

cromosoma 4, deleción del brazo corto – chromosome 4, deletion of short arm

Authored by
memjavad

November 15, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *cromosoma 4, deleción del brazo corto – chromosome 4, deletion of short arm*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4570>

Síndrome de Wolf-Hirschhorn (Deleción del Brazo Corto del Cromosoma 4)

Primary Disciplinary Field(s): Genética Médica, Pediatría, Neurología

1. Definición Central y Etiología

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) constituye una grave condición genética caracterizada por la deleción parcial del brazo corto del [cromosoma 4](#), específicamente en la región 4p16.3. Esta deleción resulta en una monosomía de la región terminal del cromosoma, provocando un conjunto de anomalías congénitas y retrasos en el desarrollo profundos. La magnitud de la deleción es variable entre los individuos afectados, pero la manifestación clínica completa del síndrome se asocia con la pérdida de una región genómica clave conocida como la Región Crítica del SWH (WHSCR por sus siglas en inglés), la cual abarca varios genes esenciales para el desarrollo embrionario y postnatal. La penetrancia de esta deleción es alta, y el síndrome es reconocido como una de las microdeleciones cromosómicas más consistentemente asociadas con un fenotipo distintivo y severo, haciendo imperativo su diagnóstico temprano para el manejo clínico.

Etiológicamente, la mayoría de los casos de SWH (aproximadamente el 80-85%) surgen como una deleción **de novo**, lo que significa que la alteración cromosómica no se hereda de los padres, sino que ocurre como un evento esporádico durante la gametogénesis o las primeras etapas del desarrollo embrionario. En estos casos, los cariotipos de ambos padres suelen ser normales, y el riesgo de recurrencia en futuros embarazos es bajo, aunque no nulo, debido al riesgo teórico de mosaicismo germinal parental. El 15-20% restante de los casos se debe a reordenamientos cromosómicos heredados, siendo la causa más común una translocación desequilibrada en la que uno de los padres porta una [translocación balanceada](#) que involucra el cromosoma 4. Aunque el progenitor portador de la translocación balanceada es fenotípicamente normal, existe un riesgo significativo de transmitir cromosomas desequilibrados a la descendencia, resultando en la monosomía del 4p y, potencialmente, en la trisomía de otra región cromosómica, lo que puede complicar aún más el cuadro clínico.

La identificación precisa de la región deletada es crucial para entender la correlación genotipo-fenotipo. Se han definido dos regiones críticas dentro de 4p16.3: WHSCR-1 y WHSCR-2. La deleción de WHSCR-1 se asocia principalmente con las características faciales distintivas y el retraso del crecimiento, mientras que la deleción de WHSCR-2, que incluye genes como **LETM1** y **MSX1**, parece ser directamente responsable de la discapacidad intelectual profunda y las convulsiones. Por lo tanto, la severidad de las manifestaciones clínicas está intrínsecamente ligada al tamaño de la deleción y a la cantidad específica de genes funcionales perdidos. La tecnología de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y los arrays de hibridación genómica comparativa (aCGH) son herramientas esenciales para mapear con precisión estos segmentos perdidos y proporcionar una evaluación pronóstica más detallada a las familias afectadas.

2. Historia y Nomenclatura

Aunque las características clínicas del SWH probablemente se observaron antes, el reconocimiento formal del síndrome como una entidad citogenética distinta ocurrió a principios de la década de 1960. El síndrome lleva el nombre de los genetistas que lo describieron independientemente y de forma casi simultánea. El Dr. Ulrich Wolf y sus colegas en Alemania publicaron un informe detallado sobre un paciente con fenotipo característico y la anomalía cromosómica 4p- en 1965. Paralelamente, el Dr. Kurt Hirschhorn y su equipo en Estados Unidos describieron casos similares, consolidando la asociación entre la delección del brazo corto del cromosoma 4 y el conjunto específico de rasgos dismórficos y discapacidades. Esta doble atribución llevó a la denominación internacionalmente aceptada de Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

La nomenclatura ha evolucionado con el avance de la citogenética molecular. Inicialmente, la condición era simplemente referida como síndrome 4p- o monosomía 4p. Sin embargo, a medida que las técnicas de mapeo genético se refinaron, se hizo evidente que no toda la pérdida del brazo corto era necesaria para la manifestación del síndrome, sino más bien la delección de la región terminal específica 4p16.3. Esta precisión molecular permitió diferenciar el SWH de otras posibles delecciones proximales del cromosoma 4 que podrían no producir el fenotipo clásico. El compromiso de la región 4p16.3 es, por tanto, el sello molecular definitorio, proporcionando la base para el diagnóstico genético moderno y la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes.

