



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Giovanna Lyssa do Vale**

**Ana Luiza Araújo**

**SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: relato de caso e  
revisão de literatura**

**IPATINGA 2024**

**Giovanna Lyssa do Vale**

**Ana Luiza Araújo**

**SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: relato de caso e  
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof<sup>ª</sup>. orientadora: Catarina Amorin Baccarini

**IPATINGA 2024**

# SÍNDROME DE WOLF- HIRSCHHORN: relato de caso e revisão de literatura

Ana Luiza Araújo<sup>1</sup>; Giovanna Lyssa do Vale<sup>1</sup>; Catarina Amorin Baccharini<sup>2</sup>;

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

## Resumo

**Introdução:** a síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é uma condição genética que afeta múltiplos órgãos e sistemas do corpo humano. Ela é causada por alterações genéticas que resultam na perda ou rearranjo de partes do braço curto do cromossomo 4, que inclui genes cruciais para o desenvolvimento. **Objetivo:** relatar caso de suspeita de Síndrome de Wolf-Hirschhorn e correlacionar com a revisão de literatura. **Método:** A pesquisa foi realizada de forma descritiva e comparativa, utilizando revisão de literatura e relato de caso. A busca bibliográfica foi feita utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) nas bases de dados SciELO, LILACS, Dynamed e PubMed. Foram selecionadas publicações dos últimos 10 anos, classificadas no Qualis ou com Fator de Impacto adequado, e relacionadas ao tema estudado, além de informações de instituições especializadas em doenças raras. O relato de caso baseou-se em prontuários médicos e informações de profissionais de saúde, com consentimento informado do responsável pelo paciente. **Relato de caso:** RN, parto cesárea, 37 semanas, peso de 1.722g, apresentou restrição de crescimento intrauterino e desconforto respiratório leve, tratado na UTI neonatal. Diagnósticos iniciais incluíram criptorquidia bilateral, nefropatia cística, cardiopatia congênita, e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O cariótipo revelou adição no braço curto do cromossomo 4, que, associada aos sinais e sintomas apresentados, são sugestivos para Síndrome de Wolf-Hirschhorn,. Teve internações por bronquiolite e COVID-19, além de dificuldades respiratórias e convulsões. Sem confirmação do diagnóstico genético devido a custos, foi internado novamente em 2024, evoluindo rapidamente a óbito após complicações. **Conclusão:** O caso relatado destaca a relevância do diagnóstico precoce da Síndrome de Wolf-Hirschhorn. No entanto, a confirmação genética não pôde ser realizada devido às limitações financeiras, e o desfecho clínico foi agravado pelo óbito do paciente, o que impossibilitou a conclusão diagnóstica por meio de exames genéticos.

**Palavras-chave:** Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Deleção Cromossômica. Genética.

## Introdução

Entre os importantes desafios das ciências da saúde e da práxis médica estão as síndromes genéticas. De outra, parte a evolução científica tem permitido identificar e classificar tais síndromes, auxiliando sobremaneira a condução clínica dos médicos no cotidiano do atendimento em saúde. Entre elas a Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH), tema desse estudo.

O reconhecimento inicial desta condição ocorreu em 1961, quando Cooper e Hirschhorn a descreveram pela primeira vez (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019; Kumar; Berry, 2021), a partir da investigação de um caso clínico de uma criança com falhas na fusão da linha média, baixo peso ao nascer, desenvolvimento comprometido e ocorrência de convulsões logo após o nascimento, foi observada uma monossomia parcial que se destacou como o primeiro exemplo dessa condição em humanos. Essa monossomia parcial foi identificada pela deleção de mais da metade do braço curto do cromossomo 4 (Battaglia; Carey; South, 2015).

Estudos adicionais realizados após a primeira descrição do caso em 1961 contribuíram significativamente para a caracterização da condição, permitindo a sua definição como uma síndrome genética distinta. A análise e a reunião de múltiplos casos semelhantes ajudaram a consolidar o conhecimento sobre essa condição e a estabelecer os critérios diagnósticos, contribuindo para a sua denominação formal (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019; Battaglia; Carey, 2021).

No decorrer das décadas seguintes, ao menos 300 casos foram relatados detalhadamente e possibilitaram organizar um conjunto de informações que permitiram compreender o espectro fenotípico da SWH (Battaglia; Carey; South, 2015).

A SWH, também chamada de síndrome da trissomia 4p, é classificada como deleção de autossomos (CID-11: LD44), singularmente, uma microdeleção na região distal do braço curto do cromossomo 4 (CID-11: LD44) (OMS, 2022), mais especificamente, mas não exclusivamente em 4p16.3 (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019).

A SWH é uma condição genética caracterizada por anomalias craniofaciais e sistêmicas (Aquino *et al.*, 2015), sendo que, em 85% dos casos não ocorre por herança

dos pais, enquanto o restante é resultado de translocações desequilibradas nessa região cromossômica (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019).

Embora que rara, a Síndrome de Wolf-Hirschhorn demanda de maiores estudos e divulgação entre os profissionais da saúde. É essencial que os clínicos considerem a síndrome em casos que apresentem sintomas associados, incluindo-a também em diagnósticos diferenciais, dado que há indicativos de que pode estar sendo subdiagnosticada (Blanco Lago *et al.*, 2022).

