

DOI: <http://dx.doi.org/10.31365/issn.2595-1769.2025.0350>**Síndrome de Wolf-Hirschhorn: um relato de caso***Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report*

Síndrome de Wolf-Hirschhorn: informe de un caso

Ana Luíza Nardelli-Kühl^{1,2}**Samantha Lopes^{1,3}****Simone Cristina Padilha Stadnick^{1,4}**

¹ Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas - NPCMed, Faculdade de Medicina - Rio do Sul-SC, Brasil.

² ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9840-7413>

³ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9998-6492>

⁴ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-6526>

Autor correspondente:**Ana Luíza Nardelli-Kühl****E-mail:** ana.nardelli@unidavi.edu.br**RESUMO**

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é causada por uma deleção genética do braço curto do cromossomo 4 (4p16.3). Possui incidência de 1:50.000 nascidos vivos e acometimento na proporção de 2:1 entre mulheres e homens. A extensão da deleção cromossômica determina as variações fenotípicas, que podem envolver alterações craniofaciais, crises epiléticas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, hipotonia e malformações de múltiplos sistemas, principalmente o cardíaco. Este estudo irá descrever um caso de SWH em uma criança, feminina, diagnosticada por meio do estudo genético de microarranjo de DNA. Dentre as manifestações da anomalia genética, a criança apresentou o sinal craniofacial típico, crises convulsivas parciais e generalizadas, atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, hipotonia, defeito do nervo óptico, pé caído, malformação do aparelho cardiovascular e dificuldade para ganho de peso. O diagnóstico precoce da SWH é essencial para delinear um plano terapêutico estratégico e personalizado, alcançando melhor prognóstico e qualidade de vida do paciente e familiares. Neste caso, o plano terapêutico multiprofissional permitiu um seguimento assertivo e individualizado.

Palavras-chave: Anormalidades Congênicas; Transtornos Cromossômicos; Síndrome de Wolf-Hirschhorn; Relato de Casos.

ABSTRACT

Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS) is caused by a genetic deletion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). It has an incidence of 1:50,000 live births and a 2:1 ratio between women and men. The extension of the chromosomal deletion determines the phenotypic variations, which may involve craniofacial abnormalities, epileptic seizures, delayed neuropsychomotor development, microcephaly, hypotonia and malformations of multiple systems, especially the cardiac. This study will describe a case of WHS in a female child, diagnosed using a DNA microarray genetic study. Among the manifestations of the genetic anomaly, the child presented a typical craniofacial sign, partial and generalized seizures, severe delay in neuropsychomotor development, microcephaly, hypotonia, optic nerve defect, foot drop, malformation of the cardiovascular system and difficulty in gaining weight. Early diagnosis of WHS is essential to outline a strategic and personalized therapeutic plan, achieving better prognoses and quality of life for patients and families. In this case, the multidisciplinary therapeutic plan allowed assertive and individualized follow-up.

Keywords: Congenital Abnormalities; Chromosome Disorders; Wolf-Hirschhorn Syndrome; Case Reports.

RESUMEN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es causado por una delección genética del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Tiene una incidencia de 1:50 000 nacidos vivos y afecta a las mujeres en una proporción de 2:1. La extensión de la delección cromossômica determina las variaciones fenotípicas, que pueden incluir anomalías craneofaciales, crisis epiléticas, retraso del desarrollo neuropsicomotor, microcefalia, hipotonía y malformaciones de múltiples sistemas, principalmente del sistema cardíaco. Este estudio describirá un caso de SWH en una niña diagnosticada mediante análisis genético de microarrays de ADN. Entre las manifestaciones de la anomalía genética, la niña presentó el signo craneofacial típico, crisis parciales y generalizadas, retraso grave del desarrollo neuropsicomotor, microcefalia, hipotonía, defecto del nervio óptico, pie caído, malformación cardiovascular y dificultad para ganar peso. El diagnóstico precoz del síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es fundamental para diseñar un plan de tratamiento estratégico y personalizado, logrando así un mejor pronóstico y calidad de vida para el paciente y su familia. En este caso, el plan de tratamiento multidisciplinario permitió un seguimiento proactivo e individualizado.

