

ORIGINAL

Recibido: 9/1/2022
 Aceptado: 22/4/2022
 Publicado: 8/6/2022

e202206045

e1-e13

Prevalence and geographic distribution of the Wolf-Hirschhorn syndrome in Spain

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Esta investigación fue desarrollada de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz (PI: 2374 I y II, HULP, Madrid, España). El trabajo ha sido financiado en parte por el proyecto FIS (ISCIII) 18/OI433 del Dr. J. Nevado con parte de fondos FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) y, en parte, por PI (Convenio de Investigación entre AESWH [Asociación Española de Síndrome de Wolf-Hirschhorn] e INGEMM [Instituto de Genética Médica y Molecular]-IdiPAZ).

CORRESPONDENCIA

Julián Nevado Blanco
 Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, 261 CP 28046, Madrid, España.
 jnevado@salud.madrid.org

CITA SUGERIDA

Blanco Lago R, Da Silva Mori X, Bel Fenellós C, Málaga Diéquez I, Mori Álvarez MA, Graña Barreiro N, Lapunzina Badía P, Nevado Blanco J. Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España. Rev Esp Salud Pública. 2022; 96: 8 de junio e202206045.

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España

AUTORES

Raquel Blanco Lago	(1)	Ignacio Málaga Diéquez	(1)	Pablo Lapunzina Badía	(2,4,5)
Xana da Silva Mori	(2)	Mª de los Ángeles Mori Álvarez	(2,4,5)	Julián Nevado Blanco	(2,4,5)
Cristina Bel Fenellós	(3)	Natalia Graña Barreiro	(6)		

FILIACIONES

- (1) Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, España.
- (2) Departamento de Investigación y Psicología en Educación, Facultad de Educación, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.
- (3) Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPAZ (Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz). Madrid, España.
- (4) Centro de Investigación Básica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.
- (5) ITHACA-European Reference Network. Hospital la Paz. Madrid, España.
- (6) Responsable del Área Médica y Directora del Comité Científico, Asociación Española de Síndrome Wolf-Hirschhorn. Madrid, España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // El Síndrome de Wolf-Hirschhorn es una enfermedad poco frecuente de origen genético causada por la delección del extremo distal del cromosoma 4, que incluye preferentemente la región p16.3. Los objetivos de este trabajo fueron determinar la prevalencia de la enfermedad en la población española, así como establecer la distribución geográfica del síndrome a lo largo de la geografía nacional, dilucidando el rango de edad en el que existían más pacientes afectados.

MÉTODOS // Para la investigación se reclutaron 80 pacientes diagnosticados con el síndrome en el periodo 2013-2021, en todo el territorio español, gracias a los acuerdos con la Asociación Española de Síndrome Wolf-Hirschhorn (AESWH). La información clínica de los pacientes se obtuvo mediante dos cuestionarios estandarizados que fueron cumplimentados por médicos de referencia y los padres, siendo completados y corroborados con los distintos informes médicos de cada paciente y, al menos, una entrevista a una entrevista a los padres. La caracterización molecular de la enfermedad se realizó mediante el uso de *microarrays* de SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism*) (CytoSNP 850K, Illumina). Los datos se trataron estadísticamente utilizando los *softwares* Microsoft Excel (Microsoft Corporation) y SPSS (IBM), mediante las comparaciones entre dos grupos *s* con la prueba *t* de Student (para variables continuas) o con pruebas de Chi cuadrado (para las categóricas). Para más de dos grupos se realizó análisis ANOVA (seguido de las pruebas *post hoc* de Bonferroni o T3-Dunnnett) para variables continuas y pruebas *z* entre proporciones de columna para variables categóricas.

RESULTADOS // En España (hasta 2021) están diagnosticadas ochenta personas con este síndrome, estimándose su prevalencia en 1.69×10^{-4} por cada 10.000 habitantes y/o 1/172.904 por cada recién nacido vivo. En este trabajo se constató la existencia de importantes diferencias de prevalencia entre las comunidades autónomas de nuestro país. La comunidad con más pacientes diagnosticados fue Madrid, aunque la mayor prevalencia se observó en Asturias. Se establecieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la enfermedad (proporción de mujeres sobre varones de 2:1), así como se estableció la edad media al diagnóstico en 7,20 años.

CONCLUSIONES // La prevalencia de este síndrome en España se estima muy por debajo de la prevalencia que se maneja en los textos científicos (1 por cada 50.000 recién nacidos). Adicionalmente, hemos determinado que esta prevalencia muestra grandes diferencias geográficas, lo que nos permite afirmar que este síndrome podría encontrarse infra-diagnosticado en nuestro país. La mayor parte de los pacientes incluidos en esta cohorte se encuentran en edad pediátrica. No se ha podido corroborar que la mortalidad en este síndrome, en nuestra población, ocurra preferentemente durante los dos primeros años de vida, como se venía afirmando.

PALABRAS CLAVE // Síndrome Wolf-Hirschhorn; Prevalencia; Sexo; Edad; Distribución geográfica.

ABSTRACT

BACKGROUND // Wolf-Hirschhorn syndrome is a rare disease of genetic origin caused by the deletion of the distal end of chromosome 4, including at least the region p16.3. The objectives of this work were to determine the prevalence of the disease in the Spanish population, as well as to establish the geographical distribution of the syndrome throughout the Spanish geography, elucidating the age range in which there are more patients.

