

# REPORTE DE CASO CLÍNICO

## Síndrome de Wolf-Hirschhorn. A propósito de un caso con un cromosoma 4 con satélites

MsC. Carlos Ignacio Viñas Portilla.<sup>1</sup> Dra. María Elena de la Torres Santos.<sup>2</sup> MsC. Nereida González García<sup>3</sup> MsC. Viviana Vega Conejo.<sup>4</sup> Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant.<sup>5</sup>

1 Departamento Neurogenética Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN)  
2 Departamento de citogenética. Centro Provincial de Genética de Villa Clara.  
3 Centro Nacional de Genética Médica  
4 Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

---

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) constituye una enfermedad de gran interés neuropediátrico. Su correlación cariotipo –fenotipo se debate hoy día, planteándose dos fenotipos uno “clásico” y otro “medio”, y dos genes candidatos WHSC 1 y WHSC 2. **Caso reporte:** En el presente trabajo se reportan los hallazgos clínicos y citogenéticos en un paciente de 13 años de edad, con cariotipo “sui generis”. 46,XY,4ps, en estudio cromosómico de alta resolución con bandas G y Nor, Se hace una revisión de los diferentes hallazgos clínicos, los estudios citogenéticos y la correlación genotipo-fenotipo de acuerdo a los actuales estudios moleculares, reportados en la literatura. **Conclusiones:** El hallazgo de un cromosoma 4 con satélites, en un paciente con manifestaciones clínicas del síndrome, constituye una evidencia que la entidad es un verdadero síndrome por genes contiguos. Estudios con marcadores moleculares en el mismo, podrían dar más luz en el rol fisiopatológico de los genes WHSC 1 y WHSC 2, planteados en la literatura.

**Palabras clave:** Cromosoma 4, Cromosoma 4 con satélites, Deleción 4p, Retardo del Neurodesarrollo, Síndrome por Genes Contiguos, Síndrome Wolf-Hirschhorn.

### Abstract

**Introduction:** Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS) constitutes an illness of great neuropediatric interest. The correlation cariotype-phenotype in WHS is debated and two phenotypes one “classic” and other “half,” and two genes candidates WHSC 1 and WHSC 2 are reported. **Case report:** in the present article we report the clinical and cytogenetics findings in a 13 year-old patient, with “sui generis” cariotype 46, XY, 4ps in high resolution chromosomal study with G bands and Nor techniques. The different clinical findings, cytogenetics studies and the correlation genotype-phenotype were reviewed and discussed according to the current knowledge. **Conclusions:**The discovery of the chromosome 4 with satellites in patient with clinical manifestations of the syndrome, it constitutes an evidence that the SWH is the true syndrome for contiguous genes. The human genome and molecular markers studies in this case, give us light in the physiological and pathological roles of those genes WHSC 1 and WHSC 2, reported in the literature.

**Keywords:** Chromosome 4, Chromosome 4 with satellites, 4p Deletion, Neurodevelopment Delay, Continuous genes syndrome, Wolf-Hirschhorn Syndrome

---

### Introducción

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) constituye una entidad clínicamente descrita desde 1965, cuando Wolf et al. hicieron el primer reporte del mismo. Actualmente, y debido al desarrollo alcanzado por la citogenética y la biología molecular, especialmente en la última década del siglo XX, se ha logrado una caracterización molecular en el segmento crítico, localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3).<sup>1,2,3</sup>

En el presente trabajo nos proponemos reportar un caso de SWH “sui generis”. Se hace un análisis de la correlación cariotipo-fenotipo en el mismo a través de los estudios citogenéticos y los hallazgos clínicos, así como un estudio comparativo con otros casos reportados en la literatura.

### Reporte del caso

Paciente masculino, mestizo de 13 años de edad. Su madre tenía historia de abortos espontáneos en el primer trimestre del embarazo y tres partos, uno de ellos fue prematuro de 25 semanas, fallecido a los 3 días. El embarazo de este paciente cursó con amenaza de aborto y presión arterial elevada. A las 33 semanas de gestación se presentó el parto, con presentación pelviana.