Palabras clave: Anomalías congénitas; Trastornos cromossômicos; Síndrome de Wolf-Hirschhorn; Informe de caso.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é uma condição rara de etiologia genética, classificada como uma doença de deleção cromossômica, que atinge o braço curto da região 4p16.3.¹⁻⁴ Na maioria dos casos, a SWH é diagnosticada após o nascimento, em crianças com uma particularidade craniofacial, o “sinal da glabella” ou “sinal do capacete de guerreiro grego”.^{1,3,4} A deleção cromossômica está associada a crises convulsivas parciais ou generalizadas, atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, anomalias em múltiplos sistemas, principalmente cardíaco, e dificuldade para o ganho de peso.^{5,6}

Considerando a complexidade da síndrome, com incidência de 1:50.000 nascidos vivos e prevalência de 2:1 entre mulheres e homens,¹⁻⁴ o diagnóstico precoce e cuidado especializado são primordiais. A incidência pode ser ainda maior, salvo dificuldades para diagnóstico.⁷ A mortalidade é alta nos primeiros dois anos de vida (30% dos casos), associada a infecções do trato respiratório inferior, malformações cardíacas e anomalias congênitas múltiplas.⁷ Dada a singularidade, profissionais da saúde, nem sempre possuem domínio amplo acerca da conduta nessas condições.

DESCRIÇÃO DO CASO

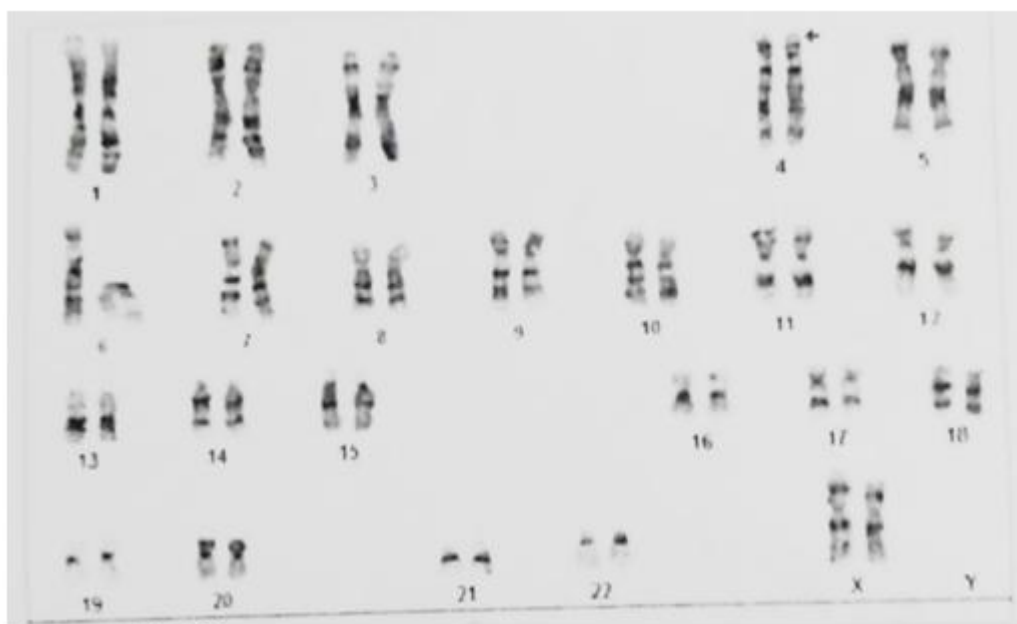
Criança, sexo feminino, pequena para a idade gestacional, nascida prematuramente. Mãe, 27 anos, primigesta de uma gravidez planejada, sem comorbidades. Durante o primeiro trimestre da gestação, a criança apresentou crescimento normal pela ultrassonografia. A partir das 14 semanas de gestação, passou a apresentar retardo do crescimento intrauterino e centralização fetal. Às 33 semanas e 6 dias, a mãe teve um pico hipertensivo 180 x 100 mmHg, com indicação de interrupção da gestação por risco de sofrimento fetal.

