

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO.**SYNDROME OF WOLF- HIRSCHHORN: CASE REPORT.**Gilberto **PASCOLAT**¹, Fernanda Bonilla **COLOMÉ**², Talita Ribeiro da **SILVA**³,
Carlos Fernando **FAXINA**³, Hugo Akio **HASEGAWA**³.

Rev. Méd. Paraná/1462

Pascolat G, Colomé FB, Silva TR, Faxina CF, Hasegawa HA. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):67-69.

RESUMO - **INTRODUÇÃO:** A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é uma anomalia genética caracterizada pela deleção terminal do braço curto do cromossomo 4(4p16.3), cursando com deficiência mental e crises convulsivas. O estudo genético é fundamental para a correta caracterização sindrômica, diagnóstico e avaliação prognóstica. **RELATO DE CASO:** masculino, três anos, diagnosticado com SWH por meio de cariótipo, apresenta perímetro cefálico reduzido, baixa implantação de orelhas, macroglossia, epicanto, hipertelorismo e hipoplasia de gônadas. **DISCUSSÃO:** Dentre as manifestações clínicas, o hipertelorismo, epicanto e microcefalia são as mais expressivas, e o diagnóstico só é endossado por meio do cariótipo, permitindo-se assim realizar um seguimento mais dirigido. **CONCLUSÃO:** A SWH refere-se a uma doença genética rara, com prognóstico reservado e que necessita de diagnóstico precoce, a fim de permitir delinear um plano terapêutico estratégico, alcançando desse modo, um seguimento mais dirigido e uma melhor qualidade de vida ao doente e seus familiares.

DESCRITORES - Genética, Cariótipo, Síndrome de Wolf-Hirschhorn.**INTRODUÇÃO**

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) foi descrita simultaneamente por Karl Ulrich Wolf e Hirschhorn no ano de 1965 como uma anomalia genética caracterizada pela deleção terminal do braço curto do cromossomo 4(4p16.3). Tal deleção determina manifestações clínicas diversas que podem levar a morte já nos primeiros anos de vida. Sua incidência ao nascimento é de aproximadamente 1:50.000 à razão de 2 meninas:1 menino^{1,2,3}.

Essas crianças apresentam uma deficiência mental profunda e tendem a apresentar estado de mal epilético e convulsões motoras. Os que sobrevivem além da primeira infância persistem com um lento crescimento e são mais propensos a infecções do trato respiratório. O fenótipo não varia de acordo com o tamanho da deleção, a qual pode variar desde a deleção de metade do braço curto até uma pequena deleção citogeneticamente indetectável. Nesses últimos casos, há a suspeita clínica do distúrbio, contudo, os estudos cromossômicos padrões

são normais. Uma deleção molecular no braço curto do cromossomo 4 na 4p16.3, região crítica para a determinação do fenótipo, pode ser frequentemente detectada através da análise da hibridização fluorescente in situ (FISH)⁴.

Dessa forma, o estudo genético é fundamental para a correta caracterização sindrômica, para determinação do diagnóstico e para a avaliação prognóstica. Várias são as manifestações clínicas desta anomalia, entre elas o retardo mental severo, hipotonia muscular, microcefalia, crises convulsivas, cardiopatias congênitas, anomalias esqueléticas, renais, dentais e oftálmicas, atraso do crescimento pré e pós natal, dificuldade de alimentação, lábio leporino e/ou fissura palatina, estrabismo, rima bucal voltada para baixo, apêndices ou fossetas pré-auriculares, orelhas displásicas, comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor e menos frequentemente déficits imunitários. Algumas patologias como Síndrome de Opitz G e a Síndrome de Smith-Lemli Opitz (SLO) são diagnósticos diferenciais da SWH^{5,6}.

As alterações fetais comumente identificadas no diagnóstico pré-natal (DPN) são o atraso do cres-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Pediatra do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Residente do segundo ano de Pediatria.

3 - Acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

cimento intrauterino, lábio leporino e anomalias cardíacas⁷. O diagnóstico essencialmente clínico da SWH não é válido sem a confirmação diagnóstica por meio de análise citogenética e/ou molecular, devido à diversidade de apresentação sindrômica que varia conforme o crescimento fetal⁸.

O risco de recorrência familiar depende do mecanismo que originou a deleção. O cariótipo, FISH, MLPA e array-CGH são as ferramentas de análise utilizadas, sendo a última considerada de 1ª linha⁹. Nota-se que a deleção envolve 1\3 a 2\3 do braço curto do cromossomo 4, mas é a região 4p 16.3 a determinante do fenótipo. Em casos de translocação familiares, que representam 13%, a deleção materna é superior à paterna (2:1), enquanto na deleção de novo, que corresponde a 87% dos casos, a origem do cromossomo herdado é paterna em aproximadamente 80% das vezes⁶.