Su peso al nacer fue de 1840 gramos, a los 4 meses comenzó con crisis de epilepsia, y a los 8 meses se detectó un marcado retardo psicomotor. El examen físico, a los 13 años, arrojó las siguientes características: dismorfia craneofacial dada por: frente amplia, inclinada hacia atrás; puente nasal ancho que se continúa con la frente; acortamiento de la distancia naso-labial; labios muy gruesos, boca grande con mala oclusión dental; orejas en rotación posterior.

El retraso mental era severo y la epilepsia muy rebelde a tratamiento con un patrón de EEG alterado (Figura 1). En el examen físico también se detectó el pie izquierdo varo-equino.

### Estudios citogenéticos

Se realizó el estudio citogenético mediante cultivo de linfocitos en sangre periférica, sin suero exógeno, estandarizada en el laboratorio.<sup>4</sup>

Fueron analizadas, en el propósito, 50 metafases con bandas GTG y en todas se detectó la presencia de un patrón de bandeado en el brazo corto de un cromosoma 4, diferente al patrón normal.

En análisis de metafases de mayor resolución (550 bandas por set haploide) se pudo precisar la presencia de satélites, lo cual fue confirmado con estudio de bandas NOR, según protocolo de trabajo del laboratorio (Figura 2).

La fórmula cromosómica del propósito fue establecida según Sistema de la Nomenclatura Citogenética<sup>5</sup> como: 46, XY, 4ps

No se pudo realizar el estudio a los padres (niño abandonado en institución de Retraso Mental), por lo que no se determinó si el origen de dicho cromosoma fuera el resultado de una translocación familiar.

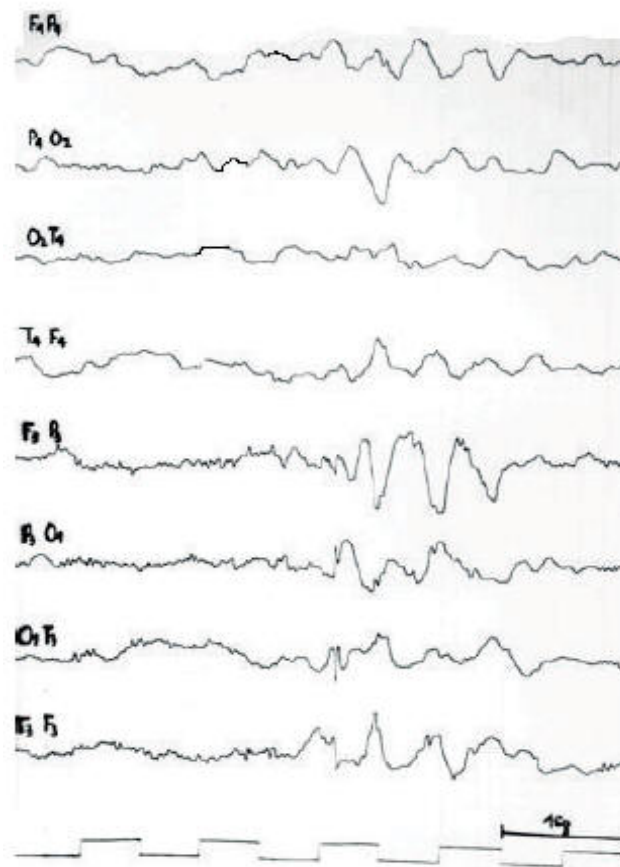


Figura 1: EEG de paciente SWH .Obsérvese actividad paroxística focal occipital izquierdo, con hipersincronización lenta concomitante en región fronto-parietal. Sufrimiento cortical ligero, lateralizado a la derecha y signos de irritación cortical focal del hemisferio izquierdo