A criança nasceu por cesariana

pesando 840g, escore de APGAR de 6 e 9. Foi submetida imediatamente a manobras de reanimação neonatal, sendo realizada intubação orotraqueal (IOT) e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Permaneceu em ventilação mecânica por sete dias após o nascimento. Recebeu nutrição enteral por sonda, sendo iniciado o aleitamento materno em seguida. Apresentou perda ponderal progressiva, sendo introduzida fórmula infantil para adequação nutricional, com ganho de peso satisfatório. Teve quadro séptico, tendo feito uso de antibioticoterapia (Oxacilina e Amicacina; Cefepime e Vancomicina; e Piperacilina e Tazobactam). Realizou ecocardiograma, evidenciando estenose de artéria pulmonar. A criança permaneceu em ambiente hospitalar por 80 dias no total. Desde o nascimento, foi observado sinal facial típico, caracterizado pela glabella proeminente, entre sobrancelhas arqueadas, contínua com uma ponte nasal ampla e olhos acentuadamente espaçados, com estrabismo, levantando-se a suspeita de síndrome genética.

A suspeita de síndrome genética foi avaliada aos sete meses através de análise genética pelo método de bandamento-G. Em todas as células analisadas, foi detectado um segmento cromossômico adicional no braço curto do cromossomo 4. Com 1 ano e 4 meses, realizou correção cirúrgica de cardiopatia congênita. Para dar seguimento à investigação citogenética, com 1 ano e 10 meses, realizou exame para sequenciamento de nova geração (NGS), em que foi detectada uma alteração de número de cópias em heterozigose na região cromossômica 4p16.3-16.1, concluindo-se que esta correspondia ao fenótipo apresentado pela criança. Aos 2 anos e 2 meses, realizou o exame de hibridização genômica por microarranjo, sendo identificada uma deleção de 13 megabases no cromossomo 4 na região p16.3p15.33, posição linear 68345-13159810 (Figura 1). Esta deleção é considerada patognomônica de síndrome de Wolf-Hirschhorn.

Figura 1 - Bandagem cromossômica CGH-array revelando deleção do braço curto do cromossomo 4.



A criança realizava acompanhamento regular com médicos pediatra, oftalmologista, neurologista, cardiologista e geneticista. Evoluiu com atraso importante do desenvolvimento neuropsicomotor. Apresentou assimetria do eixo longitudinal da coluna toracolombar. Não apresentou alterações em pelve, sacro e cóccix. Apresentou pé equinovaro, com comprometimento da flexibilidade dos calcâneos. Desde os nove meses, realizava sessões semanais de fisioterapia e aos dois anos iniciou o uso de órteses em membros inferiores. Apresentou microdontia, realizando acompanhamento com dentista.

Aos 2 anos e 6 meses, a criança teve o primeiro episódio de crise convulsiva, de caráter tônico-clônica, autolimitada. Iniciou tratamento anticonvulsivante com ácido valproico e Fenobarbital, contínuos. No intervalo de um mês, a criança teve nova crise, permanecendo por 1h30min em estado de mal epilético (EME). Foi internada em UTI, diagnosticada com pneumonia e tratada com esquema antibiótico (Amoxicilina + Clavulanato). Após seis meses, teve nova crise tônico-clônica generalizada e novo diagnóstico de pneumonia, sendo internada novamente para realizar antibioticoterapia.

Após dois meses da última internação, a criança, aos 3 anos e 4 meses, teve outra crise convulsiva, com manutenção do EME. Novamente necessitou internação para realizar tratamento de pneumonia recidivante. No total, ela teve quatro episódios de crise convulsiva em nove meses, sendo três concomitantemente a quadros de pneumonia.

