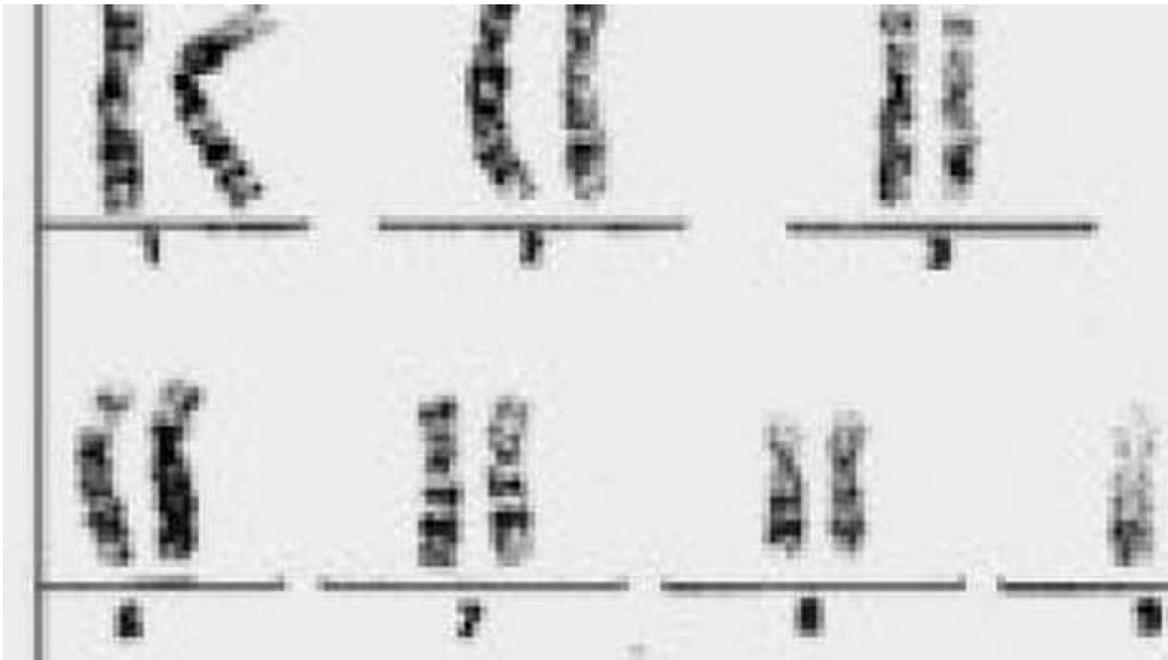


- **Problemas cardíacos:** un porcentaje significativo de pacientes puede tener defectos cardíacos congénitos que requieren atención médica continua.

Dx de laboratorio

se confirma mediante la detección de una deleción de la región crítica del síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHSCR) mediante análisis citogenético (cromosómico). El análisis citogenético convencional (cariotipo) detecta menos de la mitad de las deleciones que causan WHS. La la hibridación fluorescente in situ (FISH), que utiliza una sonda WHSCR tiene una tasa de detección mucho mejor que el cariotipo estándar y detectará a la mayoría de los pacientes.

la prueba de diagnóstico de elección es la micromatriz cromosómica, que detecta esencialmente todas las deleciones del WHSCR y define el tamaño de la deleción.



Tratamiento

En algunos casos, se puede considerar la cirugía para corregir problemas como defectos cardíacos, estrabismo, escoliosis, y malformaciones como paladar o labio hendidos.

La función renal debe controlarse de forma continua. Todos los pacientes se benefician de un apoyo integral de desarrollo y rehabilitación que incluye: terapia de alimentación, comunicación asistida, habla, fisioterapia, terapia ocupacional y apoyo escolar.



Cariotipo

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) es un trastorno cromosómico muy raro causado por la falta de una pieza (deleción parcial o monosomía) del brazo corto (p) del cromosoma 4.



Artículo

Síndrome de Wolf-Hirschhorn por translocación; reporte del caso

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una enfermedad genética polimalformativa, también conocida como Síndrome 4p-, debido a la microdeleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4, específicamente por la pérdida de genes contiguos localizados en 4p16.3¹. Fue descrito por primera vez en 1.961 por Cooper y Hirschhorn, posteriormente, en 1965 por Wolf et al. La frecuencia de presentación de este Síndrome es de 1 en 20.000 a 50.000 nacidos vivos, presentando el doble de frecuencia en mujeres que en varones².

Los pacientes con SWH se caracterizan por tener un fenotipo facial peculiar y rasgos craneofaciales típicos en la infancia que consiste en la apariencia de "casco de guerrero griego" de la nariz (puente ancho de la nariz que continúa hasta la frente, cejas arqueadas, hipertelorismo, *filtrum corto* y micrognatia), discapacidad intelectual, retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, retraso del desarrollo psicomotor, epilepsia, dificultades de alimentación, defectos cardíacos congénitos, pérdida de audición, anomalías esqueléticas, malformaciones renales y del tracto urinario y anomalías oftalmológicas y dentales³.