Nesse contexto, torna-se imperativa uma sensibilização e formação especializada entre os profissionais de saúde, visando à ampliação de seu conhecimento sobre a síndrome. Essa necessidade justifica a condução do presente estudo, que busca promover uma compreensão mais abrangente e precisa da condição, contribuindo assim para o diagnóstico e manejo adequados.

O estudo tem como objetivo relatar caso de Síndrome de Wolf-Hirschhorn, e correlacionar as características clínicas e genéticas do paciente com os dados da literatura.

## **Método**

Foram observadas as diretrizes éticas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), visto que o relato de caso clínico implica em pesquisas com indivíduos humanos. Como o caso envolve menor, o responsável pelo paciente foi devidamente informado sobre os objetivos do estudo, foi garantido o anonimato, e o aceite em participar do estudo foi celebrado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) responsável (Apêndice B), em duas vias, ficando uma para a participante do estudo e outra para os pesquisadores, para que posteriormente as informações obtidas possam ser utilizadas em publicações de livros, revistas, artigos.

A pesquisa se configura como descritiva e comparativa, utilizando as abordagens de revisão de literatura e relato de caso.

A pesquisa bibliográfica para a construção da revisão de literatura e discussão do caso foi realizada a partir da aplicação dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): Síndrome de Wolf-Hirschhorn AND Genética OR Deleção Cromossômica em português e inglês, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO);

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Dynamed e PubMed.

As publicações foram selecionadas utilizando com critérios de elegibilidade àquelas publicadas nos últimos 10 anos (2014 a 2024); classificadas no Qualis (igual ou superior a B3) ou Fator de Impacto (Apêndice A) e que estavam em acordo com o tema em estudo. Também foram utilizadas informações de instituições e organismos especializados em doenças raras.

O relato de caso foi baseado nos prontuários, laudos, registros médicos disponibilizados e informações coletadas junto aos profissionais da saúde, responsáveis pelo caso.

## **Resultados**

### **REVISÃO DE LITERATURA**

A SWH é uma condição que afeta vários órgãos e sistemas do corpo humano. Ela é causada por alterações genéticas que envolvem a perda ou o rearranjo de partes do braço curto do cromossomo 4, que contém vários genes importantes para o desenvolvimento. Essas alterações genéticas são chamadas de deleções puras ou rearranjos complexos, principalmente translocações desequilibradas, e fazem com que a síndrome seja classificada como uma condição genética contígua, ou seja, que envolve a perda ou o deslocamento de genes vizinhos em um mesmo cromossomo (Aquino *et al.*, 2015).

A extensão da alteração genética é variável. Em cerca de 20% dos casos, a alteração se limita à região mais próxima da ponta do braço curto do cromossomo 4, chamada de 4p16.3, e abrange cerca de 5 Mb (megabases), que correspondem a aproximadamente 2% do tamanho total do cromossomo. Nos outros casos, a alteração pode ser maior e abranger regiões mais internas do braço curto do cromossomo 4, podendo chegar até a região 4p14 (Aquino *et al.*, 2015).

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Trata-se de uma síndrome polimalformativa caracterizada por uma variedade de sintomas (Ferrerias *et al.*, 2022), sendo que, o fenótipo anormal dos pacientes com SWH pode envolver múltiplas partes do corpo e não ter manifestações clínicas específicas (Tang *et al.*, 2023). Em linhas gerais, embora sem consenso científico, supõe-se que a extensão da exclusão de material genético está correlacionada com a gravidade das características dismórficas associadas (Paradowska-Stolarz, 2014).

Habitualmente, os indivíduos afetados por SWH nascem a termo e apresentam baixo peso para a idade gestacional e, em cerca de um terço deles, há relato de algum grau de sofrimento perinatal. A diminuição dos movimentos fetais é observada durante a gravidez na maioria dos casos. Não há contribuição significativa da história familiar, e as idades dos pais são semelhantes às encontradas na população em geral (Battaglia; Carey; South, 2015).

Entre os sinais e sintomas mais frequentes, destacam-se o retardo psicomotor, presente em todos os casos, seguido pela microcefalia, que afeta cerca de 75% dos indivíduos diagnosticados. Além disso, é comum observar alterações faciais, que ocorrem em uma faixa entre 50% e 80% dos casos. Essas alterações incluem anormalidades oculares, registradas em aproximadamente 69% dos pacientes, baixa estatura, identificada em torno de 65% dos casos, e contraturas em flexão, que afetam cerca de 57% dos indivíduos afetados pela síndrome (Ferrerias *et al.*, 2022). Fissuras labiopalatinas uni/bilaterais são relatadas em cerca de um terço dos pacientes, geralmente apresentando deleções maiores que 3,5 Mb (Battaglia; Carey; South, 2015).