Aos 3 anos e 4 meses, recebeu diagnóstico de hidrocefalia compensada, sendo observado foco occipital de hidrocefalia. Aos quatro anos, recebeu diagnóstico de autismo por médico neurologista pediátrico após análise comportamental. Nesse período, a criança iniciou em creche, sendo observada pobre interação com os colegas e professores. A criança tinha fala incompreensível, apenas emitindo gritos. Não sentava sem apoio, não engatinhava ou virava-se de bruços. Apresentava-se irritada e frustrada em ambientes distintos do familiar. Apresentou, ainda, seletividade alimentar extrema, restringindo-se a poucos alimentos, sempre na forma pastosa. Recusava-se a experimentar novas receitas e texturas, e recusava-se a realizar as refeições na ausência dos pais.

Atualmente, aos cinco anos (Figura 2), não teve recorrência das crises convulsivas. Encontra-se em atendimento multidisciplinar. Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor atual, a criança interage através de gritos e fala incompreensível,

segue com os olhos, bate palmas, manda beijos, sorri e acena com as mãos. Senta sem apoio, mas se joga para trás eventualmente. Não fica em pé sozinha e não caminha. Encontra-se em uso contínuo de Clobazam, Canabidiol e Melatonina.

Figura 2 - Paciente com sinal do capacete de guerreiro grego revelando hipertelorismo, glabella proeminente, hipertelorismo ocular, sobrancelhas altas e arqueadas, micrognatia e microcefalia.



DISCUSSÃO

A SWH é uma doença genética rara caracterizada pela deleção do braço curto do cromossomo 4, ocasionando fenótipo facial típico, crises convulsivas, microcefalia, hipotonia generalizada, comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso no crescimento e baixo ganho de peso.¹⁻⁶ A primeira descrição da deleção do cromossomo 4 ocorreu em 1961, por Hirschhorn e Cooper.^{7,8} Um segundo caso foi descrito por Bovin e Wolf em 1965.⁹ As manifestações clínicas dos casos foram comparadas, sendo observado em ambos os pacientes proeminência da glabella, hipertelorismo ocular, sobrancelhas altas e arqueadas, micrognatia e microcefalia. Este sinal facial típico foi denominado “capacete

de guerreiro grego”.^{1-6,8,10-12} Estes dois relatos de caso deram nome à síndrome.^{10,11} Foram descritos mais de 300 casos no mundo desde então.^{11,13}

O desenvolvimento na técnica de bandagem cromossômica na década de 80 possibilitou associar o fenótipo da SWH com a deleção do cromossomo 4p16, mais especificamente, no ano de 2004, 4p16.3.¹¹ Aproximadamente 55% dos pacientes diagnosticados apresentaram apenas esta alteração cromossômica,¹¹ o que também foi observado na paciente deste estudo.

A primeira linha para confirmação diagnóstica da SWH é o exame de hibridização genômica por microarranjo,^{6,13,14} utilizado neste caso. Dentre as manifestações da anomalia genética, a criança apresentou o sinal craniofacial típico, crises convulsivas

parciais e generalizadas, atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, defeito do nervo óptico pé caído, malformação do aparelho cardiovascular e dificuldade para ganho de peso.

A investigação diagnóstica é iniciada essencialmente com base na suspeita clínica, contemplando sinais presentes logo ao nascer (sinal facial “capacete de guerreiro grego”, hipotonia de membros inferiores, cardiopatia congênita e baixo peso). Casos de manifestações pré-natais são raros, com baixo desempenho ultrassonográfico.¹ Neste caso, a criança apresentou restrição do crescimento intrauterino, presente em 80% dos casos.²