METHODS // Patients diagnosed with the disease for nine years (2013-2021) throughout the Spanish territory were recruited for the research, thanks to agreements with the Spanish Association of Wolf-Hirschhorn Syndrome (AESWH). The clinical information of the patients was obtained from referring physicians using two standardized questionnaires completed with data from medical reports and the parent interview. The molecular characterization of the disease was made using SNP (single nucleotide polymorphism) *microarrays* (cytoSNP850K, Illumina, USA). The data were statistically processed using Microsoft Excel (Microsoft Corporation) and SPSS (IBM) software, using comparisons between two groups *s* with Student's *t*-test (for continuous variables) or with Chi-square tests (for categorical ones). For more than two groups, ANOVA analyses were performed (followed by Bonferroni or T3-Dunnnett *post hoc* tests) for continuous variables and *z*-tests between column proportions for categorical variables.

RESULTS // In Spain (until 2021) eighty people are diagnosed with this syndrome, estimating its prevalence at 1.69×10^{-4} per 10,000 inhabitants and / or 1/172,904 for each live newborn. This paper remarks the existence of important differences in prevalence between the different regions in Spain. The region with the most diagnosed patients was Madrid, although the highest prevalence was observed in Asturias. Significant differences have been established in terms of sex and disease (ratio of women to men of 2:1), and the mean age at diagnosis has been established at 7.20 years.

CONCLUSIONS // The prevalence of this syndrome in Spain has been estimated well below the prevalence that is handled in scientific texts (1/50,000 newborns). In addition, we have determined that this prevalence shows large geographical differences, which allows us to affirm that this syndrome could be under-diagnosed in our country. Most of the patients included in this cohort are of paediatric age. It has not been possible to corroborate that mortality in this syndrome, in our population, occurs preferably during the first two years of life, as has been claimed.

KEYWORDS // Wolf-Hirschhorn syndrome; Prevalence; Sex; Age; Geographical distribution.

INTRODUCCIÓN

EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN (SWH [OMIM: 194190; CIE-10: Q93.3; CIE-11: LD44.41; ORPHA: 280; MedDRA: 10050361]) está causado por la delección de genes contiguos del brazo corto del cromosoma 4, incluyendo al menos la región 4p16.3, y se caracteriza por una apariencia facial característica denominada *perfil del casco guerrero griego*, retraso en el crecimiento y desarrollo (incluso a nivel prenatal), discapacidad intelectual, microcefalia, hipotonía y crisis epilépticas de diferentes tipos (1-3). La enfermedad tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 50.000 nacidos. El SWH se da con mayor frecuencia en mujeres que en varones (2:1). En la mayoría de los casos, la alteración genética es el resultado de una pérdida no heredada, pero existen también algunas formas hereditarias debidas a translocaciones cromosómicas familiares y reordenamientos en forma de anillo en el cromosoma 4. En este aspecto, la nueva tecnología de *microarrays* ha permitido el establecimiento de los tamaños en las delecciones en la región candidata de SWH (WHSCR, del inglés *Wolf-Hirschhorn Syndrome critical region*), en comparación con la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o el análisis citogenético convencional, así como determinar otros reordenamientos genómicos crípticos (4). Así, hasta hace poco se pensaba que las translocaciones no equilibradas representaban sólo un 15% de los casos de SWH, mientras que los últimos estudios empleando *microarrays* sugieren que este porcentaje alcanza el 40%-45% (3,4,5). El tamaño de la delección puede variar considerablemente entre 700Kb-35Mb, e incluye una región principal responsable de la enfermedad que implica al gen WSHC1 (NSD2) (3,4). La enfermedad se caracteriza por una variedad de características clínicas con diferentes grados de severidad en la afectación y que implican a distintos órganos, siendo el más afectado el sistema nervioso. Algunas de las alteraciones más frecuentes son retraso del desarrollo y del lenguaje, hipotonía, dismorfias faciales (frente prominente, micrognatia, epícano, hipertelorismo, etc.) y corporales

(cifosis, escoliosis), alteraciones del aparato digestivo, defectos renales y genitourinarios, además de otros defectos cardiacos congénitos, así como diferentes tipos y grados de convulsiones en más del 95% de los casos. Estas convulsiones suelen aparecer durante los primeros meses de vida y los cuatro años, siendo la fiebre el mayor, pero no el único, efecto desencadenante en la mayoría de los casos (2,3,4). Una gran parte de estos pacientes con convulsiones muestran lo que conocemos como estatus epiléptico, habiéndose observado que son los niños con mayor número de estos estatus los que peor grado de neurodesarrollo presentan (6). En muchos de nuestros casos, así como en otros, estas convulsiones de detienen a medida que avanza el desarrollo madurativo de los niños (4). También se observan con asiduidad alteraciones oftalmológicas, auditivas y dentales (2,3,7).

El diagnóstico se basa generalmente en aspectos clínicos y se confirma mediante análisis genético clásico y/o molecular. Existe la posibilidad de diagnóstico prenatal no invasivo (NIPT), así como invasivo mediante el análisis citogénético/molecular tras amniocentesis o biopsia corial. Señalar que en base a nuestra experiencia y la de otros colegas estimamos que este síndrome está infradiagnosticado en España.

No existe un tratamiento médico específico para este síndrome, si bien son recomendables, por sus resultados contrastados, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la logopedia desde una edad temprana. Adicionalmente, se requiere un seguimiento regular por parte de diferentes especialistas, que debe incluir un manejo multidisciplinar de atención temprana, el tratamiento de la epilepsia, aspectos nutricionales, cardiológicos, nefrourológicos, así como neurosensoriales. No existen grandes datos sobre la esperanza de vida en estos pacientes (si bien hay pacientes con más de 60 años en EE. UU.) (8,10) ni trabajos longitudinales que nos ayuden a monitorizar adecuadamente a estos pacientes.

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

Los objetivos que se plantearon en esta investigación fueron:

- I) Estimar la prevalencia del SWH en la población española y, eventualmente, su incidencia anual.
- II) Describir la distribución geográfica del síndrome entre las distintas comunidades autónomas.
- III) Describir el rango de edad en el que existían más pacientes y estudiar la relación de ésta en función del sexo.
- IV) Describir la edad media al diagnóstico en este síndrome en España.

