FUCS

Repertorio de Medicina y Cirugía

Vol. 34
N°2 . 2025

ISSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

Reporte de caso

Síndrome de Wolf-Hirschhorn: variante de localización cromosómica clásica, primer caso reportado en población pediátrica colombiana

Wolf-Hirschhorn syndrome: a classical chromosomal localization variant: first case reported in the colombian pediatric population

Pedro José Baquero MD[a]
Angela María Giraldo MD[b]
Gloria Liliana Porras MD[c]

[a] *Residente en Pediatría. Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.*
[b] *Pediatra, Directora Programa de Especialización en Pediatría Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.*
[c] *Genetista. Clínica Comfamiliar. Pereira, Colombia.*

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) (OMIM: #194190-ORFA: 280) es una afección genética poco frecuente, caracterizada por la deleción parcial y distal del brazo corto del cromosoma 4. Los rasgos faciales dismórficos, el retraso del neurodesarrollo y el compromiso cardiovascular, genitourinario y osteomuscular, forman parte del espectro clínico. *Presentación del caso:* paciente de 10 años de edad con antecedente de glaucoma congénito bilateral con oculoplastia ya realizada, luxación bilateral de cadera, retraso en el neurodesarrollo y baja talla sindromática con dismorfismo facial típico en "guerrero griego", por lo que se sospechó SWH. Se solicitó la realización de *array* de hibridación genómica en el cual se destaca deleción del cromosoma 4 en localización cromosómica 15.33, con coordenadas genómicas 11881248- 12219794 compatible con SWH. *Discusión:* teniendo en cuenta la localización cromosómica típica del SWH, se encontró en la literatura la posibilidad del mismo en localizaciones diferentes, relacionadas con aumento del espectro clínico como se evidencia en

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 31 de 2022
Fecha aceptado: abril 24 de 2023

Autor para correspondencia.
Dr. Pedro José Baquero
pedrobaquerom@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1419

nuestro paciente. *Conclusiones:* la detección temprana de los casos con un cuadro clínico compatible con SWH, ha demostrado utilidad para la implementación temprana del perfil del panel de estudios genéticos disponibles en la actualidad y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, secundario a intervenciones tempranas.

Palabras clave: síndrome de Wolf-Hirschhorn, enfermedad congénita, avances en tecnología citogenómica.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ABSTRACT

Introduction: Wolf-Hirschhorn (WHS) (OMIM: #194190-ORFA: 280) is a rare genetic disorder, resulting from a partial and distal deletion on the short arm of chromosome 4. Its clinical spectrum includes dysmorphic facial features, neurodevelopmental delay and cardiovascular, genitourinary tract and musculoskeletal anomalies. *Case presentation:* 10-year-old patient with a history of bilateral congenital glaucoma, with prior oculoplastic surgery, bilateral hip dislocation, neurodevelopmental delay, and syndromic short stature featuring the typical "Greek warrior helmet" facial dysmorphism, which suggested WHS. A genomic hybridization array was conducted, showing chromosome 4 deletion in chromosomal location 15.33, in the 11881248- 12219794 genomic region, compatible with WHS. *Discussion:* considering the typical chromosomal location of WHS, the literature describes the possibility of finding said deletion in various chromosomal locations, related to an increase in the clinical spectrum, as evidenced in our patient. *Conclusions:* early detection of cases featuring clinical manifestations compatible with WHS, has proved useful for the early implementation of currently available profiler genotype expression arrays, thus allowing early interventions which positively impact patients´ quality of life.