Não existe um tratamento específico para a doença, esse depende das características clínicas da síndrome, sendo reduzida a expectativa de vida, especialmente em pacientes com complicações cardiorrespiratórias¹⁰. A terapia de suporte é voltada à reabilitação, fonoaudiologia, drogas antiepilépticas, alimentação por sonda gástrica ou gastrostomia¹¹.

RELATO DE CASO

Masculino, três anos, vem ao setor de pediatria acompanhado pela avó para resolução de hemangioma congênito indolor a palpação com crescimento progressivo em região nasal direita. Filho de usuária de drogas nasceu via parto cesárea após tentativa de aborto, sem idade gestacional conhecida, com 1940 gramas, APGAR 04/08, perímetro cefálico de 31 cm e 42 cm de comprimento. Logo após o parto foi diagnosticado com displasia de quadril e pé direito torto congênito corrigido cirurgicamente antes do primeiro ano de idade.

IMAGEM 1 - PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN COM ORELHAS DE BAIXA IMPLANTAÇÃO, HEMANGIOMA CONGÊNITO EM REGIÃO NASAL DIREITA, EPICANTO E HIPERTELORISMO.



Paciente com fenda palatina apresentou dificuldade para se alimentar logo nos primeiros dias de vida, ingerindo alimentos sólidos somente após o primeiro ano e meio de vida. Com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor sustentou a cabeça com um ano, sentou-se com apoio com um ano e meio e sem apoio com

dois anos de vida. Em acompanhamento com a fisioterapia, com três anos de idade, apresenta MMII com força muscular e tônus diminuídos, não se sustenta em pé e não caminha.

Por volta de um ano de idade começou a apresentar desmaios e crises tônico-clônicas generalizadas, estando em uso de fenobarbital 40 gotas/dia e ácido valpróico 5mg/Kg/dia. Avó relata que crises tônico-clônicas ocorrem diariamente, sendo que a última crise de mal convulsivo ocorreu há três meses.

Paciente desenvolveu dois quadros de pneumonia, com dois e três anos de idade, evoluindo para parada cardiorrespiratória por consequência do primeiro quadro.

TABELA 01 - LAUDO DE EXAMES

EXAME	LAUDO
ECO CARDIO	S/ alterações
ECO ABDOMINAL	S/ alterações
ECO VIAS URINÁRIAS	S/ alterações
ECG	S/ alterações
DOPPLER DE PARTES MOLES / TECIDOS DA FACE	Hemangioma de alto fluxo
CARIÓTIPO	S/ alterações

Fonte: exames realizados durante o internamento

Aos três anos, observam-se ainda perímetro cefálico diminuído (43,8cm), baixa implantação de orelhas, macroglossia, epicanto, cantos da boca voltados para baixo, face de capacete de guerreiro grego, hipertelorismo e hipoplasia de gônadas. O diagnóstico de SWH não foi confirmado por meio de cariótipo.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Wolf – Hirschhorn (WHS), é uma doença genética rara causada por deleção do braço curto do cromossomo 4 com alteração do gene WHSC, ocasionando um comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões e traços faciais peculiares, além de um grave comprometimento da qualidade de vida da criança e até a morte^{4,10,12}.

Dentre as manifestações clínicas, o hipertelorismo, epicanto e microcefalia são as manifestações mais expressivas da síndrome¹, sendo elas identificadas no paciente do presente estudo.

Em relação ao diagnóstico, a suspeita clínica se mantém com a contemplação de baixo peso ao nascer, hipotonia, crises convulsivas, microcefalia com assimetria craniana (em capacete de guerreiro), hipertelorismo, fissuras palpebrais, boca em forma de carpa, implantação baixa das orelhas, retrognatismo, podendo notar-se retardo mental, e cardiopatia congênita. A fenda palatina está presente em apenas 50% dos casos, o que torna o caso em estudo ainda mais peculiar. Os homens podem apresentar hipospádia e criptorquidia³.

Contudo, a confirmação diagnóstica deve ser rea-

lizada com a utilização de análise do cariótipo, a pesquisa de regiões específicas por FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou pelo MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification). Nos últimos anos, a primeira linha para tal confirmação diagnóstica, é a avaliação por Array Comparative Genomic Hybridization (array-CGH) ¹³.

Vale ressaltar que o diagnóstico só é endossado com a detecção da deleção do braço curto do cromossomo 4, para isso utiliza-se o cariótipo em cultura de células do sangue periférico, contudo em casos onde a deleção é submicroscópica e o cariótipo se apresenta normal, faz-se necessário a utilização de outras técnicas diagnósticas, dentre elas citogenética convencional, FISH, MLPA e array-CGH⁶.