SUJETOS Y MÉTODOS



Población. La población española de pacientes con síndrome Wolf-Hirschhorn estudiada fue reclutada durante los últimos nueve años (2013-2021) por el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Para la recogida y tratamiento de los datos, previamente se firmaron dos convenios de colaboración entre la Asociación Española de Síndrome Wolf-Hirschhorn (AESWH) y el INGEMM-FIBHULP (Idi-Paz). Los familiares de los pacientes diagnosticados fueron informados del estudio y firmaron un documento de consentimiento informado. La investigación fue desarrollada de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Universitario la Paz (PI: 2734-I y II. HULP, Madrid, España). La información clínica de los pacientes se obtuvo de los médicos de referencia y de ambos padres, mediante dos cuestionarios estandarizados (validados por un genetista y una neuropediatra, expertos en el síndrome), siendo completados con datos de los informes médicos y, al menos, una entrevista personal y/o telefónica con los padres. Referente a los criterios de inclusión/exclusión, en el estudio quedaron limitados exclusivamente a la existencia o no de estudios genéticos que verificaran el diagnóstico clí-

nico de SWH. Obviamente, aquellos pacientes sin ningún tipo de estudio genético o aquellos en los que no se podía verificar su diagnóstico mediante este tipo de análisis quedaron excluidos del análisis.

Diagnóstico Genético. La caracterización molecular final de la enfermedad se realizó utilizando el *microarrays* de SNPs (CytoSNP850k, Illumina, EE. UU.). Los datos de imagen de SNP-arrays se analizaron utilizando la herramienta *Chromosome Viewer* contenida en el paquete *Genome Studio* (Illumina, EE. UU.). En *Chromosome Viewer*, las puntuaciones de asignación en cada gen menor de 0,15, en cualquier *locus* se consideraron *sin asignación*. Además, se aplicó el análisis de frecuencia de alelos para todos los SNPs. En numerosos casos (>80%) las variantes en número de copias (CNV, del inglés *Copy number variation*) se verificaron mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) P096 (MRC-Holland, Países Bajos). Los análisis de datos se realizaron de acuerdo con los protocolos suministrados por los proveedores, los cuales definen las señales relativas de la sonda dividiendo cada área de pico medida por la suma de todas las áreas de pico de las sondas de control de esa muestra. La relación relativa del área de sonda de cada pico se comparó con una muestra de control de ADN (Promega, Reino Unido), utilizando *Coffalysser.net* (MRC-Holland, Países Bajos). Adicionalmente, muchos de los casos también disponían de un estudio citogenético o FISH (Hibridación fluorescente *in situ*) previos.

Análisis de los datos. Los análisis estadísticos se realizaron con los *softwares* Microsoft Excel (Microsoft Corporation, EE. UU.) y SPSS versión 25 (IBM Corporation, EE. UU.). El análisis descriptivo incluyó las medias±DE para variables continuas y tablas de frecuencia para variables categóricas. Las variables categóricas se tomaron de nuestros dos cuestionarios extraídos de las historias clínicas y se expresaron como 1 (condición presente en algún momento) o como 0 (condición no presente en ningún momento). Las compa-

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
8/6/2022
e202206045

raciones entre dos grupos se realizaron con la prueba t de Student (para variables continuas) o con pruebas de Chi cuadrado (para las categóricas). Para más de dos grupos se realizaron ANOVA (seguido de las pruebas *post hoc* de Bonferroni o T3-Dunnett) para variables continuas y pruebas z entre proporciones de columna para variables categóricas. Se consideró que un valor de p inferior a 0,05 indicaba una diferencia estadísticamente significativa. Las variables estudiadas fueron: número de pacientes; edad; sexo; comunidad autónoma en la que vivían; tener que dejar el trabajo por dedicarse en exclusiva al cuidado del paciente; sospecha de los padres que algo no iba bien previa a su diagnóstico; número de fármacos antiepilépticos suministrados de manera total; número de fármacos antiepilépticos suministrados de manera simultánea; número de episodios de estatus epiléptico; y edad al diagnóstico.

El análisis de los datos se realizó a finales de 2021. Para analizar el número de pacientes se registró la frecuencia absoluta anual (2009-2021) y se comparó el número de pacientes nuevos registrados durante un periodo de doce meses (incidencia). Para la determinación de la distribución geográfica de la enfermedad se analizaron las frecuencias absolutas en cada una de las comunidades autónomas de los pacientes reclutados al final de 2021. Para establecer el porcentaje, en cuanto a prevalencia se refería, se contrastaron los datos obtenidos con los habitantes de cada área según las cifras publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Los datos de sexo, edad y edad al diagnóstico de cada uno de los pacientes se recopilaron a través de una encuesta cumplimentada por sus familiares. Para el estudio de la relación enfermedad-sexo se codificó la variable sexo (0: masculino/1: femenino) y para la edad se agruparon los años en intervalos de cinco años (hasta los 35 años).

La incidencia mínima de nacimientos se estimó a partir del número de casos de SWH

nacidos durante el periodo comprendido entre los años 1990 y 2021 (años de los que teníamos registro de nacimientos de pacientes con este síndrome) y el número total de nacidos vivos en España durante este período (según el INE).