Key words: Wolf-Hirschhorn syndrome, congenital disease, advances in cytogenomics technology.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El síndrome genético de Wolf-Hirschhorn (SWH) (OMIM: #194190-ORFA: 280) también conocido como síndrome 4p, es poco frecuente, con una incidencia de 1:20.000-50.000 nacimientos y una relación de presentación 2:1 con predominio del sexo femenino. Se caracteriza por la deleción parcial y distal del brazo corto del cromosoma 4, la cual puede clasificarse según la pérdida del segmento cromosómico q11-q31 (intersticial) y q32-q35 (terminal). Cursa con alteraciones dismorfológicas que pueden orientar al diagnóstico desde la edad pediátrica. Los rasgos faciales dismórficos, el retraso del neurodesarrollo, así como el compromiso cardiovascular, genitourinario y osteomuscular, forman parte del espectro clínico de esta entidad.[1-2]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 10 años de edad procedente del área urbana, sin antecedentes perinatales de riesgo o consanguinidad, fruto de un primer embarazo, nacido por cesárea debido al estado fetal no tranquilizador, con asfixia perinatal, estadio Sarnat I, con requerimiento de estancia hospitalaria durante cuatro días en unidad neonatal. Antecedente de glaucoma congénito bilateral con oculoplastia ya realizada, luxación bilateral de cadera, retraso en el neurodesarrollo y baja talla sindromática. Lo remiten al servicio de genética por dimorfismo facial, alteraciones osteomusculares y válvula mitral mixomatosa en el ecocardiograma.

Al examen físico de ingreso se aprecian alteraciones faciales dadas por hipertelorismo, telecanto, hipoplasia maxilar con aplanamiento del tercio medio facial, frente prominente, puente nasal ancho y plano, microdontia, retraso en el desarrollo psicomotor, talla baja sindrómica y aspecto craneal en *casco de guerrero griego* (**figura 1**), por lo que se sospechó SWH. Se solicitó la realización de *array* de hibridación genómica comparada como primera prueba, dado el rendimiento del mismo para la detección de este tipo de alteración. El reporte destaca deleción del cromosoma 4 en localización cromosómica 15.33 con coordenadas genómicas 11881248-12219794.

Figura 1. Aspecto craneal de guerrero griego. Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

La primera descripción del síndrome de Wolf-Hirschhorn fue en 1961 por Cooper y Hirschhorn, cuando presentaron el primer caso de un paciente pediátrico con una apariencia clínica desde el nacimiento con múltiples defectos de línea media, retraso en el desarrollo y epilepsia de difícil control. La descripción de Wolf de un paciente pediátrico con características similares a las presentadas por Cooper y Hirschhorn con una mejor descripción de las dismorfologías a nivel facial, permitió su inclusión en la nomenclatura de esta patología.[1-3]

El segmento con deleción en la mayoría de los casos se caracteriza por la pérdida de la mayoria de terminales del brazo corto del cromosoma 4, con compromiso de las bandas 4p 15.1-15.2. El desarrollo de nuevas técnicas moleculares permitió destacar el segmento 4p16 con el fenotipo típico relacionado con el SWH, caracterizado por retraso del crecimiento fetal y posnatal, déficit del neurodesarrollo, malformaciones cráneo-faciales y convulsiones de difícil manejo. Teniendo en cuenta la localización cromosómica típica del SWH, se revisó en la literatura encontrando la posibilidad del mismo en localizaciones diferentes, relacionadas con aumento del espectro clínico. Dentro de esta entidad, como lo presentado en el paciente de este caso, hay similitudes con los primeros reportes por la presencia de la alteración en el segmento 15.33. En la clínica la afectación intersticial (q11-q31) cursa con marcada alteración cráneofacial caracterizada por microcefalia, labio superior corto, mentón pequeño, rasgos típicos de guerrero griego, compromiso cardiovascular y en menor porcentaje anomalías oculares incluyendo hipertelorismo, estrabismo, errores refractivos, microcórnea, glaucoma y quistes oculares colobomatosos, como los presenta el paciente. [1,4-6]

El rendimiento de las pruebas moleculares disponibles detecta cerca de 50% de los casos. La ampliación del perfil de detección a través de FISH con inclusión de micromatriz cromosómica aumenta la capacidad de detección a más de 95%, lo cual ha permitido el reconocimiento de deleciones atípicas, las cuales se relacionan con fenotipos leves o atípicos como es el caso presentado. Dentro de las deleciones del cromosoma 4, 55% de los pacientes no presentan otra alteración genética fuera de la deleción, en el grupo restante es posible que haya cromosoma 4 en anillo, mosaicismo del cromosoma 4 o derivación de este como resultado de una traslocación desequilibrada.[1,2,7]