En relación a la porción del cromosoma 4 que se selecciona en estos pacientes, reportes sobre esta enfermedad, sugieren que el tamaño de la región seleccionada varía entre las personas afectadas, las deleciones más grandes tienden a provocar discapacidades intelectuales y características físicas más graves, presentan una variabilidad fenotípica en función a la gravedad. Los reordenamientos que involucran al brazo corto del cromosoma 4 y que son de *novo*, ocurren con mayor frecuencia en la meiosis paterna, supone en gran medida a deleciones aisladas, sin embargo, se han descrito pacientes *de novo* portadores de translocaciones desequilibradas entre los brazos cortos de los cromosomas 4 y 8 con alta frecuencia y de origen materno⁴. La deleción 4p es posible detectar por citogenética convencional en asociación con el fenotipo característico, pero la microdeleción cromosómica solo es factible detectar a través de la técnica de Hibridación in situ por fluorescencia (FISH), que se utiliza para la confirmación del diagnóstico, facilitando de esa manera el tratamiento y lograr una mejor esperanza de vida de los pacientes, es por eso que el FISH se ha convertido en una herramienta importante para detectar y controlar una terapia específica para este tipo de enfermedad genética⁵.

En la Argentina, alrededor del 80% de los casos reportados son esporádicos y el 20% se originan a partir de un rearrreglo familiar balanceado (Medina, Rojas, Guevara, Cañizales, & Jaimes, 2008). Este trabajo tiene como propósito describir el caso de una niña de 7 meses de vida con sospecha clínica de ser portadora del Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 7 meses de vida derivada al Laboratorio de Citogenética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción en Paraguay (IICS - UNA), por presentar malformaciones diversas y alimentación nasogástrica, con sospecha de Síndrome de Wolf-Hirschhorn. La madre con

20 años y el padre con 26 años, sanos, no consanguíneos, refieren no haber tenido exposición a teratógenos. La niña es producto de un primer embarazo, nacida a término con 41 semanas de gestación, 2.320 g de peso e hipotonía generalizada. Al examen físico presentó microcefalia y foramen oval permeable, puente nasal chato, hipertelorismo, orejas dismórficas y de implantación baja, paladar hendido y retardo psicomotor ([Figura 1](#) y [2](#)). La presión pulmonar y el ritmo cardíaco normal con buena contractilidad. Para el diagnóstico citogenético, a la niña se le realizó el estudio cromosómico estándar (cariotipo) y la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) para microdelección del cromosoma 4p16. Para el FISH, se utilizó el protocolo de Sondas “Vysis” (Abbott Molecular Inc., USA), la sonda utilizada fue Vysis LSI IGH/FGFR3 DCDF para la región 4p16 spectrum Orange y 14q32 LSI IGH spectrum Green. Con las técnicas citogenéticas convencionales, se observó en el 100% de las células analizadas una translocación desequilibrada en el brazo corto del cromosoma 4, región 4p16.3, con una pieza extra de otro cromosoma de origen desconocido, resultado el Cariotipo: 46,XX,der(4)t(4p;?)(p16.3;?) ([Figura 2](#) y [3](#)). Y con el FISH, en el 100% de las células analizadas se observó una señal de espectro naranja para LSI FGFR3 (4p16.3) y dos señales de espectro verde para LSI IGH (14q32), la nomenclatura resultó: ishdel(4)(p16.3)(FGFR3-) ([Figura 4](#) y [5](#)). Ninguna anomalía fue observada en los cromosomas de los progenitores. Cariotipo de la madre: 46,XX Cariotipo del padre: 46,XY.



Figura 1 Se muestra la típica facies en casco de guerrero griego, caracterizado por puente nasal amplio que se extiende a la región frontal, se evidencia hipertelorismo.



Figura 2 Microcefalia, micrognatia y orejas dismórficas.



Figura 3 Metafase con Bandas G.