A epilepsia tem incidência em 90% dos pacientes até três anos de vida.^{2,3,6,11} A base genética das crises consiste na região crítica WHSCR1, WHSCR2 e o gene LETM1, que origina uma proteína necessária para homeostasia do cálcio, cuja deleção levaria a convulsões.^{4,5,6} Esta criança teve três internações em UTI por epilepsia de difícil controle. Encontra-se sem crises desde os quatro anos, atualmente em uso de Clobazam e Canabidiol. Estudos em pacientes com SWH demonstraram que as crises, apesar de serem reprimidas com certa dificuldade nos primeiros anos de vida, vêm a ser bem controladas, de forma que a expectativa de vida dos pacientes seja similar àqueles com distúrbios epilépticos.¹¹

O atraso no desenvolvimento do sistema neuropsicomotor é outro achado comum na SWH.^{1-4,6,8} Defeitos estruturais do sistema nervoso central podem ser detectados através de exames de imagem em 80% dos pacientes. Estes achados não se relacionam com a presença de crises convulsivas.¹¹ Neste caso, uma ressonância magnética de crânio demonstrou hipodesenvolvimento do corpo caloso, dilatação dos ventrículos cerebrais e ausência de hipertensão liquórica. A paciente apresentou diversas disfunções do sistema motor, como hipotrofia de membros inferiores, com grandes dificuldades para atingir os marcos de desenvolvimento, mesmo realizando sessões de fisioterapia

semanais desde os nove meses de idade. A criança também apresentou atraso importante no desenvolvimento da fala, dificuldade de aprendizagem e problemas de interação social, de forma que realiza acompanhamento regular com neurologista e terapeuta ocupacional. Todos os indivíduos com SWH apresentam atraso global de desenvolvimento, com limitação da linguagem a sons monossilábicos. A compreensão está limitada a ordens simples.¹⁰

A hipotonia generalizada é um achado comum,¹⁻⁶ geralmente associada a hipotrofia muscular.^{1,2,3} Existem relatos de crianças com SWH que apresentaram displasia de quadril,^{11,14} o que não foi observado na paciente. A criança apresentou pé equinovaro, condição associada à dificuldade de caminhar e presente em 70% dos casos.^{4,8} Alterações na coluna vertebral, como cifose e escoliose, também foram descritas.⁴ Neste caso, a criança apresentou assimetria do eixo longitudinal da coluna toracolombar com convexidade à esquerda.

A criança apresentou defeito do nervo óptico, o que ocorre em média de 40% dos casos.^{1,5} Apresentou, ainda, estrabismo, comum na SWH.^{10,11} Cerca de um terço dos pacientes apresenta disfunções no trato urinário,^{1,2} o que não foi observado nesta criança. Também não foram observadas alterações do sistema gastrointestinal. A paciente teve quadros frequentes de otite média aguda, muito comum em pacientes SWH.¹⁰ No presente estudo, observaram-se associação de infecção de vias aéreas e febre baixa como fator desencadeante de crises convulsivas e maior susceptibilidade a infecções, ambos relatados em literatura.^{2,4}

Defeitos cardíacos congênitos ocorrem em média em 50% dos casos,^{2-6,11,15} sendo defeitos septais leves e persistência do ducto arterioso as patologias mais comuns.^{2,12,14,15} O gene WHSC1 é o mais provável associado às cardiopatias, por sua interação com o fator de transcrição cardíaca Nkx2.5.¹⁵ Outro gene provável é o FGFR1, que codifica um dos receptores de

crescimento fibroblástico no coração.¹⁵ Neste caso, observou-se alteração cardíaca congênita da válvula pulmonar, sendo a segunda anormalidade cardíaca mais comum entre pacientes com a síndrome.^{1,2}

Apesar da adequação nutricional, pacientes com SWH apresentam baixa estatura e ganho lento de peso.^{1,3,11} Alguns sinais que justificam tal achado são fissuras na estrutura orofacial, dificuldade para sugar e engolir, com consequente aspiração do alimento, e refluxo esofágico.^{1,5,11} Nenhum destes foi observado no presente estudo. Em contrapartida, a criança apresenta microdontia, sendo que 50% dos indivíduos com SWH apresenta alguma alteração dentária.^{1,2,5,6,10,11} Alterações dermatológicas são relativamente comuns,^{8,14} o que não foi observado nesta paciente.