O atraso no desenvolvimento é significativo, sendo que, a maioria das crianças não alcança a independência no controle dos esfíncteres, na alimentação ou no vestir-se e menos de metade consegue caminhar autonomamente, com ou sem auxílio. A deficiência no desenvolvimento intelectual varia de moderada a grave, sendo raramente leve. A comunicação é limitada a sons guturais ou palavras de duas sílabas, embora alguns pacientes consigam formular frases simples (Ali *et al.*, 2018; ORPHANET, 2022).

As convulsões geralmente começam entre o período neonatal e os 36 meses de idade (em até 95% dos casos), sendo que, o tipo de convulsão pode variar e frequentemente é desencadeado por febre. O estado epilético afeta metade dos

pacientes e as crianças podem experimentar episódios de ausências atípicas (em mais de 30% dos casos). Aproximadamente metade dos pacientes deixam de ter convulsões na infância (ORPHANET, 2022).

No pós-natal e ao longo da vida, pessoas com a síndrome continuam a demonstrar, consistentemente, uma estatura reduzida e um ganho de peso lento ao longo da vida, mesmo com uma ingestão adequada de calorias e proteínas (Battaglia; Carey; South, 2015).

Na maioria dos casos, são observados defeitos estruturais no sistema nervoso central, destacando-se principalmente a redução da espessura do corpo caloso. Outras anomalias comuns incluem defeitos cardíacos congênitos (em 50% dos casos). As anomalias cardíacas, geralmente não são complicadas e se manifestam por defeitos nos septos atriais e ventriculares, estenose pulmonar e persistência do canal arterial, muitas vezes associados à insuficiência aórtica (Battaglia; Carey; South, 2015).

Ainda podem ocorrer problemas oftalmológicos, auditivos e dentários. Os pacientes podem sofrer de infecções respiratórias e otites médias recorrentes, devido a deficiências de anticorpos (subclasses IgA ou IgG2) (ORPHANET, 2022).

Em cerca de um terço dos casos conhecidos foram observados diversos defeitos no sistema urinário, como refluxo vesicoureteral, rim em forma de ferradura, ausência de um ou ambos os rins, displasia/hipoplasia cística e oligomeganeftrofia (Battaglia; Carey; South, 2015; ORPHANET, 2022).

Metade dos pacientes do sexo masculino apresenta hipospádia e criptorquidia (ORPHANET, 2022).

Entre os sinais e sintomas de face, a aparência facial é semelhante a um capacete de guerreiro grego, marcada por uma ampla ponte nasal que se estende até a região frontal (Figura 1, A, B, C e D), assim como a micrognatia (desenvolvimento anormalmente pequeno ou subdesenvolvimento da mandíbula inferior) (Figura 1, A, B, C e D); sobrancelhas arqueadas (Figura 1, C e D) e filtro curto (distância reduzida entre o nariz e o lábio superior) (Figura 1, A, B e C).

Figura 1: Alguns sinais recorrentes na síndrome de Wolf-Hirschhorn



Fonte: (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019)

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico é fundamentalmente realizado através de um exame físico minucioso, sendo posteriormente confirmado por meio de análise genética molecular ou citogenética. Entre os métodos de escolha para essa confirmação estão a hibridização *in situ* de fluorescência (FISH), a análise por microarray genômico (CMA)(ORPHANET, 2022) e/ou cariótipo para detectar a deleção no cromossomo 4 e, se houver, definir a sua extensão (Aquino *et al.*, 2015). Além disso, as investigações eletroencefalográficas (EEG) costumam revelar achados característicos em aproximadamente 90% dos pacientes (ORPHANET, 2022).

Importa destacar que a detecção do cariótipo é uma prática comum para diagnosticar a SWH, no entanto, é importante notar que essa abordagem pode deixar

passar pequenas deleções, especialmente aquelas com menos de 5 a 10 megabases (Tang *et al.*, 2023).

De outra parte, como já descrito, há grande variabilidade fenotípica devido à extensão variável da deleção 4p responsável e, portanto, alguns dos sinais e sintomas descritos já podem indicar a necessidade de investigar casos suspeitos (Wiel *et al.*, 2022).

A citogenética convencional (padrão e de alta resolução) detecta aproximadamente 50-60% das deleções, enquanto o FISH, utilizando uma sonda, identifica mais de 95%. O CMA detecta todas as deleções atualmente conhecidas da SWH e pode determinar com maior precisão se a deleção é pura ou parte de um desequilíbrio mais complexo, em comparação com o FISH ou a citogenética convencional sozinhos. No entanto, a citogenética convencional pode ser usada em conjunto com o CMA para caracterizar qualquer aberração complexa, se presente (Battaglia; Carey; South, 2015).

Os critérios para diagnosticar a SWH são baseados em diferentes características físicas e de desenvolvimento. Essas características incluem:

1. Nascimento a termo, baixo peso para a idade gestacional e atraso no crescimento: as crianças com SWH tendem a crescer mais lentamente do que o esperado para a idade delas (Aquino *et al.*, 2015; Battaglia; Carey; South, 2015).
2. Retardo mental: não são raros os casos de SWH em que se apresenta dificuldades de aprendizagem e desenvolvimento intelectual (Aquino *et al.*, 2015).
3. Hipotonia congênita: bebês têm músculos mais frágeis que o esperado ao nascer.
4. Convulsões ou anomalias no eletroencefalograma (EEG): alguns pacientes com SWH experimentam convulsões, ou podem ter anormalidades detectadas em EEG.
5. Aparência facial típica: as características faciais comuns incluem microcefalia (cabeça pequena), olhos amplamente espaçados (hipertelorismo), olhos salientes (proptose), boca virada para baixo e lábio superior e filtro labial curtos. Isso frequentemente é comparado à aparência de um capacete usado pelos guerreiros gregos (Aquino *et al.*, 2015).