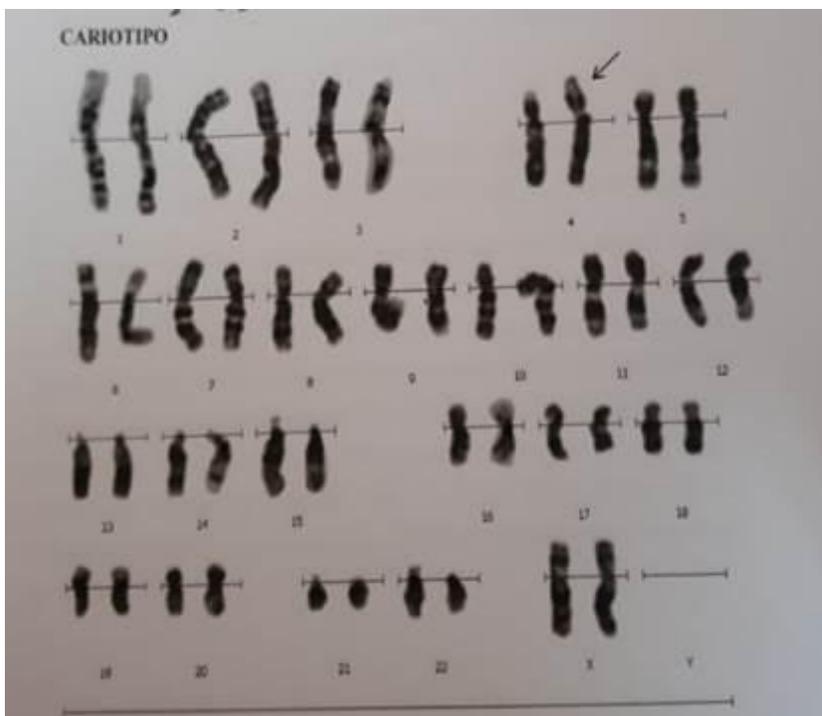


Figura 4 Kariograma donde se señala la translocación desequilibrada del brazo corto del cromosoma 4, región 4p16.3, con una pieza extra de otro cromosoma de origen desconocido. Cariotipo: 46,XX, der(4)t(4p;?)(p16.3;?).

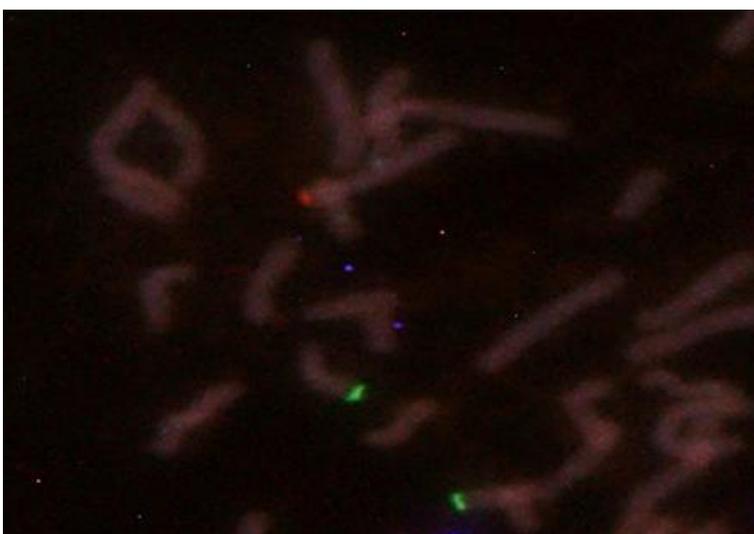


Figura 5 Se observa una señal de espectro naranja para LSI FGFR3 (4p16.3) y dos señales de espectro verde para LSI IGH (14q32). ISCN (Nomenclatura): ish del(4)(p16.3)(FGFR3-).

DISCUSIÓN

El caso que se presenta como Síndrome de Wolf Hirschhorn, enfermedad que implica deleciones de tamaño variable en la región 4p16.3, está ubicada dentro del grupo de enfermedades raras⁶. En el cariotipo de la paciente se observó que el brazo corto de uno de los cromosomas 4 se encontraba aumentado de tamaño, suponiendo la presencia de una duplicación o translocación, en el análisis de las metafases con Bandas G, en primer lugar se descartó la duplicación porque con el FISH se detectó la microdelección, quedando el cromosoma 4 alterado como portador de una translocación, pero no se ha podido identificar con que otro cromosoma se produjo la translocación. A fin de determinar el origen de la translocación, se procedió a realizar el cariotipo a los padres, en quienes sus cariotipos resultaron normales, por lo cual queda también establecido que se trata de un caso *de novo*, siendo una de las causas más frecuentes de los casos del síndrome de Wolf- Hirschhorn⁷. Queda confirmada de esta manera la importancia de la realización de la técnica de Hibridación in situ fluorescente (FISH) en el caso de enfermedades raras, para una mayor confirmación, en el caso de una microdelección⁸. Para estudios futuros la prueba de FISH de Painting o de Pintado cromosómico podría ser útil para determinar el origen de la translocación.

Bibliografía

- <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/wolf-hirschhorn-syndrome/#symptoms>
- <https://clnicauner.es/sindrome-de-wolf-hirschhorn/#:~:text=Diagn%C3%B3stico%20del%20s%C3%ADndrome%20de%20Wolf%20Hirschhorn&text=Para%20confirmar%20el%20diagn%C3%B3stico%2C%20se,brazo%20corto%20del%20cromosoma%204.>
- http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032021000200142