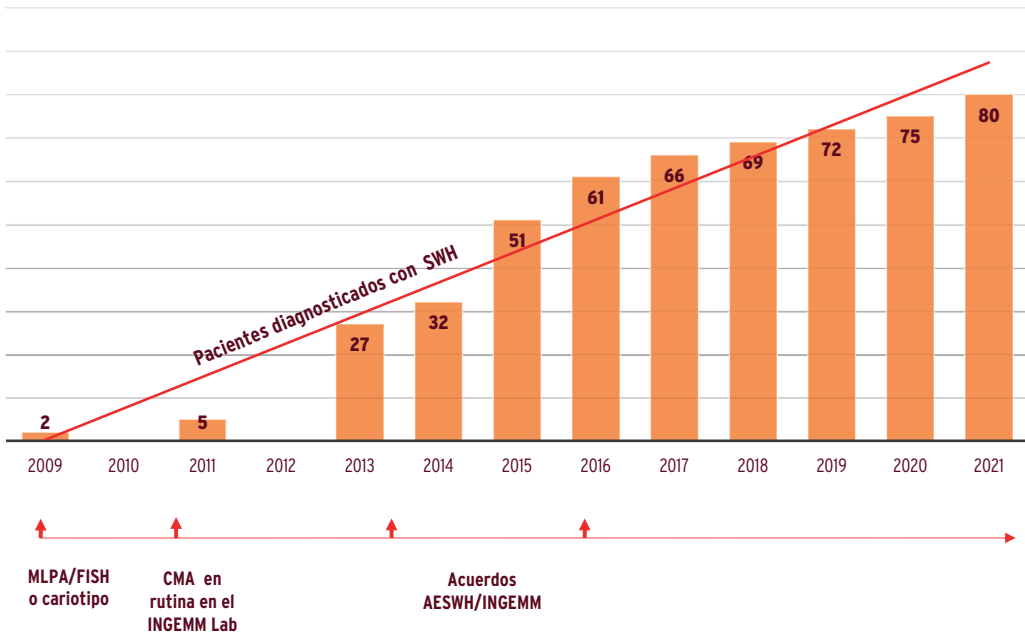
RESULTADOS

||||||||||||||||||||

Prevalencia de la enfermedad en España. Para realizar este estudio reclutamos en España a ochenta personas con un diagnóstico confirmado de SWH. Teniendo en cuenta que la población española, en el momento del trabajo, era de 47.326.687 (fuente: INE, 2021) habitantes, la prevalencia de la enfermedad en el país era pues de $1,69 \times 10^{-4}$ por cada 10.000 habitantes. La incidencia anual de reclutamiento del SWH se estableció en 5-15 casos/año durante los primeros años, fijándose en 5 casos/año en periodos intermedios del reclutamiento. Hasta finales de 2021, podemos establecer su incidencia anual entre 3-4 casos/año **[FIGURA 1]**. Por otro lado, se estableció que la prevalencia/recién nacido vivo era de 1 por cada 172.904 nacimientos. Además, obtuvimos el estatus (vivo o muerto) en los 80 casos reclutados, entre los cuales 77 casos nacieron vivos y los 3 restantes eran parte del procedimiento de diagnóstico prenatal, en los que los padres procedieron a la interrupción voluntaria de la gestación. La **FIGURA 2** muestra los datos de la cohorte de casos nacidos vivos en intervalos de tres años (en azul). Dado que el SWH es una condición relativamente poco frecuente, y varía de un año a otro, utilizamos periodos de tres años en los que constatamos que su frecuencia había aumentado con el tiempo, alcanzando unos picos de 11, 16 y 12 casos nacidos entre los años 2002-2004, 2008-2010 y 2013-15, respectivamente.

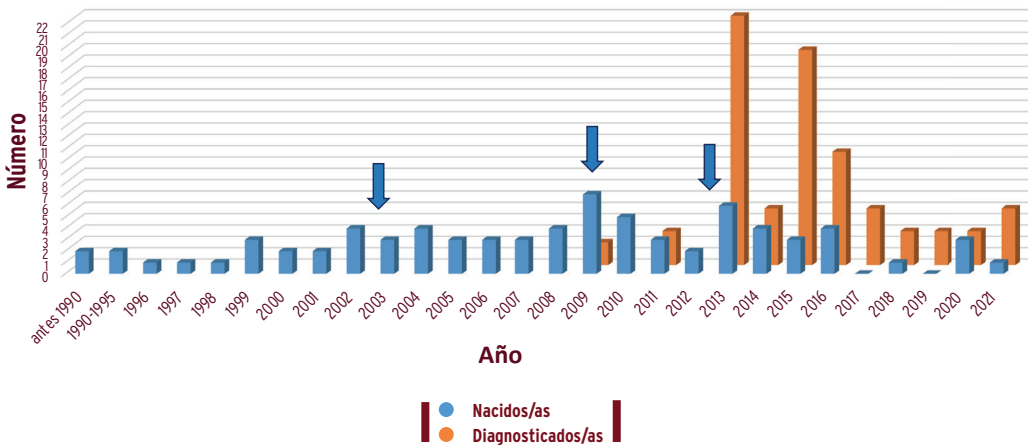
Cuando se comparó el número de casos nacidos (**FIGURA 2** en azul) con el número de diagnósticos realizados (**FIGURA 2**, en naranja) se observó una tendencia hacia un número creciente de diagnósticos realizados, tanto retrospectivamente como poco después del

Figura 1
Evolución del reclutamiento de pacientes con síndrome Wolf-Hirschhorn. Periodo 2013-2021.



Notas: CMA, *chromosomal microarray*; MLPA, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*; FISH, *Fluorescent in situ Hybridization*; AESWH, Asociación Española de síndrome de Wolf-Hirschhorn.

Figura 2
Distribución anual de los nacimientos/diagnosticados de pacientes con síndrome Wolf-Hirschhorn.



Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
8/6/2022
e202206045

nacimiento, a partir de la segunda década de este siglo (en concreto a partir de 2013). Esto se debe entre a otras cosas a los acuerdos con la AESWH y a las mejoras en la resolución de técnicas moleculares, como los *microarrays* en la práctica rutinaria, así como creemos que por una mayor conciencia del fenotipo de este síndrome por parte de los profesionales.