6. Anomalias congênitas: são relatadas como condições comuns, observadas em diversos casos de SWH (Kumar; Berry, 2021)

7. Manifestações menores: além das características principais, podem ocorrer outros problemas, como defeitos nos olhos, problemas dentários, fissura labial e/ou palatina, perda auditiva e anomalias nos órgãos genitais, urinários e digestivos (Ali *et al.*, 2018; Aquino *et al.*, 2015).

Em linhas gerais, o diagnóstico clínico pós-natal geralmente é determinado por uma combinação de exame físico, exame de imagem, exames laboratoriais e avaliação comportamental (Tang *et al.*, 2023).

No diagnóstico diferencial, é importante considerar diversas síndromes que compartilham características similares, como atraso no crescimento, distúrbios no desenvolvimento intelectual e/ou dismorfismo facial. Algumas dessas síndromes incluem Seckel, Smith-Lemli-Opitz, Opitz G/BBB, Williams, Rett, Angelman e SmithMagenis (ORPHANET, 2022).

Quanto ao diagnóstico pré-natal, é viável quando há um histórico prévio de identificação de um rearranjo específico no cromossomo 4p16.3 em um membro da família (ORPHANET, 2022). Entretanto, os casos de manifestações pré-natais são dispersos e não foram relatados em grandes séries de casos recentes (Tang *et al.*, 2023).

De outra parte, a evolução dos equipamentos e procedimentos diagnósticos, sugere que detectar anormalidades ultrassonográficas pré-natais de forma oportuna pode permitir uma avaliação mais precisa e precoce, contribuindo para o planejamento adequado do tratamento e do acompanhamento do paciente, oferecer aconselhamento preciso para mulheres grávidas e aprimorar a precisão do diagnóstico da SWH, possibilitando intervenções precoces no manejo pré-natal e na abordagem da SWH fetal (ORPHANET, 2022; Tang *et al.*, 2023).

## PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

A prevalência global estimada ao nascimento é de 1/20.000 - 50.000, ocorrendo com mais frequência em mulheres do que em homens (2:1) (ORPHANET, 2022), com

indicações de que há subnotificações em diversos países e regiões (Blanco Lago *et al.*, 2022).

A expectativa de vida de pessoas com SWH varia de 18 a 34 anos, dependendo extensão da deleção genética (Aquino *et al.*, 2015). No entanto, a mortalidade associada a essa síndrome, é estimada em 35% durante os primeiros dois anos de vida. Esse número pode ser subestimado devido a óbitos ocorridos antes da confirmação do diagnóstico da síndrome (Kumar; Berry, 2021).

O início precoce da intervenção para os déficits de desenvolvimento, a prevenção de complicações secundárias e o acompanhamento regular resultarão em melhores resultados para os pacientes com SWH (Xia *et al.*, 2023).

O tratamento inclui necessariamente manter um acompanhamento médico multiprofissional regular e abordar todas as necessidades de saúde dos pacientes de forma integrada pode melhorar sua qualidade de vida e aumentar suas chances de sobrevivência (Aquino *et al.*, 2015).

O foco do tratamento está na correção de problemas que podem ser corrigidos, como anomalias cardíacas, fissura labial e/ou palatina, e problemas oftalmológicos. Terapias complementares, como terapia da fala/comunicação, linguagem de sinais, além de intervenções e terapias ocupacionais, físicas e de desenvolvimento, também são benéficas. Para controlar as convulsões, são administrados medicamentos antiepilépticos (Xia *et al.*, 2023).

Em outra frente, é importante destacar a prevenção de complicações secundárias, incluindo profilaxia antibiótica e infusão intravenosa de imunoglobulina para aqueles com deficiência de anticorpos. Acompanhamento regular é essencial para monitorar o crescimento, o progresso do desenvolvimento e garantir cuidados subspecializados adequados. Além disso, é recomendável realizar anualmente um hemograma completo e testes de função renal. A ultrassonografia hepática de rotina deve ser considerada, pois neoplasias hepáticas ocasionalmente ocorrem na SWH (Xia *et al.*, 2023).

Além disso, garantir uma boa saúde bucal pode ser crucial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, bem como acompanhamento de fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos. Portanto, a equipe multidisciplinar é fundamental (Aquino *et al.*, 2015).

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, nascido em 07 de fevereiro de 2023, com 37 semanas de gestação, parto cesáreo, pesando 1.722 gramas, medindo 47 centímetros e perímetro cefálico de 29,8 centímetros.