El reconocimiento del SWH fue fundamental para el campo emergente de la genética clínica, ya que demostró la correlación directa entre microdeleciones cromosómicas específicas y síndromes de malformación complejos. Antes de estos hallazgos, muchas de estas condiciones eran clasificadas simplemente como "retraso idiopático". El trabajo de Wolf y Hirschhorn, junto con otros descubrimientos citogenéticos de la época, sentó las bases para el estudio sistemático de las anomalías cromosómicas estructurales como causas principales de la discapacidad intelectual y las anomalías congénitas, impulsando el desarrollo de técnicas diagnósticas como el cariotipo de alta resolución y, posteriormente, las técnicas moleculares que hoy son estándar en el diagnóstico genético.

3. Características Clínicas Mayores

El fenotipo del SWH es altamente reconocible y a menudo permite la sospecha clínica al nacer. La característica dismórfica más distintiva es la facies de "casco griego" o "yelmo de guerrero", resultado de la combinación de una **microcefalia**, un puente nasal ancho y prominente, frente alta (glabella prominente) y cejas arqueadas. Además de estos rasgos craneofaciales, los pacientes suelen presentar **hipertelorismo** (ojos ampliamente separados), micrognatia (mandíbula pequeña) y labio leporino o paladar hendido en una proporción significativa de los casos. Estas

anomalías faciales no solo tienen implicaciones estéticas, sino que también pueden contribuir a dificultades en la alimentación y problemas respiratorios en la etapa neonatal, lo que requiere intervención pediátrica inmediata.

El retraso en el desarrollo y la discapacidad intelectual son características universales y las más graves del SWH. La mayoría de los individuos afectados presentan una **discapacidad intelectual grave a profunda**, aunque existen casos raros con deleciones más pequeñas que pueden mostrar un espectro más leve. El desarrollo motor grueso está significativamente comprometido; muchos niños logran caminar solo con asistencia o nunca alcanzan la marcha independiente. El desarrollo del lenguaje es también severamente afectado, siendo la comunicación expresiva extremadamente limitada o inexistente, lo que requiere el uso de métodos alternativos y aumentativos de comunicación. La hipotonía central (tono muscular bajo) es común desde el nacimiento, contribuyendo a los hitos motores retrasados y a problemas posturales.

Otros rasgos clínicos mayores incluyen el **retraso del crecimiento prenatal y postnatal**, lo que resulta en bajo peso y talla corta persistente. Las convulsiones o epilepsia ocurren en más del 90% de los pacientes con SWH, a menudo manifestándose como crisis tónico-clónicas generalizadas o mioclónicas, y pueden ser difíciles de controlar con medicación estándar. La gravedad de la epilepsia se ha vinculado directamente con la delección de WHSCR-2. Finalmente, las anomalías esqueléticas son frecuentes, incluyendo escoliosis, cifosis, y anomalías de los pies y manos, lo que requiere seguimiento ortopédico regular a lo largo de la vida del paciente.

4. Manifestaciones Sistémicas y Comorbilidades

El impacto de la delección del 4p no se limita al sistema nervioso central y a la morfología facial; afecta múltiples sistemas orgánicos, contribuyendo a la alta morbilidad asociada al síndrome. Las **cardiopatías congénitas** son una comorbilidad común, afectando aproximadamente al 50% de los pacientes. Estas pueden variar desde defectos estructurales menores, como la persistencia del conducto arterioso (PCA) o el defecto del septo auricular (DSA), hasta malformaciones complejas que requieren intervención quirúrgica temprana, como la tetralogía de Fallot. La presencia y la severidad de estas anomalías cardíacas son determinantes cruciales del pronóstico y la supervivencia temprana.