Distribución geográfica. La **FIGURA 3** muestra cómo se distribuían los pacientes en todo el territorio español. Madrid es la comunidad autónoma que más pacientes presentaba (21/80; 26,25%), seguida por Andalucía (13/80; 16,25%), Cataluña (8/80; 10%), Comunidad Valenciana (6/80; 7,5%), Asturias (6/80; 7,5%), Galicia (5/80; 6,25%), Castilla León (4/80; 5%), Murcia, Castilla-La Mancha y Extremadura (3/80; 3,75%), Aragón, Canarias, Extremadura y País Vasco (2/80; 2,5%), Cantabria y Baleares (1/80; 1,25%). En Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla, parece que no existían personas diagnosticadas con este síndrome [**FIGURA 3**] en el momento de escribir este trabajo. Si se considera la población de cada una de las comunidades autónomas, la prevalencia de la enfermedad en cada una de ellas fue significativamente más baja de la esperada [**TABLA 1**], acorde a los estudios reportados en la literatura científica (véase <https://www.orpha.net>; <https://omim.org>) (1,2,10).

Relación enfermedad-edad. En España, el rango de edad de los pacientes evaluados con SWH en este estudio variaba desde el nacimiento hasta los 34 años con una media de edad de 7,20 años y una mediana de 5 años, respectivamente, siendo entre el nacimiento y los 10 años dónde más pacientes fueron evaluados (65/80; 81,25%). Adicionalmente, los adultos (por encima de los 18 años) evaluados se establecieron en mucho menor número (8/80; 10%) [**FIGURA 4**].

Prevalencia por sexo. Analizando la prevalencia por sexo en España se registró que existía un número de mujeres que doblaba al número de hombres afectados por este síndrome

(27 hombres por 53 mujeres), un dato que era estadísticamente significativo entre ambos sexos (prueba t-de Student; $p < 0,001$). Por edades y sexo, la media de edad de los pacientes varones era de $5,95 \pm 4,97$ años y la de las mujeres de $7,8 \pm 8,06$ años (prueba t-de Student; $p = 0,23$), no estableciéndose la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

Edad al diagnóstico. Uno de los principales problemas en las enfermedades poco frecuentes es el tiempo que se establece de media para sus diagnósticos. De hecho, el tiempo medio de diagnósticos en España se sitúa en 80 meses de media (6,67 años) y una mediana de 48 meses (año 2018, *Estudio ENSERio III*, Federación Española de Enfermedades Raras [Feder]). El rango de edad al diagnóstico de SWH en este estudio varió en edad desde el nacimiento hasta los 32 años, con una media de 28 meses (2,33 años) y una mediana de 8 meses, respectivamente, siendo entre el nacimiento y los 10 meses dónde más pacientes había diagnosticados (62/80; 77,5%). Adicionalmente, los adultos (por encima de los 18 años) se diagnosticaron en mucho menor número (8/80; 10%). La media de edad al diagnóstico de los pacientes varones era de 2,5 años y de las mujeres de 2,25 años (prueba t-de Student; $p = 0,87$). En 3 casos se estableció un diagnóstico prenatal, mediante estudio prenatal invasivo y análisis de *microarrays*.

Un dato interesante al entrevistar a los padres/madres es que casi un 74% (59/80 casos) de ellos/as tuvieron sospecha de que algo no estaba bien previamente al diagnóstico clínico o molecular de SWH.

Dedicación y cuidado exclusivo. Cuando mediante la encuesta preguntamos si algunos de los padres/madres tuvieron que dejar de trabajar para dedicarse al cuidado exclusivo del paciente con SWH encontramos que el 58,75 % (47/80) de los padres/madres cuidadores tuvieron que dejar uno de los trabajos. Este hecho parece asociado con un mal control de la epilepsia durante el primer año

Figura 3
Distribución geográfica de los pacientes con síndrome Wolf-Hirschhorn diagnosticados en España.

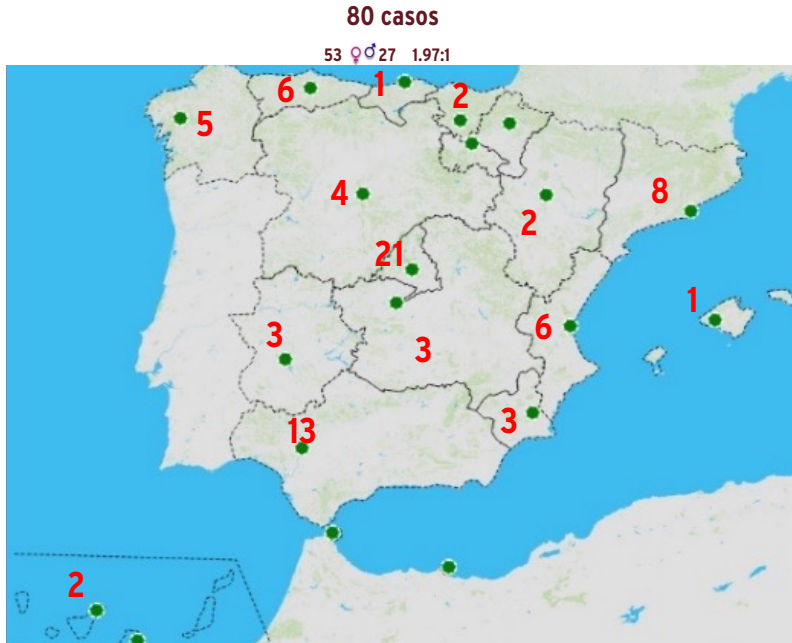
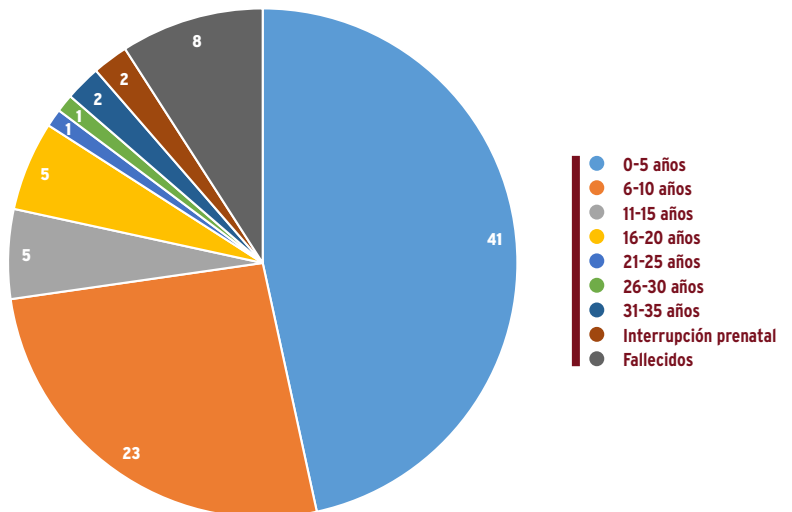