A genitora, com 34 anos, encontra-se em sua quarta gestação. Seu histórico obstétrico inclui um parto vaginal anterior e dois episódios de aborto espontâneo. Durante o acompanhamento pré-natal, que compreendeu 10 consultas, foram diagnosticadas infecção do trato urinário, diabetes mellitus gestacional, hipertensão arterial sistêmica e pré-eclâmpsia.

No nascimento o paciente apresentou restrição de crescimento intrauterino estágio 1, aumento da resistência na artéria umbilical, pelo índice de pulsatilidade (IP) e centralização de fluxo. Apresentou boa vitalidade, chorou e corou, porém, evoluiu com desconforto respiratório leve e precoce, sendo encaminhado a unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).

Na UTIN, foi mantido em ar ambiente, evoluiu para padrão respiratório adequado; não apresentou alterações neurológicas evidentes ou instabilidade hemodinâmica. Os exames não apresentaram infecções, sendo dispensada a necessidade de antibioticoterapia.

Apresentou hipoglicemia que foi tratada com dieta enteral por sonda orogástrica (SOG) e via oral por sucção coordenada. Aceitou bem o leite materno e manteve bom controle glicêmico, alcançando ganho ponderal adequado.

Na ultrassonografia verificou-se criptorquidia bilateral com hipospadia; nefropatia parenquimatosa com múltiplos cistos, rim displásico bilateral e no ecocardiograma cardiopatia congênita. Na ultrassonografia transfontanelar verificouse cisto anecoico no plexo coroide esquerdo. Apresentou emissões otoacústicas evocadas transientes ausentes ao teste das orelhinhas. Os resultados são sugestivos para síndrome genética.

No 12º dia de vida (em 19/02/2023) recebeu alta pesando 1.870 gramas, com ganho de 148 gramas e com 45,3 centímetros, um centímetro acima da medida ao nascer. De outra parte, o perímetro cefálico diminuiu 1,6 centímetros em relação as medidas ao nascer.

Na alta foi prescrito vitamina D e orientação para refazer Triagem Auditiva Neonatal (TAN). Realizados encaminhamentos ao ambulatório de nefrologia pediátrica, ambulatório de alto risco e cirurgia pediátrica.

No ambulatório de alto risco foi acompanhado frequentemente com equipe multidisciplinar. No decorrer dos primeiros meses de vida, precisou de atendimento recorrente, por bronquiolite e COVID-19 (com 15 dias de internação e três dias na UTI); edema de testículo, crises convulsivas, tosse com secreção, dificuldades para respirar, abdome edemaciado, dispneia e obstrução das vias aéreas

Em consulta de acompanhamento em 04/2023, não apresentava controle cervical para elevação da cabeça em decúbito ventral, com possível atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Encaminhado para fisioterapia iniciou série com 30 sessões. Finalizada a série fisioterápica, verificou-se, em consulta e relatos da mãe, que a criança tinha dificuldade em acompanhar objetos com os olhos quando estimulada, não tinha controle eficaz da cabeça e pescoço e apresenta fraqueza muscular no tronco e membros.

Em razão do baixo peso, foi encaminhado para nutricionista que iniciou o acompanhamento. Alimentação com leite materno, aptamil 1800, água e TCM, que foi interrompido voluntariamente pelos responsáveis, sendo orientado para o retorno do uso conforme prescrição.

Em todo o período de acompanhamento (10 meses) manteve atraso no desenvolvimento, com baixo peso ponderal.

Solicitado cariótipo em fevereiro de 2023, revelou uma adição de material genético no braço curto do cromossomo 4, especificamente na região p15.2. Essa alteração pode estar associada a condições genéticas que afetam o desenvolvimento físico ou cognitivo, como síndromes causadas por mutações cromossômicas. O resultado associado aos sinais e sintomas indicou a hipótese diagnóstica de Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

Paciente teve desfecho desfavorável, evoluindo para óbito, como consequência das malformações.

## **Discussão**

A SWH apresenta-se com expressividade variável relacionada à extensão da deleção 4p que varia de 1,9 Mb a 25 Mb (Aquino *et al.*, 2015), sendo, portanto, de difícil diagnóstico.

O quadro 1, apresenta os sinais e sintomas relatados no caso e àqueles citados pela literatura, indicando a variedade de sinais e sintomas e a complexidade diagnóstica.

Quadro 1: Comparativo entre sinais e sintomas encontrados no caso relatado e nas diferentes publicações

Sinais e sintomas	Caso relatado	Aquino et al. (2015)	Cammarata Scalisi et al. (2019)	Battaglia Carey; South, (2015)	Battaglia Carey (2021)	Blanco Lago et al. (2022)	Ferreras et al. (2022)	Orphanet, 2022	Wiel et al., (2022)	Kumar; Berry, (2021)	Paradowska-Stolarz, (2014)	Xia et al., (2023)	Ali et al., (2018)	Tang et al. (2023)	Wiel et al. (2022)
Crescimento Intrauterino Restrito	*	*	*		*					*	*		*	*	*
Baixo peso ao nascer	*	*	*		*						*	*			*
Recém-nascido a termo	*			*	*			*		*					
criptorquidia bilateral com hipospadia	*				*			*		*					*
Problemas auditivos	*	*		*		*		*		*			*		
displasia renal	*			*		*				*				*	
nefropatia parenquimatosa com múltiplos cistos	*									*					
Outras anomalias renais	*					*				*		*		*	
Cardiopatia congênita/outros defeitos cardíacos	*			*	*	*				*	*		*	*	*
Microcefalia		*		*	*		*			*		*			