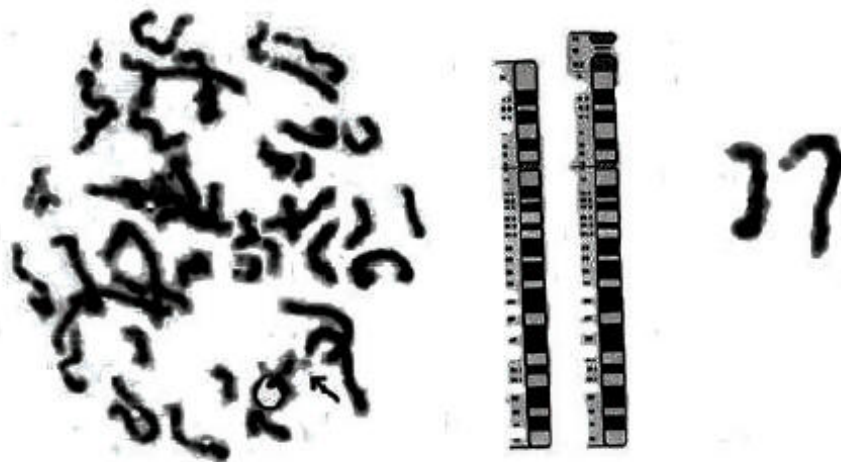


Figura 2: Metafase, idiograma y cariotipo parcial de paciente 46, XY, 4ps.

Hallazgo clínicos	De Grouchy 1984	Mathai 2003	Aslan et al 2003	Titomanlio et al 2004	Propositus
Retardo del crecimiento pre o pos natal	+	+	+	+	+
Microcefalia con fascie Típica "Casco Griego"	+	+	-	+	+
Convulsiones y/o EEG Anormal	+	+	N/A	+	+
Retardo Mental Severo y/o retardo del neurodesarrollo	+	+	N/A	+	+
Hipospadias		+	+	-	-
Defectos de cierre (labio leporino y/o paladar hendido, coloboma de los ojos, epican-	+	+	-	+	+

Tabla 1: Principales características fenotípicas del SWH, reportadas en la literatura y en nuestro caso

### Discusión

En la Tabla 1 se hace un análisis comparativo de los principales características fenotípicas del SWH en la literatura y nuestro propósito.6,7,8,9

En el caso reportado por Aslan et al, 2003, se trata de un diagnóstico prenatal ultrasonográfico a las 29 semanas de gestación, por sospecha de retardo del crecimiento intrauterino, donde se confirmó el mismo y se detectaron irregularidades en la porción distal del pene, testículos no descendidos, así como deformaciones en los pies. Estudios de cordocentesis confirmaron el diagnóstico y revelaron la deleción a nivel de 4p14.8

Hallazgos tales como convulsiones, EEG alterado y/o retraso mental no son valorables en este período de gestación.

Existen evidencias que ubican a la región crítica del SWH en la porción distal del cromosoma 4p (4p16.3). La precisa definición del defecto citogenético permite una correlación genotipo-fenotipo. Actualmente se proponen criterios diagnósticos "mínimos" y, por ende, un llamado fenotipo "clásico" y uno "medio".9

Deleciones menores de 3,5 mb resultan en un fenotipo medio, en el cual algunas malformaciones pueden estar ausentes. Las manifestaciones clínicas que se observan son: dismorfia facial característica, retraso mental y del

crecimiento, hipotonía generalizada.10,11

Estas características se mantienen en nuestro caso y en los reportados en la literatura, y se analizan en la Tabla 1.

Estudios poblacionales recientes han permitido confirmar estos criterios. Shannon et al. determinaron una incidencia al nacimiento de 1/ 95856. No encontraron diferencias significativas entre la sobrevivencia y la talla del segmento cromosómico que falta. (odds ratio 5,7, 95% IC de 1,7 a 19,9).12

Estabrooks et al., en 1995, realizaron estudios de mapeo fenotípico contra segmentos de DNA delecionados, en 4p16.3, en once pacientes con SWH, y lograron una correlación clínica de gran parte de los signos del síndrome. Ellos relacionaron el retraso mental con deleciones más distales en la zona 4p16.3. No observaron correlación entre el tamaño de la deleción y la severidad del retraso mental y del crecimiento. Así mismo, la hipotonía y la microcefalia quedaron mapeadas en una región específica, dentro del segmento 4p16.3.13 Llama la atención que éstos constituyen los llamados criterios mayores en el diagnóstico del síndrome.9