Figura 4
Distribución en función de la edad de pacientes españoles con el síndrome de Wolf-Hirschhorn.



Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
8/6/2022
e202206045

Prevalencia de síndrome de Wolf-Hirschhorn en las distintas comunidades autónomas en relación con la población establecida por el INE en 2021.

Comunidad autónoma	Población (INE, 2021)	Prevalencia 2021
Andalucía	8.600.808	1,56E-06
Aragón	1.413.465	1,41E-06
Asturias	1.113.018	5,39E-06
Baleares	1.339.423	7,46E-07
Canarias	2.346.370	8,90E-07
Cantabria	583.904	1,71E-06
Castilla-La Mancha	2.047.722	1,46E-06
Castilla y León	2.399.530	1,66E-06
Cataluña	7.860.564	1,02E-06
Comunidad de Madrid	6.852.783	3,06E-06
Comunidad Valenciana	5.151.250	1,16E-06
Extremadura	1.054.781	1,89E-06
Galicia	2.691.413	1,48E-06
La Rioja	-	-
Murcia	1.556.075	1,92E-06
Navarra	-	-
País Vasco	2.313.571	8,64E-07
Ciudad autónoma de Ceuta	-	-
Ciudad autónoma de Melilla	-	-
TOTAL	47.326.687	1,69E-06

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL
BLANCO
LAGO
et al.

de vida, verificado con el número de fármacos antiepilépticos suministrados de manera total, simultáneamente o por el número de episodios de estatus epiléptico (2,5 frente a 1,6; 1,88 frente a 1,26; 4,01 frente a 2,05, respectivamente; $p < 0,05$). Cuando alguno de los padres/madres dejaba su trabajo, en el 98% de los casos era la madre quien lo abandonaba.

Tasa de mortalidad. En este periodo de estudio (9 años) se estableció una tasa de mortalidad de 8 casos sobre 77 casos nacidos/as vivo/as (10,4%). La causa de muerte se determinó en 8/8 pacientes fallecidos/as, entre los cuales tres de ellos murieron tras una limitación del esfuerzo terapéutico, después de un nacimiento pretérmino y/o asociado a importantes anomalías congénitas. En otros tantos casos (3) se produjeron, principalmente, a causa de serias complicaciones cardiológicas. Además de las cardiopatías congénitas, otras anomalías incluyeron riñones displásicos, hipoplasia renal e hipoplasia pulmonar. Dos pacientes murieron como resultado de una infección respiratoria complicada con convulsiones y bronco-aspiración. Las edades al fallecimiento variaron desde los 20 minutos, 2 días, 5 meses, 1,5 años, 2,1 años, 6 años, 10 años y 34 años. Adicionalmente, hubo que notificar tres interrupciones voluntarias del embarazo mediante diagnóstico prenatal invasivo con *microarrays*.

DISCUSION



ESTE ES EL PRIMER ESTUDIO QUE ESTIMA la prevalencia del síndrome Wolf-Hirschhorn en España, siendo ésta inesperadamente baja ($1,69 \times 10^{-4}$ por cada 10.000) o una mínima prevalencia de 1 por cada 172.904 recién nacidos vivos. Se encuentra lejos de la constatación a nivel global (situada alrededor de 1 por cada 20.000-1 por cada 50.000 recién nacidos vivos) (1,2) [OMIM, ORPHA-NET]) o en un estudio previo en Reino Unido (alrededor de 1/96.000) (10), pero, a su vez, lejos de la prevalencia estimada recientemente en población italiana (1 por cada 500.000 recién naci-

dos vivos) (11). En este sentido, creemos que se puede afirmar que esta enfermedad se encontraría infradiagnosticada en España y otros países como Italia, por lo que es muy posible que en la población existan más personas con este síndrome, entre unas 5-10 veces más. Entre las razones de esta falta de diagnóstico podrían enumerarse:

- I) La dificultad en su diagnóstico preciso, lo que implica el uso de diferentes técnicas genómicas y cito-genéticas.
- II) Los datos clínicos observados que no son específicos de este síndrome. No se establecieron rasgos clínicos patognomónicos, por el momento.
- III) La necesidad en la mejora de la práctica clínica, como consecuencia de ser una enfermedad poco frecuente y no existir guías clínicas que faciliten su manejo.
- IV) La ausencia de un registro nacional operativo, lo cual, sin duda, dificulta este conteo.
- V) Las transferencias sanitarias a las diferentes CC. AA., lo que ralentiza la transferencia operativa de atención a pacientes entre diferentes regiones. De hecho, pudimos establecer de manera muy evidente que la mejora del reclutamiento de los pacientes es consecuencia de los convenios de colaboración establecidos entre AEWH/INGEMM.