Anormalidades oculares		*			*	*						*			
Baixa estatura	*		*		*					*				*	*
Contraturas em flexão													*		
Hipotonia		*			*					*	*		*		*
Hipotrofia muscular				*											*
Infecções ou problemas respiratórios frequentes	*							*		*					
Face dismórfica e outras características faciais			*	*	*	*	*			*	*				*
Fissuras labiopalatinas uni/bilaterais		*		*									*		*

deficiência intelectual	*	*	*	*	*	*		*		*	*		*		
Convulsões/epilepsia	*	*	*	*	*	*				*		*	*		
Hipertelorismo		*	*				*					*			
Dentição anormal		*		*	*	*				*			*		

Fonte: as autoras (2024)

O caso relatado de recém-nascido do sexo masculino apresenta sinais e sintomas específicos que justificam a hipótese diagnóstica da SWH. Entre eles destacam-se o Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) e baixo peso ao nascer (Aquino *et al.*, 2015; Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019) e recém-nascido a termo (RNT) (Battaglia; Carey; South, 2015).

Outro sinal detectado no caso foi a criptorquidia bilateral com hipospadia, presente em metade dos casos de SWH do sexo masculino (ORPHANET, 2022) e problemas auditivos (Battaglia; Carey; South, 2015; ORPHANET, 2022).

Os achados renais do caso revelaram mais um sinal que justifica a hipótese diagnóstica já que displasia renal é encontrada em cerca de um terço dos casos diagnosticados com SWH (Battaglia; Carey; South, 2015), assim como a nefropatia parenquimatosa com múltiplos cistos e outras anomalias renais que ocorrem em número menor de casos (Kumar; Berry, 2021).

Cardiopatía congênita observada no caso em estudo é relatada como uma condição comum (Kumar; Berry, 2021; Paradowska-Stolarz, 2014).

O acompanhamento inicial do caso descrito revela a ausência de alguns sinais que são considerados típicos. Acerca disso, Wiel *et al.* (2022) explicam que as análises de sequenciamento do exoma revelaram a presença de dois genes dentro da região crítica da síndrome de Wolf-Hirschhorn, cujas variantes de perda de função contribuem para um espectro clínico consistente com SWH atípico ou parcial. O primeiro gene, conhecido como WHSC1 ou NSD2, está parcialmente contido na região crítica da síndrome de Wolf-Hirschhorn. O segundo gene, chamado WHSC2 ou NELFA, está completamente contido na região crítica da síndrome de Wolf-Hirschhorn.

São casos em que os sinais e sintomas diferem do padrão. Sugere o estudo que as deleções de NSD2 são consideradas responsáveis pelo padrão facial da SWH, à luz da observação de achados inespecíficos consistentes a síndrome, como o atraso de crescimento e desenvolvimento, mas sem as características dismórficas típicas (Wiel *et al.*, 2022).

Em contraste com os pacientes que têm síndrome de SWH típica, as crianças com exclusão do gene NSD2 geralmente exibem um espectro menos severo de anormalidades esqueléticas, frequentemente caracterizado pela presença de

clinodactilia. Em geral, nesses casos são sinais e sintomas mais comuns, mas não necessariamente se manifestam em todos os casos, a restrição de crescimento pré-natal e pós-natal, microcefalia, atraso no desenvolvimento, defeitos cardíacos congênitos e vários traços fenotípicos, incluindo hipertelorismo, fissuras palpebrais inclinadas para cima, ponte nasal proeminente, dentição anormal e micrognatia (tamanho reduzido do queixo) (Wiel *et al.*, 2022).

O diagnóstico, portanto, é difícil e devido à grande diversidade de expressão da síndrome, alguns casos podem estar ausentes e gerar dúvidas em indicar a SWH como hipótese diagnóstica (Paradowska-Stolarz, 2014).

Os esforços atuais concentram-se em entender de maneira mais abrangente a progressão natural da síndrome de Wolf-Hirschhorn na idade adulta, com atenção especial para a frequência, tipo e gravidade da disfunção renal, defeitos imunológicos e malignidades, principalmente envolvendo o fígado e o sistema hematopoiético. À medida que a relação entre a gravidade do fenótipo clínico e o tamanho da deleção se torna mais clara, os esforços estão concentrados em entender mais profundamente os pontos de quebra na região crítica dentro do 4p16.3, que abriga o gene ou genes responsáveis pelos diferentes aspectos do fenótipo da SWH (Battaglia; Carey; South, 2015).

Conforme vem sendo constantemente relatado na literatura, são diversos casos que apresentam características incomuns, indicando a importância de se registrar e relatar todos os casos diagnosticados ou suspeitos, assim como fomentar os estudos para ampliar o conhecimento acerca do genótipo-fenótipo relacionado a SWH (Aquino *et al.*, 2015).