En 2019 en la reunión internacional sobre el SWH, se destacó la importancia que tienen las deleciones atípicas, como marco de conocimiento para el desarrollo de nuevas técnicas moleculares que permitan extender el panel de genes comprometidos en el SWH. En la actualidad los genes CPLX1, CTBP1, FGFRL1, LETM1, NSD2 se reconocen dentro de la variante típica del SWH, sin embargo la falta de relación de deleción con un gen puntual no descarta la posibilidad del SWH ante un cuadro clínico sugestivo, dado el potencial multigenético que ha demostrado tener esta entidad, lo que conduciría a la detección de variantes atípicas como la presenta este caso.[1,8,9]

La determinación de la longitud dentro del tipo de deleciones, incluida las atípicas, han llevado a relacionarla con la gravedad del SWH y puede extenderse desde menos de dos megabytes (mb) hasta 20 mb. Los valores menores de cuatro mb, como en el paciente (0.339 mb), suelen tener fenotipos más leves con menor grado de compromiso en otros sistemas, como el cardiovascular o el renal. Sin embargo, es posible que curse con otras alteraciones como el prolapso de válvula mitral y el glaucoma bilateral congénito.[1,7,9] Gracias a los programas de rehabilitación y seguimiento de los pacientes con SWH, la mayoría llegan a la edad adulta, aunque solo 30% son independientes para realizar las actividades cotidianas.[8,9]

CONCLUSIONES

La detección temprana de los casos con un cuadro clínico compatible con SWH, ha demostrado utilidad para la implementación temprana del perfil del panel estudios genéticos disponibles. El reciente reconocimiento de la micromatriz cromosómica ha mejorado la detección de los pacientes, que con otro tipo de técnicas no logran llegar al diagnóstico molecular definitivo. El diagnóstico oportuno se relaciona con mejoría en la calidad de vida y disminución de la progresión de las complicaciones asociadas con esta entidad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

DECLARACIÓN ÉTICA

Los autores solicitaron el consentimiento informado al paciente del presente artículo para su publicación.

REFERENCIAS

1. Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. Am J Med Genet A. 2021;185(9):2748–55. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62341.
2. Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, et al. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. Children. 2021;8(9):751. https://doi.org/10.3390/children8090751.
3. Mbuyi-Musanzayi S, Lumaka A, Kasole T, Ilunga E, Asani B, Tshilobo P, et al. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Data from a First Case Diagnosed in Central Africa. J Pediatr Genet. 2017;6(3):186–90. https://doi.org/10.1055/s-0037-1599194.
4. Buddhdev PK, Sabir A, Kokkinakis M, Irving M, Norman-Taylor F. Hip displacement in WOLF–HIRSCHHORN syndrome: Report on three cases and review of associated musculoskeletal pathologies. Am J Med Genet A. 2020;182(6):1449–53. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61573.
5. Zorlu P, Eksioglu AS, Ozkan M, Tos T, Senel S. A rare subtelomeric deletion syndrome: Wolf Hirschhorn syndrome. Genet Couns. 2014;25(3):299–303.
6. Nevado J, Ho KS, Zollino M, Blanco R, Cobaleda C, Golzio C, et al. International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: Update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay. Am J Med Genet A. 2020;182(1):257–267. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61406.
7. Siew JX, Yap F. Growth trajectory and pubertal tempo from birth till final height in a girl with Wolf-Hirschhorn syndrome. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018;2018:18-0001. https://doi.org/10.1530/EDM-18-0001.
8. Xia C, Kumar D, You B, Streck DL, Osborne L, Dermody J, et al. Wolf-Hirschhorn Syndrome with Hyperparathyroidism: A Case Report and a Narrative Review of the Literature. J Pediatr Genet. 2021;(2). https://doi.org/10.1055/s-0041-1729751.
9. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169(3):216–23. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31449.