Las anomalías del sistema urogenital también son frecuentes. Se ha reportado una alta incidencia de hipospadias y criptorquidia en varones, así como malformaciones renales, incluyendo riñones hipoplásicos o displásicos y reflujo vesicoureteral. Estas anomalías pueden predisponer a infecciones recurrentes del tracto urinario e insuficiencia renal, requiriendo una evaluación renal exhaustiva al momento del diagnóstico. Además, las deficiencias inmunológicas leves, aunque no siempre clínicamente obvias, pueden contribuir a una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias, lo que representa un riesgo significativo para la salud, especialmente durante la

infancia.

Desde una perspectiva neurológica y conductual, además de la epilepsia, los pacientes con SWH a menudo presentan dificultades sensoriales, particularmente problemas de audición y visión. Los problemas oculares incluyen estrabismo, colobomas del iris y atrofia óptica. En cuanto al comportamiento, aunque suelen ser descritos como sociables y afectuosos, pueden manifestar síntomas de **Trastorno del Espectro Autista (TEA)**, conductas repetitivas o autolesivas, especialmente en respuesta a la frustración comunicativa o a entornos sobreestimulantes. El manejo de estos desafíos conductuales y neurológicos requiere un enfoque terapéutico multidisciplinario que incluye terapia ocupacional, fisioterapia, logopedia y, a menudo, manejo farmacológico para las crisis convulsivas.

5. Bases Genéticas y Mecanismos de la Delección

La patogenia del SWH radica en la **haploinsuficiencia**, el fenómeno por el cual la pérdida de una copia de un gen (quedando solo una copia funcional) no es suficiente para mantener la función biológica normal, llevando al desarrollo de la enfermedad. La región crítica del SWH (4p16.3) contiene varios genes candidatos cuya pérdida contribuye colectivamente al fenotipo. Dos genes son de particular interés: **WHSC1** (Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1) y **LETM1** (Leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein 1).

El gen *WHSC1*, también conocido como *NSD2*, codifica una histona metiltransferasa que se cree que juega un papel crucial en la regulación epigenética del desarrollo. La pérdida de una copia de *WHSC1* se ha correlacionado fuertemente con las características dismórficas craneofaciales y el retraso del crecimiento. Por otro lado, el gen *LETM1*, que codifica una proteína de membrana mitocondrial, está implicado en la homeostasis del calcio dentro de la mitocondria. La haploinsuficiencia de *LETM1* ha sido consistentemente asociada con el desarrollo de la epilepsia y el deterioro neurológico severo observado en el SWH. La delección de ambos genes, junto con otros genes menores en la región, explica la complejidad y la severidad del síndrome.

Los mecanismos subyacentes que dan lugar a la delección 4p16.3 son variados. Las delecciones *de novo* a menudo resultan de errores durante la recombinación meiótica, posiblemente mediados por secuencias de ADN repetitivas de bajo número de copias (LCRs) que facilitan la recombinación homóloga no alélica (NAHR). En los casos de translocaciones, el desequilibrio surge cuando el gameto hereda el cromosoma 4 anormalmente reordenado del progenitor portador. La translocación más común es la que involucra el brazo corto del cromosoma 4 y el brazo largo del cromosoma 8 (t(4;8)). La naturaleza de la delección, ya sea terminal o intersticial, y su tamaño, son factores predictivos importantes. Las delecciones más grandes, que superan los 5 Mb, generalmente resultan en fenotipos más severos y un pronóstico más reservado, mientras que las delecciones más pequeñas que solo abarcan la WHSCR-2 tienden a presentar la tríada de

discapacidad intelectual, epilepsia y microcefalia, pero con rasgos faciales menos prominentes.