A ampliação do conhecimento possibilita, entender os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da SWH, atualizar as diretrizes e condutas, bem como, melhorar a qualidade e o acesso aos diagnósticos e a tratamentos mais eficazes.

## **Conclusão**

A SWH é uma síndrome genética rara que impõe diversos desafios as ciências da saúde e a medicina e está entre os maiores problemas da pediatria moderna por apresentar muitos sinais e sintomas e afetar os diversos sistemas do organismo humano.

Outro ponto complexo da síndrome é o tamanho da deleção que varia entre os indivíduos afetados e, embora não haja consenso, acredita-se que deleções maiores tendem a resultar em deficiência intelectual mais grave e anormalidades físicas mais severas e variáveis do que deleções menores.

Os sinais e sintomas observados no caso descrito como o CIUR, baixo peso ao nascer, criptorquidia bilateral com hipospádia, anomalias renais, cardíacas e de audição, justificam a hipótese diagnóstica e a necessidade de investigar e acompanhar o caso com equipe multidisciplinar. O diagnóstico final demanda esse acompanhamento multidisciplinar e, se feito precocemente, auxilia sobremaneira nas decisões de tratamento e cuidados.

O diagnóstico precoce também é essencial para elevar as possibilidades de controle dos sintomas e melhoria na qualidade de vida. No caso em estudo, os custos elevados impediram o diagnóstico e o desfecho clínico foi agravado pelo óbito do paciente, o que impossibilitou a conclusão diagnóstica por meio de exames genéticos.

Agradecimentos **PATIENT UNDER ANALYSIS OF WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME: case report and literature review**

## Abstract

**Introduction:** Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a genetic condition that affects multiple organs and systems of the human body. It is caused by genetic alterations that result in the loss or rearrangement of parts of the short arm of chromosome 4, which includes crucial genes for development. **Objective:** To report a suspected case of Wolf-Hirschhorn syndrome and correlate it with a literature review. **Method:** The research was conducted in a descriptive and comparative manner, using a literature review and case report. The bibliographic search was performed using the Health Sciences Descriptors (DECS) in the SciELO, LILACS, Dynamed, and PubMed databases. Publications from the last 10 years, classified in the Qualis system or with an adequate Impact Factor, and related to the subject studied were selected, along with information from specialized institutions in rare diseases. The case report was based on medical records and information from healthcare professionals, with informed consent from the patient's legal guardian. **Case Report:** A boy born by cesarean section at 37 weeks, weighing 1,722g, presented with intrauterine growth restriction and mild respiratory distress, treated in the neonatal ICU. Initial diagnoses included bilateral cryptorchidism, cystic nephropathy, congenital heart disease, and delayed neuropsychomotor development. The karyotype revealed an addition on the short arm of chromosome 4, which, associated with the presented signs and symptoms, is suggestive of Wolf-Hirschhorn syndrome. He had multiple hospitalizations for bronchiolitis and COVID-19, in addition to respiratory difficulties and seizures. Due to financial constraints, genetic confirmation could not be performed, and the patient was re-hospitalized in 2024, rapidly deteriorating and passing away following complications. **Conclusion:** This case highlights the importance of early diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome. However, genetic confirmation could not be performed due to financial limitations, and the patient's clinical outcome was worsened by death, preventing diagnostic confirmation through genetic testing.

**Keywords:** Wolf-Hirschhorn Syndrome. Chromosome Deletion. Genetics.

## Referências

- ALI, Mohsin H. *et al.* Congenital cavitory optic disc anomaly and Axenfeld's anomaly in Wolf-Hirschhorn syndrome: A case report and review of the literature. **Ophthalmic Genetics**, v. 39, n. 2, p. 271–274, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823738/>. Acesso em: 13 fev. 2024.
- AQUINO, Sibeles Nascimento de *et al.* Uncommon Oral Cleft in Wolf-Hirschhorn Syndrome. **Brazilian Dental Journal**, v. 26, n. 2, p. 203–206, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/bVNZpyL7fD6jN9KzyTtqJRC/?lang=en>. Acesso em: 11 fev. 2024.
- BATTAGLIA, Agatino; CAREY, John C. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 185, n. 9, p. 2748–2755, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.62341>. Acesso em: 13 fev. 2024.
- BATTAGLIA, Agatino; CAREY, John C.; SOUTH, Sarah T. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 169, n. 3, p. 216–223, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.c.31449>. Acesso em: 12 fev. 2024.
- BLANCO LAGO, Raquel *et al.* Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España. **Rev. esp. salud pública**, v. 96, p. e202206045–e202206045, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-211303>. Acesso em: 10 fev. 2024.
- CAMMARATA-SCALISI, Francisco *et al.* Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of five cases characterized by means of single nucleotide polymorphism microarrays. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 117, n. 4, p. E406–E412, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1054946>. Acesso em: 11 fev. 2024.
- FERRERAS, M. del V. *et al.* Síndrome de Wolf-Hirschhorn, más allá de una enfermedad rara. **Revista de Pediatría de Atención Primaria**, v. 24, 2022. Disponível em: <https://pap.es/articulo/13534/sindrome-de-wolf-hirschhorn-masallade-una-enfermedad-rara>. Acesso em: 11 fev. 2024.
- KUMAR, Naveen; BERRY, Sapna. A case report on Wolf-Hirschhorn syndrome. **International Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 8, n. 4, p. 764, 2021. Disponível em: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/4042>. Acesso em: 13 fev. 2024.
- OMS. **Classificação Internacional de Doenças - CID-11**. 2022. Disponível em: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1460916074>. Acesso em: 11 fev. 2024.