O diagnóstico diferencial por sua vez, deve ser feito com a síndrome Pitt-Rogers-Danks, doença também genética causada por uma microdeleção do cromossomo 4, que se manifesta com um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, fácies caracterís-

tica, deficiência mental e convulsão. Possui prognóstico desfavorável com a sobrevivência de aproximadamente dois anos, o óbito é devido às complicações respiratórias e cardíacas. ^{3,7,14}. A diferenciação se faz por meio do cariótipo, que no presente caso não demonstrou anormalidades.

Com o diagnóstico determinado, permite-se delinear um plano estratégico para o portador e sua família permitindo um seguimento mais dirigido, bem como a apresentação de um prognóstico. Este depende da presença ou ausência de malformações graves e epilepsia².

CONCLUSÃO

A SWHS aqui relatada se refere a uma doença genética rara, com prognóstico reservado e que necessita de diagnóstico precoce, a fim de permite delinear um plano estratégico para o portador e sua família, alcançando assim um seguimento mais dirigido, e garantindo uma melhor qualidade de vida ao doente.

Pascolat G, Colomé FB, Silva TR, Faxina CF, Hasegawa HA. Syndrome of Wolf- Hirschhorn: case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):67-69.

ABSTRACT - Introduction: Wolf-Hirschhorn syndrome is a genetic anomaly characterized by the terminal deletion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). Patients with this syndrome may present mental deficiency and seizures. The genetic study is fundamental for the syndromic diagnosis and prognosis evaluation. Case report: male, 3 years old, diagnosed with WHS (confirmed by karyotype), presents with reduced cephalic perimeter, low ear-implantation, macroglossy, epicanthus, hypertelorism and gonadal hypoplasia. Discussion: Hypertelorism, epicanthus and microcephaly are the most significant clinical manifestations, and the diagnosis can only be confirmed using the karyotype, allowing the physician to establish a directed and more specific follow-up. Conclusion: WHS is a rare genetic disease with a dark prognosis and demands an early diagnosis, in order to allow the creation of a strategic therapeutic plan, suitable follow-up and a great improvement on the patient and family's quality of life.

KEYWORDS - Genetics, Karyotype, Wolf-Hirschhorn Syndrome.

REFERÊNCIAS

- GONZALES, C.H.; WAJNTAL, A.; CAPELOZZI, V.L. Caso em Foco. J. Pediat. São Paulo, 1981, 3: 180-184.
 - BATTAGLIA A, SOUTH S, CAREY JC. Clinical utility card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. European Journal of Genetics. 2011. 19(4).
 - ZOLLINO M, LECCE R, FISCHETTO R, MURDOLO M, FARAVELLI F, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. Am J Hum Genet 2003; 72: (7) 590-7.
 - BERGEMANN, A.D.; COLE, F.; HIRSCHHORN, K. The etiology of Wolf-Hirschhorn Syndrome. Trends in genetics. March 2005, 21 (3): 188-195
 - DIAS, C; MOTA, FM; COSTA, A; REIS, LM. Genes, Crianças e Pediatras. Revista do hospital de crianças Maria Pia. 2006. 15(2).
 - KIM, C.A. ALBANO, L.M.J. BERTOLA, D.R. Genética na prática pediátrica. Pediatría – Instituto da criança hospital das clínicas. 1 edição. Editora Monole. Barueri-Sp. 2010.
 - CABRERA IJC, MARTI HM, FERNÁNDEZ BM, TOLEDO L, ANDRÉS CR, ORERA MA. Familiar Pitt-Rogers-Danks: two new cases. Rev Neurol 2001; 33 (13): 439-43.
 - MOREIRA, A. S. S, RAMOS, T. D. SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO. XXVII Jornada Científica do Internato do Curso de Medicina do UNIFESO, 2016. 1(1).
 - BARRETO, MC. Deleção na região do Síndrome de Wolf-Hirschhorn: do genótipo ao fenótipo. 2014. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: . Acesso em: 19 Ago. 2016.
 - DUARTE, RCB et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleção do braço curto do cromossomo 4p): Relato de caso. Rev. Para. Med. 2007, 21(3): 53-57
 - MEDINA R, ROJAS M, GUEVARA R, CAÑIZALES E, JAIMES V. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Arch Venez Puer Ped 2008; 71. 91-5.
 - JORGE A. AVIÑA F, DANIEL A. HERNÁNDEZ A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromossoma 4. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 50-53.
 - MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, CARTER NP et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities of Congenital Anomalies. The American Journal of Human Genetics. 2010; 86. 749-764
 - RODRÍGUEZ L, ZOLLINO M, CLIMENT S, MANSILLA E, LÓPEZGRONDO-NA F, et al. The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): a description of a second case. Am J Med Genet 2005; 136 (15): 175-8..
-