6. Diagnóstico y Manejo Clínico

El diagnóstico del Síndrome de Wolf-Hirschhorn se basa inicialmente en la sospecha clínica ante la presencia de la facies de "casco griego", microcefalia y retraso psicomotor severo. La confirmación, sin embargo, requiere pruebas genéticas. Tradicionalmente, el **cariotipo** de alta resolución puede detectar la deleción cromosómica si esta es lo suficientemente grande (típicamente >5 Mb). No obstante, para las deleciones más sutiles, la técnica de elección histórica ha sido la **Hibridación Fluorescente *in Situ* (FISH)**, utilizando sondas específicas para la región 4p16.3, lo que permite una detección rápida y precisa de la monosomía terminal.

En la práctica clínica contemporánea, la técnica de elección para la caracterización completa es el **Array de Hibridación Genómica Comparativa (aCGH)**. El aCGH ofrece la máxima resolución, permitiendo identificar el tamaño exacto de la deleción en pares de bases y mapear con precisión qué genes críticos han sido perdidos. Esta información no solo confirma el diagnóstico de SWH, sino que también es vital para la correlación genotipo-fenotipo y para informar el pronóstico específico. En los casos donde se sospecha una translocación parental, se debe realizar un cariotipo a ambos padres para determinar el riesgo de recurrencia y proporcionar un adecuado asesoramiento genético.

El manejo del SWH es fundamentalmente **multidisciplinario** y de soporte, dada la naturaleza multisistémica del trastorno. Requiere la coordinación de neurólogos (para el control de la epilepsia), cardiólogos (para los defectos cardíacos), nefrólogos, ortopedistas y un equipo de terapeutas. La intervención temprana es crítica: la fisioterapia y la terapia ocupacional están destinadas a maximizar la función motora y la autonomía, mientras que la logopedia se centra en desarrollar habilidades comunicativas, a menudo a través de sistemas de comunicación aumentativa. Debido a los problemas de alimentación y el reflujo gastroesofágico, la intervención nutricional y, en muchos casos, la colocación de una sonda de gastrostomía, son necesarios para asegurar un crecimiento adecuado y prevenir complicaciones pulmonares por aspiración.

7. Pronóstico y Expectativa de Vida

El pronóstico para los individuos con Síndrome de Wolf-Hirschhorn es reservado, particularmente en la primera infancia. La **mortalidad es significativamente alta** durante el primer año de vida, principalmente debido a complicaciones asociadas con cardiopatías congénitas graves, infecciones recurrentes y, en menor medida, la dificultad para controlar la epilepsia refractaria. Se estima que hasta un tercio de los niños afectados no sobreviven más allá de la primera infancia.

Sin embargo, para aquellos que superan la etapa neonatal y la infancia temprana, la expectativa de vida ha mejorado considerablemente gracias a los avances en la atención médica, el manejo

de las convulsiones y las correcciones quirúrgicas de los defectos cardíacos y renales. Los individuos que sobreviven hasta la edad adulta generalmente requieren **atención y soporte total** debido a su discapacidad intelectual profunda y las comorbilidades médicas persistentes. La calidad de vida está directamente relacionada con la intensidad del soporte terapéutico y la estructura familiar y social que se les proporciona.

Los factores que influyen directamente en la supervivencia y el desarrollo a largo plazo incluyen el tamaño de la deleción (deleciones más pequeñas suelen correlacionarse con una mayor longevidad), la presencia y severidad de las malformaciones cardíacas y la respuesta al tratamiento anticonvulsivo. A pesar de los desafíos, los pacientes con SWH a menudo demuestran un temperamento afectuoso y una interacción social limitada pero significativa. El objetivo del cuidado a largo plazo es maximizar su bienestar, proporcionar un entorno seguro y enriquecedor, y gestionar activamente las complicaciones médicas crónicas que inevitablemente acompañan a esta grave condición genética.

Further Reading

[Síndrome de Wolf-Hirschhorn \(Wikipedia\)](#)

[Orphanet: Síndrome de Wolf-Hirschhorn](#)

[Genetic and Rare Diseases Information Center \(GARD\) - Wolf-Hirschhorn Syndrome](#)

[Online Mendelian Inheritance in Man \(OMIM\): Wolf-Hirschhorn Syndrome](#)