Se plantea que las regiones relacionadas o asociadas a la hipotonía están bien delimitadas; una de éstas entre los marcadores D4F26 y D4590, y la otra en la región proximal a D4S127.13

La microcefalia estuvo asociada en dos regiones también; una de éstas entre los marcadores D4S90 y D4S43, y la otra proximal a D4S127.13

Otras características clínicas han sido mapeadas en regiones más discretas y distales al extremo 4 pter, dentro de la región 4p16.3, como es el caso de la hipospadia, que se encuentra mapeada a 5, 8 mb del extremo 4pter en una región muy discreta del orden de los 3 mb.

En nuestro caso no se observaron malformaciones genitales como hipospadias u otras, lo que induce a pensar que esta zona no está afectada en el rearreglo cromosómico reportado en el presente estudio.

Por otra parte no se pudo demostrar que este cromosoma 4ps fuera el resultado de una translocación familiar, por no estar disponibles los padres. Este hallazgo sugiere ser un derivativo de una translocación familiar, de acuerdo a la historia de abortos y partos prematuros de la pareja.

Recientemente, Zollino y cols. 2003 y Titomanlio y cols. 2004 localizaron, por técnicas de hibridación "in situ" fluorescente, el retraso mental en una zona más discreta de la región crítica 4p16.3, y proponen también dos genes candidatos para el síndrome ( WHSC 1 y WHSC 2). Lo antes expuesto apoya la propuesta de dividir el fenotipo WHS en dos entidades clínicas independientes, lo que constituye uno de los más controversiales temas en el conocimiento del síndrome en la actualidad.3,14

Los puntos de ruptura del rearreglo se localizaron en 4p16 y la banda p11 de un acrocéntrico.

En este caso, el propósito es el resultado de la fecundación de gametos monosómicos 4p16, producto de una segregación meiótica adyacente 1.

La presencia de dichos satélites en 4p sólo aporta la presencia de genes ribosomales, lo cual no contribuye al fenotipo, al menos de forma directa, por lo que en estos casos se manifiestan como una deleción "pura" del segmento cromosómico donde se insertaron los satélites.

Estabrooks et al., 1992, describieron dos familias con satélites en el brazo corto del cromosoma 4 y fue el primer reporte de posible translocación entre un cromosoma acrocéntrico y la región 4p16.3. Lo más llamativo de este hallazgo fue la presencia de un fenotipo normal sin signos de SWH.

Dichos autores especulan sobre la homología de secuencias repetitivas entre las regiones 4p16 y los brazos cortos de cromosomas acrocéntricos como posible explicación del origen en dicho rearreglo.14

En nuestro caso, no se observan todas las características descritas para el síndrome, pero las más típicas y constantes del SWH están presentes, lo que sugiere esta posibilidad diagnóstica, y nos induce a pensar que la pérdida se corresponde con las zonas más distales de la región 4p16.3.

Igualmente podemos inferir que las características del SWH, no presentes en nuestro caso, se corresponden con aquellas mapeadas en la zona no delecionadas proximales al punto de ruptura en la región 4p16.3.

Lo antes expuesto podía ser comprobado por hibridación in situ fluorescente de secuencias teloméricas, y por estudios moleculares con los marcadores D4F26, D4S90, D4S111 y D4S166. Así como con análisis de

microarray CGH de la región 4 p16.