ORPHANET. **Síndrome Wolf-Hirschhorn**. 2022. Disponível em:

[https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=147&Enfermedad=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&search=Disease_Search_Simple&title=Síndrome-de-Wo)

[bin/Disease\\_Search.php?lng=PT&data\\_id=147&Enfermedad=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=Síndrome-de-Wo](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=147&Enfermedad=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&search=Disease_Search_Simple&title=Síndrome-de-Wo)

[lfHirschhorn#:~:text=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&text=Doença](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=147&Enfermedad=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&search=Disease_Search_Simple&title=Síndrome-de-Wo)

[a-de-desenvolvimento-caracterizada-por-desenvolvimento-psicomotor-convulsões-hipotonia](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=147&Enfermedad=Síndrome-de-Wolf-Hirschhorn&search=Disease_Search_Simple&title=Síndrome-de-Wo). Acesso em: 11 fev. 2024.

PARADOWSKA-STOLARZ, Anna. Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS) – Literature Review on the Features of the Syndrome. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 23, n. 3, p. 485–489, 2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979523/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

TANG, Feng *et al.* Prenatal phenotype of Wolf–Hirschhorn syndrome: A case series and literature review. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 11, n. 6, 2023.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36849216/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

WIEL, Luisa Cortellazzo *et al.* From Wolf-Hirschhorn syndrome to NSD2

haploinsufficiency: a shifting paradigm through the description of a new case and a review of the literature. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 1, p. 72, 2022.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550183/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

XIA, Changqing *et al.* Wolf-Hirschhorn Syndrome with Hyperparathyroidism: A Case Report and a Narrative Review of the Literature. **Journal of Pediatric Genetics**, v.

12, n. 04, p. 312–317, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38162156/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

## APÊNDICE A

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

<b>Título da Revista</b>	<b>Dados da revista</b>
Advances in Clinical and Experimental Medicine	Fator de Impacto – 2,1
American Journal of Medical Genetics Part A	Qualis B1
American journal of medical genetics. Part C, Seminars In Medical Genetics	Qualis A1
Archivos Argentinos De Pediatría	Qualis B1
Brazilian Dental Journal	Qualis A2
International Journal of Contemporary Pediatrics	Fator de Impacto – 1,2
Italian Journal of Pediatrics	Qualis A3
Journal of Pediatric Genetics	Fator de Impacto – 0,4
Molecular Genetics & Genomic Medicine	Qualis B3
Revista de Pediatría de Atención Primaria	Fator de Impacto – 0,1
Revista Española de Salud Pública	Qualis B3
Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie	Fator de Impacto – 0,7

**APÊNDICE B****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO****PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS**

Título da pesquisa: PACIENTE SOB ANÁLISE DE SÍNDROME DE WOLFHIRSCHHORN: RELATO DE CASO E ESTUDO CLÍNICO.

Pesquisadora Responsável:

Telefone de contato:

Email:

1. Eu, \_\_\_\_\_, estou sendo convidado (a) a permitir que o caso clínico de meu filho seja estudado e publicado pelos pesquisadores Giovanna Lyssa do V. Veloso, Ana Luiza Araujo, Camila Soares Meira, Profa. Catarina Amorin Baccarini na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. Espera-se que esse trabalho possa enriquecer a literatura médica através da pesquisa e estudo sobre o diagnóstico suspeito, Síndrome de Wolf- Hirschhorn.
3. Diante da idade do paciente a genitora terá como participação responder as perguntas realizadas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da patologia. Paralelo a isso, autorizarei o acesso a cópias do prontuário médico e aos resultados de exames complementares previamente realizados pelo paciente. Permito ainda o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem comprometer o sigilo, dessa forma usando-as com tarjas de censuras.
4. Ao participar desta pesquisa a Sra. bem como seu filho podem não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar além de você outros pacientes e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que meu filho participe deste estudo, são mínimos, visto que não será necessária realização de

procedimentos, além disso não posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a condição clínica de meu filho. Fui informado também que minha identidade e a do meu filho não serão reveladas, ou seja, nossos dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho;

13

6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de meu filho. Ao participar não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;

7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;

8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e não terei nenhum ganho material por aceitar participar.

9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de meu filho participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

### **CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO**

10. Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios da pesquisa. Comprometo-me a colaborar voluntariamente autorizando meu filho e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

11. Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Responsável pelo participante:

---

Assinatura do Responsável pelo participante:

---

CPF: \_\_\_\_\_ Data: \_\_ / \_\_ / \_\_

Nome do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável):

---

CPF: \_\_\_\_\_ Data: \_\_ / \_\_ / \_\_