Uma vez que a SWH é genética e não tem cura, o tratamento é basicamente sintomático e multidisciplinar.⁶ Cerca de 35% dos pacientes SWH falecem no primeiro ano de vida, porcentagem associada ao abandono do tratamento.⁴ Há registros de pacientes SWH que chegaram aos 60 anos.⁶ Atualmente, aos cinco anos, a paciente apresenta bom estado geral e bom prognóstico, sem recidiva das crises convulsivas e sem novas internações. Apresenta boa adesão ao plano de tratamento multidisciplinar e medicamentoso.

REFERÊNCIAS

1. Tang F, Zeng Y, Wang L, Yin D, Chen L, Xie D, et al. Prenatal phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11(6):e2155. doi:10.1002/mgg3.2155.
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 (Basel)*. 2021;8(9):751. doi:10.3390/children8090751.
3. Chaudhry C, Kaur A, Panigrahi I, Kaur A. Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series from India. *Am J Med Genet A*.

2020;182(12):3048-3051.
doi:10.1002/ajmg.a.61856.

4. Corrêa T, Riegel M. Análise Citogenética Integrativa da Região Crítica 4p16.3 associada a Síndrome de Wolf Hirschhorn [Dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (UFRGS); 2021 [cited 2024 Feb 10]. 146 p. DOI <http://hdl.handle.net/10183/180605>.

Disponível em:
<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/180605>

5. Rutherford EL, Lowery LA. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol*. 2016;420(1):1-10. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.10.012.
6. Lago RB, Mori XS, Fenellos CB, Malaga DI, Alvarez MAM, Barreiro NG, et al. Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España [Prevalence and geographic distribution of the Wolf-Hirschhorn syndrome in Spain.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2022;96:e202206045.
7. Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik*. 1965;1(5):479-82. doi: 10.1007/BF00279124.
8. Battaglia A, Calhoun ARUL, Lortz A, Carey JC. Risk of hepatic neoplasms in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): Four new cases and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2389-2394. doi:10.1002/ajmg.a.40469.
9. Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schröter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Humangenetik [Internet]*. 1961 [cited 2024 Feb 12];1(5):397-413. DOI 5868696. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5868696/>.
10. Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):485-9. doi:10.17219/acem/24111.
11. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and*

update. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169(3):216-23.

doi:10.1002/ajmg.c.31449.

12. Duarte RCB, Borges PVG, Novaes RS, Carvalho RM, Colonnelli G, D'Oliveira MS. Wolf-Hirschhorn syndrome (terminal deletion of the short arm of chromosome 4p): Case report. Rev. Para. Med. v.21 n.3 Belém set. 2007. DOI 0101-5907. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000300009

13. 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 or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749-64. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

14. Emy Dorfman L, Leite JC, Giugliani R, Riegel M. Microarray-based comparative genomic hybridization analysis in neonates with congenital anomalies: detection of chromosomal imbalances. J Pediatr (Rio J). 2015;91(1):59-67. doi:10.1016/j.jped.2014.05.007.

15. Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. J Pediatr (Rio J). 2020;96(3):279-288. doi:10.1016/j.jped.2019.07.004.

Editor Associado:

Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8253-0501>

Editor Científico:

Fernanda Pinto Mariz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6981-2352>

Editora:

Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro – SOPERJ

E-mail de contato: secretaria@soperj.org.br

Financiamento:

Não há.

Disponibilidade de dados da pesquisa:

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no artigo.

Conflito de interesses:

Não há.

Contribuições dos autores:

AL Nardelli-Kühl: coleta de dados, Redação - preparação do original.

S Lopes: metodologia, redação - revisão e edição.

SCP Stadnick: gerenciamento de recursos, gerenciamento do projeto.