VI) Finalmente, quizás, en cierta medida, debido a determinados avances tecnológicos y la mejora diagnóstica desde el punto de vista genético [FIGURA 1].

Estos datos enfatizan la importancia y la necesidad de la existencia de registros nacionales actualizados de pacientes con SWH, lo que parece ser extrapolable a otras enfermedades poco frecuentes. De hecho, si se consultan las diferentes publicaciones en *Pubmed*,

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
8/6/2022
e202206045

a nivel mundial existirían unos 700 casos de SWH reportados (entre los que, incluyendo al presente estudio, más del 10% serían españoles). De hecho, la principal limitación del estudio es la existencia potencial de familias con SWH que no estaban en contacto con la AESWH o bien no eran asociados en el momento de este estudio, dado que el principal reclutamiento de pacientes se estableció mediante esta Asociación. Adicionalmente, otra de las limitaciones importantes en el estudio es el posible sesgo introducido al contestar los padres los cuestionarios, minimizados al tratar de validarlos mediante la revisión de los informes médicos y consultando a los médicos de referencia de los pacientes, principalmente neuropediatras y genetistas.

Otro de los aspectos destacables en este estudio es la puesta de manifiesto de que existen diferencias de prevalencia en SWH entre las comunidades autónomas (CC. AA.). La comunidad que mayor número de pacientes registra es Madrid, seguida de Andalucía, si bien la mayor prevalencia se sitúa en Asturias, con unos 2,3 y 2,5 puntos porcentuales por encima de Madrid y Extremadura, respectivamente. Quizás estemos ante un hallazgo casual o bien esta mayor prevalencia sea debido a las características sanitarias del Principado de Asturias donde, pese a existir diferentes Centros Hospitalarios, la patología neuropediátrica tiene como referencia a un único centro (Hospital Universitario Central de Asturias, HUCA), que cuenta con profesionales familiarizados ya con el síndrome.

Las diferencias de prevalencia entre las diferentes CC. AA. pueden responder, por tanto, a diversas causas como diferencias en la accesibilidad de los pacientes a centros especializados en patologías del neurodesarrollo, diferencias en el acceso a estudios genéticos, así como diferencias en la sensibilidad diagnóstica entre los profesionales. El diagnóstico de enfermedades raras, como lo es el SWH, resulta complejo si el profesional a cargo del paciente no dispone de la for-

mación especializada que se requiere o bien no puede acceder a ciertas pruebas diagnósticas (como, por ejemplo, los *microarrays*). Por ello, creemos que sería necesario fomentar la formación continuada en enfermedades poco frecuentes y dar a conocer las manifestaciones clínicas más características de las mismas, lo cual, sin duda, reducirá la cantidad de pacientes sin diagnóstico o bien los tiempos de espera para llegar al mismo, con las consecuencias sanitarias, sociales y económicas que esto conlleva (ahorro en pruebas complementarias agresivas y caras, evitar el uso de fármacos que pueden empeorar la situación basal del paciente, reducción de la incertidumbre y ansiedad familiar, etc.). En este sentido, iniciativas como las de la Junta de Andalucía o la Comunidad de Madrid, fomentando el desarrollo y difusión de guías para la valoración de la discapacidad en enfermedades raras y de guías para el manejo de la atención médica en enfermedades poco frecuentes, facilitan estos objetivos.

Entre las soluciones más inmediatas recomendamos facilitar el acceso de los profesionales sanitarios (neuropediatras y genetistas en este caso concreto) a estudios genéticos de calidad (preferentemente, genómicos). De hecho, los *microarrays* sólo están disponibles en la rutina asistencial desde 2008 (en España desde 2010 en adelante). Pero los datos reportados por la AEGH (Asociación Española de Genética Humana, datos no publicados) establecen que en 2017 sólo el 16% de los hospitales públicos en España promovía el uso en rutina diagnóstica establecido para los *microarrays*. Claramente, la edad al diagnóstico de este síndrome está altamente condicionada por la complejidad de las tecnologías utilizadas para el diagnóstico genético **[FIGURAS 1 y 2]**.

La enfermedad se da en el doble de mujeres que de hombres. Estos resultados apoyan otras observaciones previas en otros países **(1,3,6,12-16)**. Actualmente no tenemos respuestas de por qué esta diferencia entre mujeres y hombres,

pero podría tener que ver con diferencias en el tamaño medio de la deleción, siendo mayor en hombres que en mujeres (en términos de millones de pares de bases), por lo que, al perderse algún gen, en una sola copia podría ser letal durante el desarrollo. No obstante, también podría implicar algún gen con efecto de impronta genética. En general, este aspecto diferencial se está estudiando actualmente.

Es también interesante remarcar sobre los datos de este estudio que el mayor número de pacientes diagnosticados son niños con edades comprendidas entre su nacimiento y los 3 años, datos muy similares a los obtenidos a nivel mundial, en los que establecen que la mayoría de pacientes con este síndrome se encuentran en edad pediátrica (0-12 años) (1,2). Actualmente se conoce poco sobre la esperanza de vida de los enfermos con SWH y, de hecho, existen muy pocos estudios sobre personas adultas (8-10), si bien existen pacientes reportados de más de 60 años en el registro internacional de SWH y no tenemos datos sobre estudios longitudinales, ni dentro ni fuera de nuestro país.