G Van Buggenhout et al. en 2004 , definieron tallas de microdeleciones en 6 casos usando dicha tecnología ,donde se logró discriminar en 4 casos deleciones terminales desde 3.45 Mb (BAC 529E10) hasta 0.4 Mb (BAC 1263C18) y 2 casos con deleciones intracromosómicas de 1.55 Mb (entre BAC 20I20 y PAC 474M20 ) y 1.7 Mb (entre BAC 1197E19 y BAC 529E10 ) lo que facilita la correlación genotipo-fenotipo para el síndrome.15

Estudios mas recientes usando estas tecnologías han aportado luz a la correlación genotipo-fenotipo y a la delineación clínico genética del síndrome.16

Shannon et al., 2002 en un estudio de sobrevivencia y esperanza de vida para el síndrome -en una serie de 159 casos- encontraron una menor sobrevivencia en casos de translocaciones, debido al efecto sumatorio de la trisomía, aportada por el otro cromosoma involucrado, lo cual no se comprueba en nuestro caso de 13 años donde no existe tal efecto por la estar involucrado en la translocación la región de satélites de un cromosoma acrocéntrico como fue discutido anteriormente.12

## Bibliografía

1. Spinner N B, Emanuel BS . Principles and Practice of Medical Genetics. 4a Ed.Churchill Livingtone, New York, 1202-10, 2002.
2. Valente K.D, Fleitas A, Fiore LA, Kim C A. A study of EEG and epilepsy profile in WHS and considerations regarding its correlation with other chromosomal disorders. Brain Dev. 2003 25, 4:283-87.
3. Zollino M, Lecce R, Fiscchetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Butte C, Memo L, Capotilla G, Neri G. Mapping the WHS Phenotype outside the current accepted WHS critical region and defining a new critical region WHSCR-2. Am. J. Hum Genet. 2003, 72, 3:590-97.
4. Vinas-Portilla C, Vega-Conejo V, Zaldivar-Vaillant T. Síndrome Down: A propósito de 2 familias portadoras de translocación 14, 21.Rev.Cubana Pediatr.1999, 71,1:43 -48
5. Nomenclature Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Farminton, S.Karger publishers,Inc.,113,1995
6. De Grouchy J, Turleau C. Atlas de las Enfermedades Cromosómicas 2a Ed. Expansion Scientifique Française. Paris, 32-34,1982
7. Mathai S, Ganguly BB. Wolf-Hirschhorn(4p-) syndrome. Indian Pediatr. Jul 2003; 40(7):681
8. Aslan H, Karaca N, Bassaran S, Ermis H, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of WHS (4p-) in association with congenital hypospadias and foot deformity. Prenatal Childbirth.2003, 3:17-22.
9. Titomanlio L, Romero A, Conti A, Generio R , Salerno M , De Brasi D, Nitsch L , Del Giudice E . Mild Wolf-Hirschhorn phenotype and parcial gh deficiency in a patients with a 4p terminal deletion. Am J. Med Genet 2004, 127 A2:197 -200.
10. Gandelman KY, Gibson L, Stephen Meyn M, Yang-Feng T. L. Molecular Definition of the Smallest Region of Deletion overlap in the WHS. Am. J .Hum. Genet 1992, 51:571-78
11. Zollino H, Di Stefano C, Zampino G , Hastriacovo P, Wright T , Jorge G , et al. Genotype-phenotype correlations in clinical diagnostic criteria in WHS syndrome. Am .J. Med. Genet 2000, 94:254-61
12. Shannon N L, Malthy E L , Righy AS , Quarell QW. Epidemiological study of Wolf - Hirschhorn syndrome: life expecting and cause of mortality .J. Med. Genet 2001, 38:674 -79.
13. Estabrooks L.L, Rao. K.W .Priscoll D.A, Aylsworth A.S. Preliminary Phenotypic Map of Chromosome 4p16 based on 4p Deletions. Am. J. Med. Genetic1995, 57:581-86
14. Estabrooks L.L, Lamb A.N, Kirkmam H.N, Callaman N, Rao,K.W. A molecular deletion of distal chromosome 4p in two families with a satellite chromosome 4 lacking the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. Am.J.Hum.Genet.1992, 51: 971-78
15. 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.
16. Chao A, Lee YS, Chao AS, Wang TH, Chang SD. Microarray- based comparative genomic hybridization analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome in a fetus with deletion of 4p15.3 to 4pter. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006; 76(10):739-43.