En lo referente a la mortalidad en este síndrome, dos son las consecuencias más directas que podemos extraer de este estudio. La primera, en relación con la tasa de mortalidad, estimada en el 10%, por debajo de la establecido por Johnson *et al.* en 1976 (24% en los dos primeros años de vida) o, más recientemente, en el estudio de Reino Unido (17,4% total o 21% durante los primeros dos años de vida; Shannon *et al.*, 2001) en el que se sugiere una correlación positiva con el tamaño de la deleción. Una segunda observación es que la mortalidad durante los dos primeros años de vida en

nuestra cohorte no es mayor que por encima de esta edad, estableciéndose su tasa de mortalidad alrededor del 5% (4/77). Esta observación quizás reflejaría cómo la atención médica ha cambiado drásticamente en los últimos 20-30 años en nuestro país. Como resultado, esperaríamos una verdadera mejoría en la morbilidad y la mortalidad en este síndrome en concreto. Adicionalmente, es posible que los avances en la detección prenatal de múltiples anomalías congénitas y la calidad del análisis genético prenatal hayan llevado a una reducción en el número de nacidos vivos con múltiples anomalías congénitas o deleciones cromosómicas como el SWH, pero esperaríamos que el impacto de este hecho en la mortalidad fuera muy pequeño. De hecho, sólo reportamos tres casos de ILE (interrupción legal del embarazo).

Finalmente, de las entrevistas con los padres/madres de pacientes con SWH extraemos una importante inquietud, como es la falta de conocimiento sobre este síndrome entre los profesionales especializados de nuestro país, lo que concuerda con los datos previos del *Estudio ENSERio III* (Feder, 2018) y que puede explicar los retrasos en el diagnóstico que se producen en ésta y otras enfermedades poco frecuentes. De hecho, según los entrevistados para este trabajo, los que mayormente aportan información sobre este síndrome son la AESWH, seguida de los genetistas y los neuropediatras.

En conclusión, este trabajo representa un registro no oficial de casos de SWH en España y estima una muy baja prevalencia, menor de lo esperado. Adicionalmente, representa una de las pocas cohortes con mayor número de casos reportada en el mundo de pacientes con SWH.

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL
BLANCO
LAGO
et al.





1. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. *Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision.* Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2008; 148C: 246-251.
2. Battaglia A, Carey JC, South ST. *Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update.* Am. J. Med. Genet. Part. C Semin. Med. Genet. 2015; 169: 216–223.
3. Nevado J, Ho KS, Zollino M, Blanco R, Cobaleta C, Golzio C, Beaudry-Bellefeuille I, Berrocoso S, Limeres J, Barrúz P, Serrano-Martín C, Cañero C, Málaga I, Marangi G, Campos-Sánchez E, Moriyón-Iglesias T, Márquez S, Markham L, Twede H, Lortz A, Olson L, Sheng X, Weng C, Wassman ER III, Newcomb T, Wassman ER, Carey JC, Battaglia A, López-Granados E, Wolf-Hirschhorn Spain's Working Group, Douglas D, Lapunzina P. *International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: Update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay.* Proc. Am. J. Med. Genet. Part A. 2020; 182: 257–267.
4. Battaglia A, Carey JC. *The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology.* Am J Med Genet A. 2021;185(9):2748-2755.
5. South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. *Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations.* European Journal of Human Genetics. 2008; 16: 45–52.
6. Blanco-Lago R, Malaga-Dieguez I, Granizo-Martinez JJ, Carrera-Garcia L, Barruz-Galian P, Lapunzina P, Nevado-Blanco J, En Representacion Del Grupo Colaborativo Para El Estudio Del Sindrome de Wolf-Hirschhorn ER-DGCPEEDSW. *Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review.* Rev Neurol. 2017 May 1;64(9):393-400.PMID: 28444681
7. Limeres J, Serrano C, De Nova JM, Silvestre-Rangil J, Machuca G, Maura I, Cruz Ruiz-Villandiego J, Diz P, Blanco-Lago R, Nevado J, Diniz-Freitas M. *Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis.* J. Clin. Med. 2020; 9(11): 3556.
8. Battaglia A, Lortz A, Carey JC. *Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals.* Am. J. Med. Genet. A. 2021;185(6):1794-1802.
9. Carey JC, Lortz A, Mendel A, Battaglia A. *Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 2: Patient-reported outcomes study.* Am. J. Med. Genet. A. 2021;185(7): 2065-2069.
10. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OWJ. *An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality.* J. Med. Genet. 2001; 38: 674-679.
11. Taruscio, D, Vittozi L, Rocchetti A, Torreri P, Ferrari L. *The Occurrence of 275 Rare Diseases and 47 Rare Disease Groups in Italy. Results from the National Registry of Rare Diseases.* International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018;15:1470-88.
12. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. *On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review.* Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2008; 148C (4): 257-269.
13. Corrêa T, Mergener R, Leite JCL, Galera MF, Moreira LMA, Vargas JE, Riegel M. *Cytogenomic Integrative Network Analysis of the Critical Region Associated with Wolf-Hirschhorn Syndrome.* Biomed Res Int. 2018; 5436187.
14. Blanco-Lago R, Malaga-Dieguez I, Granizo-Martinez JJ, Carrera-Garcia L, Barruz-Galian P, Lapunzina P, Nevado-Blanco J, En representacion del Grupo Colaborativo para el Estudio del Sindrome de Wolf-Hirschhorn ERDGCPEEDSW. *Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review.* Rev Neurol. 2017 May 1;64(9):393-400. PMID: 28444681
15. Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, Butnariu LI, Gorduza EV, Gramescu M, Rusu C. *Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Ge-*

Prevalencia y distribución geográfica del síndrome de Wolf-Hirschhorn en España.

RAQUEL BLANCO LAGO et al.

netic Study of 7 New Cases, and Mini Review. Children (Basel). 2021; 8(9):751.

16. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Tsutomu OI, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. *Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 2014; 164A (3): 597-609.*

Prevalencia
y distribución
geográfica
del síndrome de
Wolf-Hirschhorn
en España.

RAQUEL
BLANCO
LAGO
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
8/6/2022
e202206045